



MATEUS AQUINO GONÇALVES

**PREVISÃO TEÓRICA DOS EFEITOS TÉRMICOS E DO
SOLVENTE NOS PARÂMETROS DE RMN DA ÁGUA
EM AGENTES DE CONTRASTE: UMA APLICAÇÃO EM
DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

LAVRAS-MG

2015

MATEUS AQUINO GONÇALVES

**PREVISÃO TEÓRICA DOS EFEITOS TÉRMICOS E DO SOLVENTE
NOS PARÂMETROS DE RMN DA ÁGUA EM AGENTES DE
CONTRASTE: UMA APLICAÇÃO EM DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador

Dr. Teodorico de Castro Ramalho

LAVRAS-MG

2015

**Ficha Catalográfica Elaborada pela Coordenadoria de Produtos e
Serviços da Biblioteca Universitária da UFLA**

Mateus Aquino Gonçalves.

Previsão teórica dos efeitos térmicos e do solvente nos
parâmetros de RMN da água em agentes de contraste: Uma
aplicação em diagnóstico por imagem / Mateus Aquino Gonçalves.
– Lavras : UFLA, 2015.

117 p. : il.

Dissertação (mestrado acadêmico) – Universidade Federal de
Lavras, 2015.

Orientador (a): Teodorico de Castro Ramalho.

Bibliografia.

1. Câncer. 2. Agentes de Contraste. 3. RMI. 4. Constante de
Acoplamento Hiperfino. 5. Espectroscopia. I. Universidade Federal
de Lavras. II. Título.

MATEUS AQUINO GONÇALVES

**PREVISÃO TEÓRICA DOS EFEITOS TÉRMICOS E DO SOLVENTE
NOS PARÂMETROS DE RMN DA ÁGUA EM AGENTES DE
CONTRASTE: UMA APLICAÇÃO EM DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 27 de fevereiro de 2015.

Dr. Luciano Tavares da Costa	UFF
Dra. Kátia Júlia de Almeida	UFLA
Dr. Matheus Puggina de Freitas	UFLA

Orientador

Dr. Teodorico de Castro Ramalho

LAVRAS-MG

2015

AGRADECIMENTOS

Começo esses agradecimentos citando uma frase importante e fundamental em minha vida: “A felicidade só é verdadeira quando compartilhada” (Christopher McCandless). Assim, seria impossível tornar este momento completamente feliz se não compartilhado também com as pessoas que sempre estiveram comigo.

Inicialmente, a Deus, por me guiar e dar forças nos momentos difíceis.

Aos meus pais, Arismar e Célia, por sempre me apoiar e me incentivar em todas as decisões da minha vida. Aos meus irmãos, Juninho e Ana Flávia, pelo carinho, assim como meus avós, José Francisco (*in memoriam*) e Nair, Guri e Elza, que sempre torceram pelo meu sucesso.

Ao meu orientador e amigo, professor Teodorico, pelo incentivo, paciência, confiança e oportunidade de realizar este trabalho.

Aos amigos de Samonte e Lavras, pelos vários anos de amizade.

A todos os amigos do Grupo de Química Computacional, em especial a Josué, João, William, Daiana, Juliana, Letícia Assis e Carol, pela amizade e momentos de descontração.

Ao professor Matheus, pela amizade e ensinamentos.

À Universidade Federal de Lavras, pela oportunidade de ter realizado este trabalho e à FAPEMIG, pelo financiamento dos recursos.

Enfim, agradeço a todos que, de alguma forma, me ajudaram nesta caminhada.

“Inteligência é a capacidade de se adaptar à mudança”

Stephen Hawking

RESUMO GERAL

O câncer é uma epidemia global que afeta significativamente todas as idades e grupos socioeconômicos, tendo como grande dificuldade o diagnóstico na sua fase inicial. Nesse sentido, a ressonância magnética de imagem (RMI), por meio do uso de agentes de contraste eficazes, tem ajudado muito no diagnóstico na fase inicial. Recentemente, nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro e complexos com Mn^{2+} têm recebido grande atenção devido às suas aplicações como agentes de contraste para RMI. Esses materiais podem encurtar o tempo de relaxação das moléculas de água. Assim, no presente trabalho, a face 100 da estrutura do δ -FeOOH e da magnetita (Fe_3O_4), bem como o complexo $[MnH_3buea(OH)]^{-2}$, foram estudados computacionalmente com moléculas de água explícitas, a fim de obter as constantes de acoplamento hiperfino (HFCCs) do 1H e do ^{17}O da água. Simulações de dinâmica molecular (DM) foram realizadas utilizando-se o programa REAX-FF. Por cálculos de ineficiência estatística, as estruturas a partir da simulação de DM foram selecionadas para os cálculos de HFCCs. Os resultados teóricos sugerem que Fe_3O_4 , δ -FeOOH e $[MnH_3buea(OH)]^{-2}$ aumentam consideravelmente a constante de acoplamento hiperfino das moléculas de água. Além disso, δ -FeOOH é sensível aos parâmetros de HFCCs do 1H e ^{17}O , enquanto, no complexo $[MnH_3buea(OH)]^{-2}$, o ^{17}O é muito mais sensível do que o 1H , em relação aos parâmetros de HFCC. Nossos resultados apontam que os óxidos de ferro, tais como δ -FeOOH e Fe_3O_4 , são alternativas promissoras para agentes de contraste convencionais.

Palavras-chave: Câncer, Agentes de Contraste, RMI, Constante de Acoplamento Hiperfino, Espectroscopia.

GENERAL ABSTRACT

Cancer is a global epidemic, which significantly affects all ages and socio-economic groups and one reason is the great difficulty of the initial diagnostic phase. The Magnetic Resonance Imaging (MRI), through effective contrast agents, has greatly helped in the diagnosis at the initial stage. Recently, superparamagnetic iron oxide nanoparticles and complexes with Mn^{2+} have received great attention due to their applications as contrast agents for MRI. Those materials can shorten the relaxation times of water molecules. Thus, in this work, the face 100 of the $\delta\text{-FeOOH}$ and of the magnetite structure (Fe_3O_4) as well as the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ were studied computationally with explicit water molecules in order to obtain the ^1H and ^{17}O hyperfine coupling constants (HFCCs) of water. Molecular dynamics (MD) simulations were performed using the ReaxFF program for subsequent statistical inefficiency calculations. Thus, the structures from the MD simulation were selected for HFCCs calculations. The theoretical results suggest that Fe_3O_4 , $\delta\text{-FeOOH}$ and $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ increase considerably the ^1H and ^{17}O hyperfine coupling constants of the water molecules. In addition, $\delta\text{-FeOOH}$ is sensitive to ^1H and ^{17}O HFCCs parameters, however, in the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, ^{17}O is much more sensitive than ^1H in relation to the HFCC parameters. Our findings point out iron oxides, such as $\delta\text{-FeOOH}$ and Fe_3O_4 as promising alternatives to conventional contrast agents.

Keywords: Cancer. Contrast agents. MRI. Hyperfine constant. Spectroscopy

LISTA DE FIGURAS

PRIMEIRA PARTE

Figura 1	Paul C. Lauterbur (esquerda) e Peter Mansfield (direita) agraciados com o Nobel em 2003 pelas descobertas na área de RMI.....22
Figura 2	Exemplos de imagens obtidas por RMI. a) RMI do cérebro, b) RMI do joelho.....22
Figura 3	Movimento de precessão do spin comparado ao movimento de um pião.....24
Figura 4	Momento magnético μ gerado a partir do momento angular.....25
Figura 5	O núcleo de hidrogênio pode ser visto como uma pequena esfera (1), que possui um movimento de giro, ou spin, em torno do seu próprio eixo (2); por ser uma partícula carregada positivamente (3), irá gerar um campo magnético (\mathbf{B}_0) próprio ao seu redor (4).....26
Figura 6	Tempos T_1 e T_2 para diversos tecidos.....27
Figura 7	Tempo de relaxação longitudinal e transversal da borracha natural.....28
Figura 8	Pulso de $\pi/2$ sobre o sistema de spins.....29
Figura 9	Retorno da magnetização longitudinal.....30
Figura 10	Decaimento da magnetização transversal.....32
Figura 11	RMI cerebral. Imagem a esquerda: sem contraste, nenhuma lesão é visível. Imagem a direita: com contraste (gadolínio), detecção de uma metástase cerebral.....39
Figura 12	Parâmetros que influenciam a relaxação das moléculas de água.....40
Figura 13	Estrutura da magnetita.....42

Figura 14	Estrutura cristalina espinélio da magnetita.....	42
Figura 15	Faces da magnetita.....	43
Figura 16	Representação da célula unitária do δ -FeOOH	44
Figura 17	Ponto crítico de ligação (BCP) entre dois átomos e a orientação tridimensional (x, y, z) das elipçidades ($\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$).....	52
Figura 18	Relação entre a distância de ligações.....	54
Figura 19	Simulação de DM do $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$	57
Figura 20	Função de auto-correlação da acetona em água.....	59

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

Figure 1	Graph of the function of auto-correlation for time in picoseconds. a) Pure water b) Water with magnetite. The blue curve is the correlation and the red curve is the adjustment made.	74
Figure 2	Typical snapshot from a MD simulation of . a) Pure water b) Water in the presence of magnetite.....	80

ARTIGO 2

Figure 1	Structure of the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$	91
Figure 2	Graph of the auto-correlation function for the time in picoseconds. a) δ -FeOOH b) $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$. The blue curve is the correction and the red curve the adjustment done	96
Figure 3	Typical snapshot from a MD simulation of a) $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ with water b) δ -FeOOH with water.....	103
Figure 4	Orbitals of δ -FeOOH.....	107

Figure 5 Electronic density, a) δ -FeOOH and water molecules,
b) $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ in the presence of water
molecules.....107

LISTA DE TABELAS

PRIMEIRA PARTE

Tabela 1	Tempos de relaxação T_1 e T_2 aproximados para diversos tecidos do corpo humano.....	27
Tabela 2	Dados cristalográficos da Magnetita.	43
Tabela 3	Dados cristalográficos do δ -FeOOH.	45

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

Table 1	$^2J(H,H)$ spin-spin coupling constants for pure water molecules computed at the GIAO- PBE1PBE/EPR-III level.	76
Table 2	Average values of the hyperfine Coupling Constant (A_{iso}) for 25, 50 and 100 configurations of magnetite with water.....	79
Table 3	1H hyperfine Coupling Constant for water molecules in presence of Fe ₃ O ₄ computed at the GIAO- PBE1PBE/EPR-III level.....	81
Table 4	QTAIM parameters obtained at the hydrogen bond BCPs for the structures of 1-2(au) (Structures: 1 Water, 2 Magnetite with Water).	82
Table 5	Additional atomic properties obtained by QTAIM for hydrogen bonded atoms (in au) (Structures:1 Water, 2 Magnetite with Water).	83

ARTIGO 2

Table 1	A_{iso} values for $[MnH_3buea(OH)]^{-2}$ and δ -FeOOH.....	101
Table 2	Bond Length values of Mn-O for $MnH_3buea(OH)]^{-2}$	102
Table 3	Selected Bond Length values for $[MnH_3buea(OH)]^{-2}$ and δ -FeOOH.....	102

Table 4	Additional atomic properties obtained by QTAIM calculations for hydrogen bonded atoms (in au) of the $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$105
Table 5	Additional atomic properties obtained by QTAIM for hydrogen bonded atoms (in au) of the $\delta\text{-FeOOH}$107
Table 6	QTAIM parameters obtained at the hydrogen bond BCPs for the structures of 1-2(au) (Structures:1 $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ with water and $\delta\text{-FeOOH}$ with water).....107

LISTA DE SIGLAS

ADF	Amsterdam density functional
AM1	Austin Model 1
BCP	Ponto crítico da ligação
DFT	Teoria do funcional de densidade
DOTA	Ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10- tetra-acético
DTPA	Ácido dietilenotriaminopentacético
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EPR	Ressonância paramagnética eletrônica
FC	Contato de Fermi
FID	<i>Free Induction Decay</i> (Sinal de Indução Livre)
GTF	Funções tipo gaussiana
HFCC	Constante de acoplamento hiperfino
Ln	Lantanídeos
MC	Monte Carlo
MD	Dinâmica molecular
MM	Mecânica molecular
NA	Atrator nuclear
NBO	Orbitais naturais de ligação
PC	Pseudocontato
PM3	Método paramétrico 3
PM6	Método paramétrico 6
QC	Química quântica
QTAIM	Teoria quântica de átomos e moléculas
RCP	Pontos críticos de anel
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância magnética
RM1	Austin Model 1
RMI	Ressonância magnética de imagem
RMN	Ressonância magnética nuclear
SO	Spin-órbita
SPIONs	Nanopartícula superparamagnética de óxido de ferro
STF	Funções tipo Slater
TZP	Função polarizada do tipo triple-zeta
ZORA	Aproximação de ordem regular zero

LISTA DE SÍMBOLOS

$\vec{\mu}$	Momento magnético
A_{iso}	Contato isotrópico
$\vec{\beta}$	Campo magnético
$\nabla^2\rho$	Laplaciano da densidade eletrônica
ω	Frequência
^1H	Hidrogênio
A_{iso}	Contato anisotrópico
A_{SD}	Contato anisotrópico
Cu^{2+}	Cobre-2+
Fe^{2+}	Ferro-2+
Fe^{3+}	Ferro-3+
Fe_3O_4	Magnetita
Gd^{3+}	Gadolínio-3+
M_0	Magnetização de equilíbrio
Mn^{2+}	Manganês-2+
$M_z(t)$	Magnetização no eixo z
O_2	Oxigênio
O^{2-}	Oxigênio-2-
T_1	Tempo de relaxação longitudinal
T_2	Tempo de relaxação transversal
$V(r)$	Energia potencial total do sistema
$\delta\text{-FeOOH}$	Oxido hidróxido de ferro
ε	Elipicidade
$\rho(r)$	Densidade eletrônica

Sumário

INTRODUÇÃO GERAL E REFERENCIAL TEÓRICO	18
1.0 INTRODUÇÃO	18
2.0 REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 Câncer: aspectos gerais	21
2.2 Ressonância Magnética de Imagem (RMI)	21
2.3 Ressonância magnética	23
2.3.1 Princípios básicos da RMN	23
2.3.2 Spin e o momento magnético	25
2.3.3 Processos de relaxação: longitudinal e transversal	26
2.3.4 Tempo de relaxação Longitudinal (T_1)	28
2.3.5 Tempo de relaxação Transversal (T_2)	31
2.3.6 Constante de tempo T_2 versus T_2^*	33
2.4 Interações Hiperfinas	34
2.5 Agentes de contraste	38
2.6 Propriedades dos materiais	41
2.6.1 Magnetita	41
2.6.2 δ-FeOOH	44
2.7 Química Computacional	45
2.7.1 Considerações Gerais	45
2.7.2 Teoria do funcional de Densidade (DFT)	46
2.7.3 Funções de base	47
2.7.4 Métodos quânticos-relativísticos	48
2.7.5 Acoplamento spin-órbita	49
2.7.6 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas	50
2.7.7 Orbitais naturais de ligação (NBO)	54
2.7.8 Dinamica Molecular	55

2.7.9 Ineficiência Estatística.....	58
3.0 OBJETIVOS.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
ARTIGO 1.....	68
ARTIGO 2.....	87
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	114

PRIMEIRA PARTE

INTRODUÇÃO GERAL E REFERENCIAL TEÓRICO

1.0 INTRODUÇÃO

Em razão do alto índice de mortalidade, o câncer é uma das doenças mais temidas pela humanidade (ALMEIDA, 2005). De fato, uma das principais razões para a alta incidência desta doença e o agravamento deste quadro é a dificuldade de diagnóstico na sua fase inicial. É de amplo conhecimento que o tratamento do câncer pode ser bastante eficiente, se diagnosticado precocemente (CHAUDHURI; PAHARI; SENGUPTA, 2009).

Nesse sentido, a ressonância magnética de imagem (RMI) tem surgido como um método de diagnóstico que permite determinar o tamanho e a localização de tumores e de cânceres de várias naturezas, como, por exemplo, o câncer de mama. Na verdade, a RMI das mamas é um método recente que se consolidou como uma importante ferramenta no diagnóstico precoce do câncer de mama. A principal característica é sua altíssima sensibilidade (superior a 95%) na detecção de pequenos focos de tumor, nódulos ou microcalcificações (CHALA; BARROS, 2007).

A RMI, além de ser muito usada na detecção de câncer, como já mencionado, também é bastante utilizada na detecção de lesões, como coluna, joelhos e cérebro. Apesar de ser uma das técnicas mais utilizadas de diagnóstico do câncer, muitas vezes, não é possível obter imagens claras das regiões. Dessa forma, para melhorar as imagens, são utilizados agentes de contraste, que consistem em compostos capazes de melhorar o contraste dos tecidos por meio

da diminuição dos tempos de relaxação (T_1 e T_2) dos átomos de hidrogênios da água (CARVALHO, 2011).

Os agentes de contraste têm como característica serem paramagnéticos. Estes compostos podem ser classificados de acordo com o grau de mudança na intensidade do sinal, ou do brilho na imagem de ressonância. A eficácia dos agentes de contraste é dependente de vários parâmetros básicos, incluindo a concentração, o número de sítios de coordenação, o momento magnético, a distância entre os íons, os hidrogênios da água e os tempos de correlação (CRISTINA; COELHO, 2012).

Os agentes de contraste mais comuns em RMI são baseados em gadolínio (Gd^{3+}), manganês (Mn^{2+}) e óxidos de ferro (III). Atualmente, os complexos de Gd^{3+} são os mais utilizados, apesar de serem tóxicos; eles desempenham papel importante no contraste das imagens, sendo mais comuns as imagens de veias e de formação de tumores cerebrais. Complexos de Mn^{2+} também são utilizados e, atualmente, têm sido empregados na detecção de lesões do fígado, pâncreas e rins. Ambos os complexos (Gd^{3+} e Mn^{2+}) reduzem drasticamente o tempo de relaxação longitudinal, T_1 . Recentemente, as nanopartículas de óxido de ferro, chamadas SPIONs, ganharam bastante espaço, pois encurtam o tempo de relaxação transversal, T_2 , e são utilizadas em imagens do fígado, baço e medula óssea (CARVALHO, 2011).

Seguindo esta linha, este trabalho está focado nas propriedades espectroscópicas dos complexos de Mn^{2+} e nas nanopartículas de óxidos de ferro, como o Fe_3O_4 e o δ -FeOOH. Objetivou-se estudar os efeitos térmicos e eletrônicos de potenciais agentes de contraste em RMI, por meio de cálculos da constante de acoplamento hiperfino.

2.0 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer: aspectos gerais

Atualmente, entre as doenças mais frequentes, o câncer é considerado a segunda maior causa de morte; a primeira são as doenças cardiovasculares (ALMEIDA, 2005; MARTÍN; LI, 2011). A definição científica de câncer refere-se ao termo neoplasia, especificamente aos tumores malignos, como sendo uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células transformadas. Segundo a Sociedade Americana do Câncer, em torno de 7,6 milhões de pessoas morreram de câncer no mundo, em 2007 (BHUVA; KINI, 2010). Um dos motivos é a dificuldade do seu diagnóstico no pré e no pós-operatório. Quando o diagnóstico no pós-operatório é feito de forma acurada, a necessidade de uma nova cirurgia diminui (CHAUDHURI; PAHARI; SENGUPTA, 2009).

Dentre as técnicas de diagnóstico empregadas no tratamento do câncer estão os exames de tomografia, ressonância magnética de imagem (RMI) e endoscopias ultrassônicas, porém, em muitos casos, o diagnóstico não traz a acurácia pretendida para a doença e muitos pacientes são vitimados pela falta de um diagnóstico preciso (LI et al., 2013). Especialmente no caso da técnica de RMI, muitas vezes é difícil ter imagens nítidas. Para que as imagens de RMI sejam mais nítidas, é necessário o emprego de agentes de contraste que possam aumentar a relaxação dos spins dos núcleos de ^1H e ^{17}O das moléculas de água do corpo humano, intensificando assim o sinal de RMN. O problema é que muitos desses agentes de contraste são tóxicos, como, por exemplo, os complexos de Gd^{3+} (CARAVAN, 1999).

Estatisticamente, em pesquisa realizada pela Organização Mundial da Saúde, hoje em dia, um dos grandes desafios do diagnóstico de imagem é desenvolver um sistema capaz de localizar espécies em diferentes ambientes com alta resolução, para detectar focos de câncer nas margens cirúrgicas para o

uso clínico (CHAUDHURI; PAHARI; SENGUPTA, 2009). Neste contexto, muitos esforços são empregados nesta área, tais como o desenvolvimento de agentes de contraste eficazes e menos tóxicos para o corpo humano (LI et al., 2013), para tornar a RMI ainda mais eficaz.

2.2 Ressonância magnética de imagem

Durante os anos 1950 e 60, a ressonância magnética (RM) foi utilizada como um método analítico, por químicos e físicos, para determinação das estruturas químicas, configuração e processos de reação. A primeira aplicação biológica foi realizada por Jasper Johns, que obteve sinais de animais vivos em 1967 (CETAC..., 2014).

Entretanto, em 1973, Paul C. Lauterbur utilizou espectrômetros de RMN para fornecer sinais espaciais codificados por meio da variação linear do campo magnético e, assim, obteve as primeiras imagens de um objeto não homogêneo. Então, consolidaram-se as primeiras demonstrações de imagens por ressonância magnética (CETAC..., 2014).

A partir daí, a evolução da ressonância magnética aplicada à medicina foi rápida. As primeiras imagens humanas foram descritas por sir Peter Mansfield, em 1976, que desenvolveu a utilização dos gradientes no campo magnético, possibilitando a obtenção de imagens extremamente rápidas (CETAC..., 2014).

Paul C. Lauterbur, professor e diretor do Biomedical Magnetic Resonance Laboratory da Universidade de Illinois-Urbana e Peter Mansfield, do Centro de Ressonância Magnética da Universidade de Nottingham (Figura 1), foram agraciados com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 2003. As primeiras imagens obtidas foram das mãos, do tórax e, posteriormente, da cabeça e do abdômen (CETAC..., 2014).



Figura 1 Paul C. Lauterbur (à esquerda) e Peter Mansfield (à direita), agraciados com o Nobel, em 2003, pelas descobertas na área de RMI

A ressonância magnética de imagem (RMI) é, atualmente, um método de diagnóstico por imagem estabelecido na prática clínica. Dada a alta capacidade de diferenciar tecidos, o espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano e explora aspectos anatômicos e funcionais (MAZZOLA, 2009).

Essa técnica de diagnóstico é não invasiva, baseada nas propriedades magnéticas do núcleo de ^1H , pois o hidrogênio é o átomo mais abundante no corpo humano, devido à grande concentração de água nele existente (MAZZOLA, 2009). Na Figura 2 observam-se imagens obtidas a partir da técnica de RMI.



a)

b)

Figura 2 Exemplos de imagens obtidas por RMI. a) RMI do cérebro, b) RMI do joelho

Assim, nas últimas décadas, a RM surgiu como a mais poderosa ferramenta de diagnóstico que, devido à sua natureza não invasiva, intrinsecamente tem alta resolução espacial e dependência dos agentes de contrastes não radioativos. Compostos paramagnéticos são utilizados como agentes de contraste em RM, induzindo relaxação dos hidrogênios da água, afetando, assim, o tempo de relaxação longitudinal (T_1) e transversal (T_2) (UMUT et al., 2012). Dessa forma, o entendimento dos princípios da RM e processos de relaxação é fundamental para o desenvolvimento de novos agentes de contraste.

2.3 Ressonância magnética

2.3.1 Princípios básicos da RMN

A ressonância magnética nuclear (RMN), como todas as formas de espectroscopia, trata-se da interação da radiação eletromagnética com a matéria (SILVA, 2004).

As propriedades de ressonância magnética têm origem na interação entre um átomo em um campo magnético externo. De forma mais precisa, é um fenômeno em que partículas contendo momento angular e momento magnético exibem um movimento de precessão quando estão sob ação de um campo magnético (MAZZOLA, 2009).

Para entender melhor o movimento de precessão, a analogia com o movimento de um pião é válida (Figura 3). A rapidez ou a frequência de precessão do núcleo do hidrogênio dependem da intensidade do campo magnético. Quanto maior o campo magnético, maior será a frequência de precessão do spin (MAZZOLA, 2009).

Sob a ação de um campo magnético, o hidrogênio irá precessar a uma frequência ω , determinada pela equação de Larmor (Equação 1).

$$\omega = \gamma B_0 \quad (1)$$

em que

γ : razão giromagnética;

B_0 : valor do campo magnético externo aplicado .

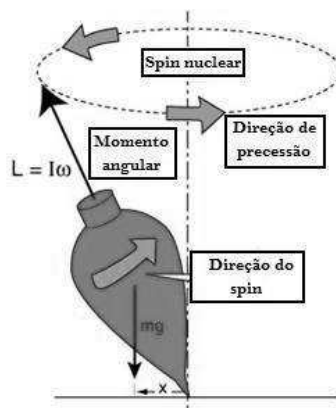


Figura 3 Movimento de precessão do spin, comparado ao movimento de um pião

Apesar de outros núcleos possuírem propriedades que permitem a utilização em RMN, o hidrogênio é o mais utilizado, por cinco motivos básicos, que são:

- é o mais abundante no corpo humano: cerca de 10% do peso corporal se devem ao hidrogênio;
- as características de RMN diferem entre o hidrogênio presente no tecido normal e no tecido patológico, devido ao fato de a abundância de água do tecido patológico ser menor;
- o hidrogênio tem o maior momento magnético e, portanto, a maior sensibilidade a RMN (MAZZOLA, 2009);

- abundância natural próxima a 100% (SILVERTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005);
- tem spin $\frac{1}{2}$.

2.3.2 Spin e o momento magnético

A grandeza física envolvida em RMN é o spin nuclear. O conceito de spin nuclear provém da mecânica quântica, não tendo conceito equivalente na mecânica clássica. Esse conceito é fundamental para a compreensão do fenômeno e pode ser compreendido como uma propriedade que determinados núcleos apresentam. Tais núcleos, devido à sua configuração nuclear, assumem um comportamento característico de momento angular, capaz de gerar um momento magnético (Figura 4), pois uma carga em movimento gera um campo magnético. O momento magnético μ gerado pode ser descrito em termos do número de spin (I), cujos valores, calculados pela mecânica quântica, podem ser 0, $\frac{1}{2}$, 1, $\frac{3}{2}$, etc. (NASCIMENTO; BLOCH JÚNIOR, 2001).



Figura 4 Momento magnético μ , gerado a partir do momento angular

O átomo de hidrogênio, o mais simples da tabela periódica, tem como núcleo o próton. Os prótons são partículas carregadas positivamente que têm uma propriedade chamada de spin ou momento angular. Na Figura 5 observa-se

o momento magnético do átomo de hidrogênio (NASCIMENTO; BLOCH JÚNIOR, 2001).

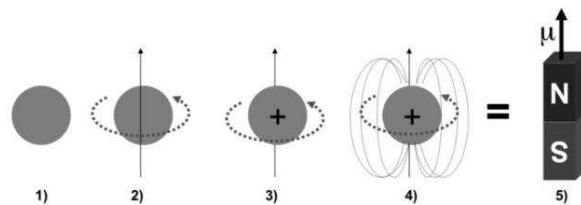


Figura 5 O núcleo de hidrogênio pode ser visto como uma pequena esfera (1) que tem um movimento de giro, ou spin, em torno do seu próprio eixo (2); por ser uma partícula carregada positivamente (3), irá gerar um campo magnético (B_0) próprio ao seu redor (4).

2.3.3 Processos de relaxação: longitudinal e transversal

A relaxação dos spins gera o sinal do decaimento de indução livre (FID) que é o sinal de RMN gerado pelo não equilíbrio do spin nuclear sobre a precessão da magnetização do campo magnético. Esse fenômeno é causado pelas trocas de energia entre spins e entre spins e sua vizinhança (rede) (MAZZOLA, 2009).

Duas constantes de tempo foram criadas para caracterizar cada um desses processos: T_1 e T_2 . A constante T_1 está relacionada ao tempo de retorno da magnetização para o eixo longitudinal e é influenciada pela interação dos spins com a rede. Já a constante T_2 faz referência à redução da magnetização no plano transversal e é influenciada pela interação spin-spin (dipolo-dipolo) (MAZZOLA, 2009).

Na Tabela 1 e na Figura 6 apresentam-se tempos de relaxação T_1 e T_2 para diversos tecidos. É possível perceber que estas diferenças nos tempos de relaxação podem ser utilizadas para gerar contraste entre os tecidos nas imagens.

Esta é uma vantagem da RM sobre os demais métodos de diagnóstico (MAZZOLA, 2009).

Tabela 1 Tempos de relaxação T_1 e T_2 aproximados para diversos tecidos do corpo humano

Tecido	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Substância branca	790	90
Substância cinzenta	920	100
Líquido céfalo-raquidiano (líquor)	4000	2000
Sangue (arterial)	1200	50
Parênquima hepático	490	40
Miocárdio	870	60
Músculo	870	50
Lipídios (gordura)	260	80

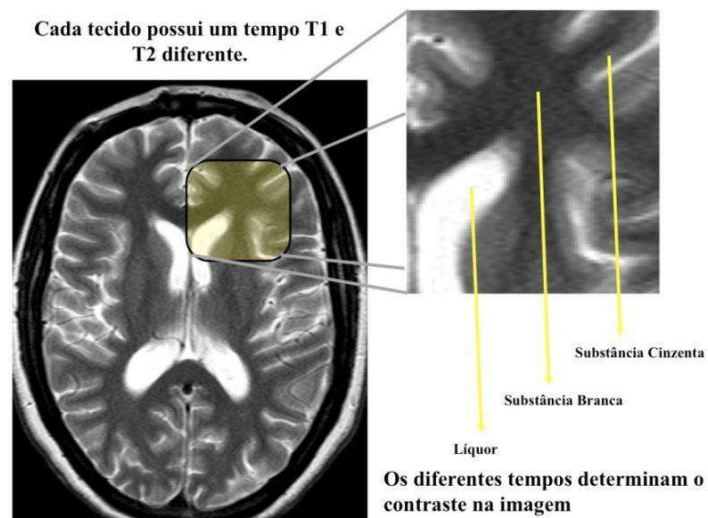


Figura 6 Tempos T_1 e T_2 para diversos tecidos.

Como exemplo de medida de tempo de relaxação, tem-se o tempo de relaxação longitudinal e transversal da borracha natural (Figura 7) (SILVA, 2004).

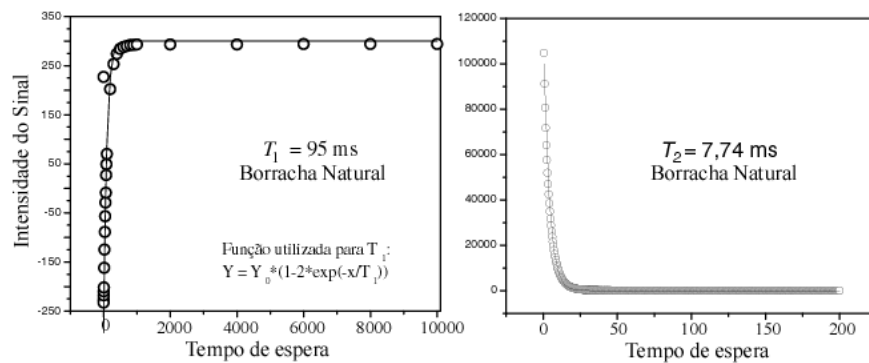


Figura 7 Tempo de relaxação longitudinal e transversal da borracha natural

As equações de Solomon-Bloembergen (Eq. 3 e 5) (LAUFFER, 1987) são uma importante ferramenta para prever os valores de T_1 e T_2 . Neste trabalho, estas equações são discutidas com maiores detalhes nos próximos tópicos.

2.3.4 Tempo de relaxação longitudinal (T_1)

O processo de relaxação longitudinal de um núcleo atômico está associado à recuperação da distribuição da população de Boltzmann no equilíbrio, após um pulso de radiofrequência (RF) e ocorre exclusivamente devido aos campos magnéticos locais flutuantes produzidos pela sua vizinhança, denominada rede. Por esta razão, a relaxação longitudinal também é denominada por relaxação spin-rede, visto que a probabilidade de transição espontânea é praticamente nula nestes sistemas (BATHISTA; TAVARES, 2010).

Logo, por exemplo, quando aplicamos um pulso de $\pi/2$ sobre os sistemas de spins, a magnetização z se anula, o que equivale a igualar a população dos dois níveis de energia Zeeman (Figura 8). Imediatamente após a excitação dos spins, começa o processo de relaxação longitudinal que recuperará a diferença de população entre os níveis de energia e , conseqüentemente, a magnetização de equilíbrio M_0 , como representado na Figura 9. A evolução temporal da magnetização do vetor no eixo z , $M_z(t)$, até atingir seu equilíbrio de forma exponencial, é dada pela Equação 2 (BATHISTA; TAVARES, 2010).

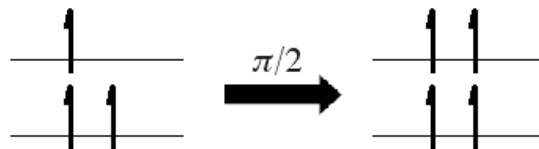


Figura 8 Pulso de $\pi/2$ sobre o sistema de spins

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right) \quad (2)$$

em que t é o período de tempo após a fase de excitação e T_1 é o parâmetro denominado tempo de relaxação longitudinal.

No entanto, deve-se observar que o tempo necessário para que a magnetização retorne a 99% de seu valor de equilíbrio é da ordem de $5T_1$. Quando $t=T_1$, a magnetização atingiu apenas 63% do seu valor de equilíbrio (Figura 10) (MAZZOLA, 2009).

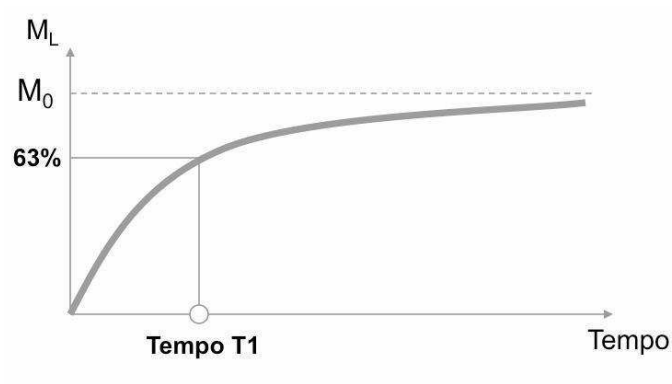


Figura 9 Retorno da magnetização longitudinal

A Equação 3 mostra o tempo de relaxação longitudinal induzida por íons paramagnéticos em solução aquosa (LEPAGE; GORE, 2004).

$$R_1 = \frac{1}{T_1} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g^2\beta^2g_N^2\beta_N^2}{\hbar^2r^6} + \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\frac{2\tau_e}{1+(\omega_1\tau_e)^2}\right] \quad (3)$$

A constante do tempo de relaxação (T_1) depende do spin eletrônico total do íon metálico (S), dos fatores eletrônicos do elétron livre e do núcleo (g_e e g_N , respectivamente), do magnéton de Borh e nuclear (β e β_N , respectivamente), da constante de acoplamento hiperfino (A), da distância entre o próton e o íon metálico (r), da frequência de Larmor para o próton girar (ω_1) e do tempo de correlação τ_e , que caracteriza o tempo de correlação rotacional interno das moléculas (LEPAGE; GORE, 2004).

2.3.5 Tempo de relaxação transversal (T_2)

Em uma amostra contendo 10^{23} núcleos atômicos com spins diferentes de zero não existe somente uma frequência de Larmor para os spins de mesma espécie. Isto ocorre devido à variação do campo magnético ao longo da amostra, decorrente dos campos magnéticos produzidos pelos próprios momentos magnéticos dos núcleos atômicos, ou porque o campo magnético estático aplicado não é homogêneo. Desse modo, o vetor campo magnético na direção xy varia ao longo da amostra, induzindo variações nas frequências de Larmor. Portanto, a magnetização transversal produzida imediatamente após um pulso de RF será constituída por várias magnetizações, \vec{m}_i , que irão precessar com frequências de Larmor diferentes no plano transversal. Conseqüentemente, a magnetização total tenderá a desaparecer ao longo do tempo, devido ao espalhamento total dos spins no plano transversal. Como o sinal de RMN corresponde à variação do fluxo do campo magnético produzido pela magnetização total, \vec{M} , composta pelos diferentes grupos de spins com frequências de precessão diferentes, \vec{m}_i , o FID deverá tender a zero depois de um intervalo de tempo denominado tempo de relaxação transversal, T_2 . Tipicamente, em líquidos, este decaimento do sinal FID é da forma exponencial dada pela Equação 4. O decaimento da relaxação transversal é descrita pela curva exponencial (representada na Figura 10) (BATHISTA; TAVARES, 2010).

$$M_{xy}(t) = M_0 \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (4)$$

em que t é o período de tempo após a fase de excitação, correspondendo T_2 ao tempo necessário para que a magnetização no plano transversal atinja 37% do seu valor inicial M_0 (LEPAGE; GORE, 2004).

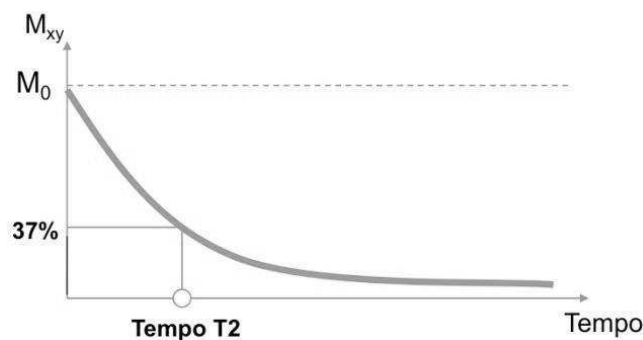


Figura 10 Decaimento da magnetização transversal

Logo, a existência de diferentes frequências de Larmor resulta no alargamento de linha. Logicamente, a intensidade e a variabilidade desses campos adicionais ao longo da direção xy vão depender de dois fatores. Um fator está associado ao estado físico da amostra ou da mobilidade que os núcleos magnéticos apresentam no interior da mesma. No estado líquido, os spins apresentam mobilidade suficiente para terem seus campos magnéticos próximos a zero, durante o experimento de RMN, fazendo com que T_2 seja bastante longo e a linha espectral bem estreita. Já os líquidos viscosos apresentam T_2 menores e os sólidos apresentam T_2 bastante curtos. O segundo fator está associado à homogeneidade do campo magnético estático, a qual depende tanto da qualidade do magneto utilizado quanto da habilidade do operador do espectrômetro, durante o procedimento de homogeneização do mesmo (BATHISTA; TAVARES, 2010).

O tempo de relaxação transversal induzida por íons paramagnéticos em solução aquosa pode ser observado na Equação 5 (LEPAGE; GORE, 2004).

$$R2 = \frac{1}{T_2} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2 \beta^2 g_N^2 \beta_N^2}{h^2 r^6} + \left(\frac{A}{h}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\tau_C + \frac{\tau_C}{1+(\omega_S \tau_e)^2} \right] \quad (5)$$

em que ω_S é a frequência de Larmor para o elétron girar e τ_C é o tempo de correlação (representada pela equação 6) caracterizado pela taxa de variação das interações dos íons entre o metal e os prótons vizinhos, é o tempo de correlação rotacional total da molécula. As outras constantes da equação 5 já foram mostradas e explicadas na discussão da equação 3 (LEPAGE; GORE, 2004).

$$\frac{1}{\tau_C} = \frac{1}{\tau_S} + \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_R} \quad (6)$$

em que τ_M é o tempo de vida do núcleo em estudo, sob a influência do centro paramagnético, que é determinado pela velocidade de troca química entre a molécula (do solvente ou do ligante) livre e coordenada, τ_R é o tempo de correlação rotacional dos íons paramagnéticos (solvatado ou sob a forma de quelato). Ambos são dependentes da temperatura e estão demonstrados na Figura 12. O τ_S é o tempo de relaxação do spin eletrônico que pode ser causada por distorções na simetria devido a colisões entre as moléculas do solvente e do soluto (BÜNZLI; CHOPPIN, 1989).

2.3.6 Constante de tempo T_2 versus T_2^*

Variações locais de B_0 causam defasagem dos momentos magnéticos, aumentando ainda mais a relaxação no plano transversal e acelerando o

decaimento do sinal de indução livre. Assim, é conveniente definir outra constante de tempo, chamada T_2^* (Equação 7) (MAZZOLA, 2009):

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2inomag}} \quad (7)$$

em que

$T_{2inomag}$: descreve o decaimento adicional no sinal devido a inhomogeneidades do campo.

Estas inhomogeneidades podem ter origem nas próprias diferenças de composição dos tecidos do corpo, como também em imperfeições na fabricação e ajustes do magneto. A ressonância magnética funcional irá explorar as alterações no tempo T_2^* (MAZZOLA, 2009).

2.4 Interações hiperfinas

Espécies químicas com pelo menos um elétron desemparelhado, atualmente, têm despertado grande interesse. Este interesse tem crescido muito com a compreensão cada vez maior de seu papel em sistemas biológicos (BÜHL; MAILKIN, 2004).

Experimentalmente, uma técnica importante e poderosa para o estudo destas espécies é a espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR). A interação do spin do elétron desemparelhado com o momento magnético de cada núcleo dá origem a uma estrutura hiperfina que é completamente descrita por seu tensor hiperfino. O tensor de acoplamento hiperfino do núcleo em um radical livre é altamente sensível ao seu ambiente

químico. A constante de acoplamento hiperfino pode ser separada em isotrópica (HFCC ou A_{iso}) e três constantes de acoplamento anisotrópicas (SD), T_{xx} , T_{yy} e T_{zz} , em que $T_{xx} + T_{yy} + T_{zz} = 0$ (BÜHL; MAILKIN, 2004).

Assim, as interações hiperfinas podem ser

- 1- uma interação de contato que é isotrópica (A_{iso}) e que é originada do deslocamento do elétron desemparelhado sobre o núcleo;
- 2- a interação dipolar entre spins do elétron e dos núcleos, que é direcional e, portanto, anisotrópica (A_{SD}) (OLIVEIRA, 2010).

O resultado da interação hiperfina isotrópica é a produção pelo núcleo de um campo local que atua sobre o elétron. A estrutura hiperfina está associada ao acoplamento entre spin eletrônico e o spin nuclear. Como as transições do spin nuclear, \vec{I} , são dadas por $(2\vec{I} + 1)$ transições permitidas, as interações hiperfinas resultam em novos desdobramentos dos níveis energéticos, compatíveis com este número de transições. A magnitude do desdobramento entre as linhas é chamada de constante de desdobramento hiperfino. Para n núcleos equivalentes, o espectro consiste de $(2n\vec{I} + 1)$ linhas, cujas intensidades relativas são dadas pelos coeficientes binomiais obtidos da expressão $(1 + x)^n$ (ASSIS, 2012; OLIVEIRA, 2010).

Esse desdobramento está representado na Equação 8. Assim, o efeito da interação hiperfina é adicionado a um termo da expressão da energia.

$$\Delta E = h\nu = g\beta_0 + hAm_I \quad (8)$$

em que A é a constante de acoplamento hiperfino, g é o fator de desdobramento espectroscópico (expressa a proporcionalidade entre o campo magnético e a

diferença de energia entre os níveis) e m_l é o número quântico magnético para os núcleos (OLIVEIRA, 2010).

Atualmente, a química computacional tem se tornado uma abordagem atraente e uma alternativa para complementar a técnica de espectroscopia de EPR. Assim, os cálculos de HFCCs são altamente dependentes do nível de teoria. Como resultado, um grande esforço tem sido feito para tentar entender as exigências da teoria para uma previsão precisa dos cálculos de HFCCs (BÜHL; MAILKIN, 2004).

Os parâmetros da constante de acoplamento hiperfino descrevem as interações dos elétrons desemparelhados com núcleos magnéticos. Essas interações são caracterizadas pelo acoplamento isotrópico, representado pelo Contato de Fermi (FC), como será visto mais adiante, e estão relacionados com as densidades de spin dos núcleos, representados pela equação 9 (BÜHL; MAILKIN, 2004).

$$A_{iso} = \frac{4\pi}{3} \beta_e \beta_N g_e g_N \langle S_z \rangle^{-1} \rho_N^{\alpha-\beta} \quad (9)$$

em que β_e é o magnéton de Bohr, β_N é o magnéton nuclear, g_e fator eletrônico do elétron livre (valor igual a 2,00231931), g_N valor do núcleo, $\langle S_z \rangle$ valor esperado da componente z do spin eletrônico global e $\rho_N^{\alpha-\beta}$ densidade de rotação na posição do núcleo N (BÜHL; MAILKIN, 2004).

É possível calcular a constante de acoplamento hiperfino teoricamente, usando softwares (ORCA, gaussian, ADF-Band) capazes de calcular propriedades espectroscópicas como o acoplamento A_{iso} , com e sem efeitos relativísticos. Os cálculos usando os efeitos relativísticos são importantes para átomos com um volume atômico grande. Para os cálculos sem efeitos relativísticos, a constante de acoplamento hiperfino é dada por duas

contribuições, como mostra a Equação 10 (HEDEGA; KONGSTED; SAUER, 2013).

$$A = A_{iso} + A_{SD} \quad (10)$$

em que A_{iso} representa o contato isotrópico e o A_{SD} representa o contato anisotrópico, como já discutido anteriormente. Pela Equação 10, a parte isotrópica pode ser determinada em ensaios realizados em fase gasosa e em solução, como já mostrado na equação 9, que é determinado pelo Contato de Fermi (FC). Os componentes anisotrópicos só são significativos em amostras ordenadas em que as moléculas são orientadas pelo campo externo estático, portanto, geralmente, o contanto anisotrópico é igual a zero. Portanto, pode-se representar a Equação 10 de forma mais simples, $A_{iso}=A_{FC}$. Além da contribuição de Contato de Fermi, para os efeitos relativísticos, tem-se que considerar a rotação spin-órbita introduzida a um prazo adicional conhecido como “pseudocontato” (PC). Essa contribuição é mostrada na Equação 11 (ALMEIDA, 2007; HEDEGA; KONGSTED; SAUER, 2013).

$$A_{iso} = A_{FC} + A_{PC} \quad (11)$$

O método DFT é adequado para os cálculos da constante de acoplamento hiperfino, pois oferece resultados com precisão alta e custo computacional relativamente baixo (ALMEIDA, 2007).

Um dos problemas enfrentados pelos cálculos de HFCCs é a escolha das funções de bases adequadas. Uma função de base bastante utilizada com resultados satisfatórios é a EPR-III, chamada também de bases de Barone, que fornece resultados de HFCC comparável a bases muito mais extensas. Atualmente, grandes conjuntos de base têm sido desenvolvidos com o objetivo

de utilizar o mesmo método para otimizar e determinar propriedades espectroscópicas. A base convencional T2P também é bastante usada para os acoplamentos isotrópicos, com valores de HFCCs bastante razoáveis (BÜHL; MAILKIN, 2004).

2.5 Agentes de contraste

É possível obter naturalmente uma imagem por RMI apenas definindo o contraste da imagem a partir das diferenças na abundância natural e mobilidade da água nos vários tecidos do corpo. No entanto, a resolução da imagem, muitas vezes, não é suficientemente satisfatória e, para melhorar essa situação, são utilizados os chamados agentes de contraste. Estes agentes são capazes de melhorar o contraste das imagens por meio da diminuição dos tempos de relaxação dos hidrogênios da água presentes nos tecidos (aumentando, assim, a taxa de relaxação protônica) (CARVALHO, 2011).

Atualmente, os agentes de contraste mais utilizados são complexos de Lantanídeos (Ln), como, por exemplo, complexos de gadolínio (Gd^{3+}) com diferentes ligantes, como DOTA, DTPA, EDTA, etc. Os lantanídeos paramagnéticos (Ln^{3+}), como o Gd^{3+} , exibem uma rica variedade nas propriedades magnéticas e ópticas decorrentes dos elétrons em 4f. Portanto, podem ser desenvolvidos como agentes de contraste em RMI (KATTEL et al., 2012). Estes agentes de contrastes têm que conter pelo menos um Gd^{3+} ligado com a água, conferindo, assim, um mecanismo eficiente para o tempo de relaxação longitudinal e transversal ($1/T_1$ e $1/T_2$) dos hidrogênios da água. Os íons livres de Gd^{3+} são muito tóxicos, portanto, a sua forma complexada diminui a sua toxidez, tornando, assim, um pré-requisito para a sua utilização. Na Figura 11 mostra-se um RMI cerebral no qual se observa a imagem sem agentes de

contraste e com agentes de contraste (CACHERIS; QUAY; ROCKLAGE, 1990).

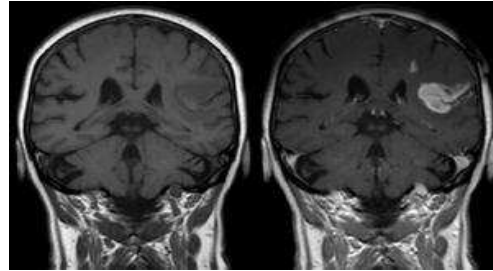


Figura 11 RMI cerebral. Imagem à esquerda: sem contraste, nenhuma lesão é visível. Imagem à direita: com contraste (gadolínio), detecção de uma metástase cerebral

Para se ter uma relaxação mais elevada nos agentes de contraste, é necessário seguir alguns parâmetros (Figura 12), como número de moléculas de água na esfera interna de coordenação (q), aumento da velocidade de permuta entre moléculas de água diretamente coordenadas ao metal (τ_M), tempo de relaxação do metal (τ_S) e diminuição da velocidade molecular do agente de contraste (τ_R). Mantendo esses parâmetros se tem uma estabilidade termodinâmica suficientemente elevada (RAYMOND; PIERRE, 2005).

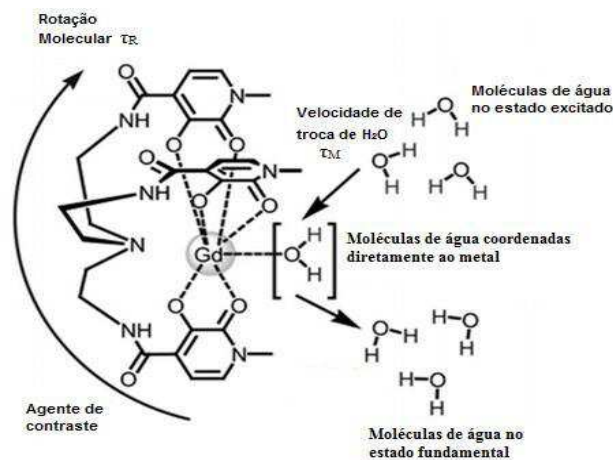


Figura 12 Parâmetros que influenciam a relaxação das moléculas de água (RAYMOND; PIERRE, 2005).

Além dos tradicionais agentes de contraste baseados em complexos de gadolínio, existem vários outros compostos que podem ser utilizados, como complexos de manganês e óxidos de ferro (STRIJKERS et al., 2007).

Pesquisas sobre nanopartículas à base de manganês (Mn^{2+}) ainda estão em uma fase relativamente precoce; os problemas com a sua toxicidade retardaram seu desenvolvimento como agentes de contraste. No entanto, o interesse pelo assunto tem sido sustentado pelo fato de que o Mn^{2+} complexado a ligantes quelantes diminui relativamente a sua toxidez (KORETSKY; SILVA, 2004; PAN et al., 2011).

Complexos de Mn^{2+} melhoram o sinal em T_1 e, atualmente, são utilizados para a detecção de lesões do fígado, pâncreas e rins. Ele funciona de forma semelhante a outros íons paramagnéticos, como gadolínio (Gd^{3+}) e cobre (Cu^{2+}), os quais são capazes de encurtar o tempo T_1 dos hidrogênios da água, aumentando, assim, a intensidade do sinal de RMI (PAN et al., 2011).

Os óxidos de ferro são outra importante classe de agentes de contraste. As nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPIONs) têm tido, atualmente, um grande espaço nas pesquisas como agentes de contraste. Dentre suas características, as principais são redução do tempo de relaxação T_2 , excelentes propriedades magnéticas (que surgem a partir de uma combinação da composição atômica e da estrutura cristalina), biocompatibilidade e biodegradabilidade (STEPHEN; KIEVIT; ZHANG, 2012).

Os SPIONs atuam, principalmente, para alterar os valores de T_2 dos hidrogênios da água em torno das partículas do óxido. Quando presentes nos tecidos, estão sujeitos a um campo magnético externo e a um momento magnético capaz de alinhar as partículas e criar gradientes de campo heterogêneos. O contraste proporcionado pelos SPIONs em T_2 é denominado realce de contraste negativo, áreas com alta concentração aparecem escuras nas imagens de RMI (STEPHEN; KIEVIT; ZHANG, 2012). Dentre os óxidos de ferro mais utilizados como agente de contraste, a magnetita se destaca.

2.6 Propriedades dos materiais

2.6.1 Magnetita

Provavelmente, os gregos foram os primeiros que refletiram sobre as propriedades da magnetita (Fe_3O_4). Este mineral, que no seu estado natural, frequentemente, tem o poder de atrair o ferro e outros metais, era extraído na província da Magnésia. A magnetita é citada pelos gregos por volta de 800 a.C. (AUGUSTUS; RIBEIRO, 2000).

A magnetita (Fe_3O_4) é um mineral ferrimagnético que contém ferro em dois estados de oxidação, Fe^{2+} e Fe^{3+} (Figura 13). A cela unitária é composta por 56 átomos: 32 ânions de O^{2-} , 16 cátions de Fe^{3+} e 8 cátions de Fe^{2+} . Sua fórmula

química é Fe_3O_4 , porém, é definida mais apropriadamente como $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$. É uma fonte importante de minério de ferro, apresentando estrutura semelhante à da montmorilonita, de espinélio invertida, com os íons O^{2-} , coordenados a íons Fe^{2+} e Fe^{3+} , nos interstícios octaédricos, composto por seis íons de oxigênio, e a íons Fe^{3+} em interstícios tetraédricos, compostos por quatro íons de oxigênio (Figura 14) (COSTA, 2013; OLIVEIRA; FABRIS; PEREIRA, 2013).

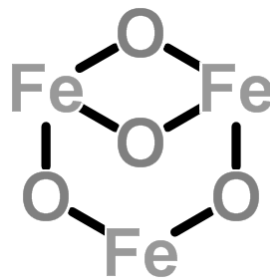


Figura 13 Estrutura da magnetita

Como os íons Fe^{3+} são divididos igualmente entre as posições tetraédricas e octaédricas, não existe momento magnético resultante de presença destes íons. Entretanto, todos os íons Fe^{2+} residem nos interstícios octaédricos, sendo estes íons responsáveis pela magnetização de saturação ou, ainda, pelo comportamento magnético do material (OLIVEIRA; FABRIS; PEREIRA, 2013).

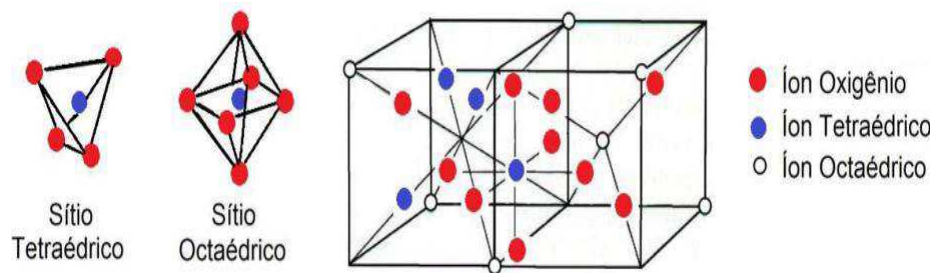


Figura 14 Estrutura cristalina espinélio da magnetita (CULLITY, 1972)

O cristal da magnetita tem as faces 011, 010, 111, 100, como demonstrado na Figura 15. Na Tabela 2 mostram-se, detalhadamente, os dados cristalográficos da magnetita.

Tabela 2 Dados cristalográficos da magnetita (FLEET, 1981)

Grupo espacial	<i>Fd-3m</i>			
Parâmetros de rede	$a=8,3941\text{Å}$ $a=90,00$ $Z=8$			
Forma	Cúbica			
Posições atômicas	Átomo	X	Y	Z
	Fe(1)	0,1250	0,1250	0,1250
	Fe(2)	0,5000	0,5000	0,5000
	O	0,2549	0,2549	0,2549

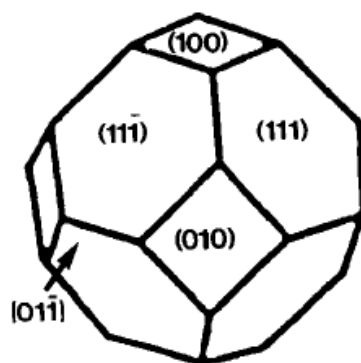


Figura 15 Faces da magnetita (AUGUST et al., 1984)

2.6.2 δ -FeOOH

Recentemente, outra importante fase de óxido de ferro magnético que vem se destacando na literatura é o δ -FeOOH (SILVA, 2013), um polimorfo de vários oxidróxidos de ferro de estruturas de coordenação e cristalográfica conhecidas, baseadas em um empacotamento hexagonal, semelhante ao da hematita (α -Fe₂O₃), formado por octaedros de coordenação Fe-O (SIMPSON, 1962). Na Figura 16 mostra-se a célula unitária do δ -FeOOH.

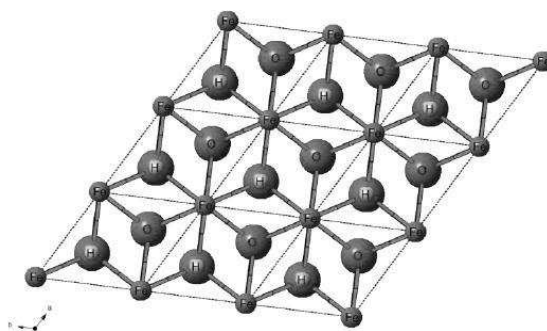


Figura 16 Representação da célula unitária do δ -FeOOH (SILVA, 2013)

O δ -FeOOH tem muitas características interessantes e entre elas podem-se citar: (i) estrutura de bandas eletrônicas com *band gap* na região do visível, usado na radiação solar e (ii) propriedades magnéticas, que possibilitam a remoção do meio reacional, com uso de um ímã. O δ -FeOOH é muito utilizado como fotocatalisador para a produção de H₂ (ROCHA et al., 2013). Na Tabela 3 mostram-se os dados cristalográficos do δ -FeOOH (SILVA, 2013).

Tabela 3 Dados cristalográficos do δ -FeOOH (PEREIRA et al., 2011)

Grupo espacial	P-3m1			
Parâmetros de rede	$a = 2,946 \text{ \AA}; c = 4,552 \text{ \AA}$			
Forma	Hexagonal			
Posições atômicas	Átomo	X	Y	z
	Fe (1)	0	0	0
	Fe (2)	0	0	0,5
	O	0,3333	0,6667	0,2468
	H	0,3333	0,6667	0,5100

2.7 Química computacional

2.7.1 Considerações gerais

Ao longo das últimas décadas, a química computacional tem se tornado uma ferramenta valiosa e ocupa posição de destaque entre os regimes tradicionais da teoria e dos experimentos em laboratório. As simulações em computador podem (virtualmente) dispor de acessos a condições extremas que não seriam facilmente reproduzidas em um laboratório convencional (LAMBERTI; FOSDICK; JESSUP, 2002).

Neste contexto, existem dois grupos de métodos que podem ser definidos para os diversos tipos de simulação de sistemas químicos: aqueles que utilizam técnicas clássicas (mecânica clássica), em que nenhuma inclusão explícita de funções de onda é feita, como mecânica molecular (MM), e os

métodos quânticos que buscam resolver a equação de Schrödinger, direta ou indiretamente, como a teoria do funcional de densidade (DFT), os métodos *ab initio* (Hartree-Fock, etc.), e os métodos semiempíricos, tais como AM1 (Austin Model 1), PM3 (Parametric Method 3), PM6 (Parametric Method 6) e RM1 (Recife Model 1), entre outros (XAVIER, 2009).

2.7.2 Teoria do funcional de densidade (DFT)

A teoria do funcional da densidade (do inglês *density functional theory*, DFT), que usa a densidade eletrônica como variável fundamental, é a base de uma nova classe de métodos de cálculo de estrutura eletrônica, em plena expansão e com grandes potencialidades. Emergiu como uma alternativa aos tradicionais métodos semiempíricos e *ab initio* (por exemplo, Hartree-Fock ou pós-Hartree-Fock) no estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares. Além disso, tem apresentado boa concordância com os dados experimentais disponíveis (MANCINI, 2013).

A DFT possibilita que sistemas com muitos átomos sejam estudados com baixo custo computacional. A DFT utiliza uma abordagem diferente da utilizada no método de Hartree-Fock; nesta teoria, as equações diferenciais (presentes na formulação de Schrödinger) são substituídas por uma equação integral, em que o funcional (kernel) é desconhecido. Deve-se salientar que o funcional não é local, ou seja, não tem uma dependência simples com as coordenadas espaciais (PAULO; MARTINS; FERREIRA, 2013).

Em termos gerais, o método DFT pode ser apresentado por dois postulados básicos:

- 1) a função de onda do estado fundamental e todas as propriedades deste estado são funcionais da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$;

2) a energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico, sob um dado potencial externo $V(r)$, pode ser escrita como na Equação 12 (MORGON; CUSTODIO, 1994):

$$E_v[\rho(r)] = \int v(r)\rho(r) + F[\rho] \quad (12)$$

E_v representa a energia do estado fundamental do sistema

$v(r)$ é o potencial externo;

em que $F(\rho)$ é denominado um funcional universal que inclui os termos da energia cinética, o potencial de Coulomb e a energia de troca e correlação em que depende do potencial externo $v(r)$. Considerando um sistema atômico ou molecular com n elétrons, o funcional $F(\rho)$ pode ser representado pela soma dos funcionais de energia cinética $T(\rho)$ e de repulsão eletrônica $V_{ee}(\rho)$. Assim, a energia eletrônica total pode ser escrita como na Equação 13 (MORGON; CUSTODIO, 1994).

$$E_{ei}[\rho] = T[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr + V_{ee}[\rho] \quad (13)$$

2.7.3 Funções de base

A principal tarefa da moderna química quântica (QC) é a geração de soluções aproximadas para a equação de Schrödinger para sistemas moleculares. Essas soluções são efetuadas quase exclusivamente por meio da expansão dos

orbitais moleculares em um conjunto de base gaussiana localizada nos núcleos (BALABIN, 2010).

As funções de base são compostas por orbitais atômicos. Ela aproxima a função de onda como o produto de uma série de funções de onda de um elétron ou orbitais. Geralmente, os grandes conjuntos de base produzem resultados mais precisos, porém, os cálculos serão caros computacionalmente. Há dois tipos de funções de bases comumente utilizadas em cálculos de estrutura eletrônica: funções tipo Slater (STF), inspiradas nos orbitais hidrogenoides e funções tipo gaussiana (GTF) (ARRUDA, 2009; BALABIN, 2010).

2.7.4-Métodos quânticos-relativísticos

Um efeito importante, mas, em geral, considerado apenas para elementos das linhas inferiores da tabela periódica, é o efeito relativístico. Neste trabalho foram utilizados os efeitos relativísticos ZORA-SO, método ZORA com a correção para o acoplamento spin-órbita, disponível no software ADF (Amsterdam Density Functional). O método ZORA é, geralmente, encontrado para dar uma descrição mais precisa dos efeitos relativísticos. Também evita os problemas no formalismo Pauli, decorrente da natureza singular do potencial de Coulomb (TE VELDE et al., 2001).

A equação ZORA é obtida reescrevendo-se a expressão da energia (Equação 14) e expandindo-a no parâmetro $E/(2mc^2 - V)$.

$$E = \frac{p^2 c^2}{2mc^2 - V} + V \quad (14)$$

Assim, a partir da Equação 14, obtém-se o hamiltoniano para o método ZORA, representado na Equação 15.

$$H_{ZORA} = \sigma \cdot p \frac{c^2}{2mc^2 - v} \cdot \sigma \cdot p + V = \sum_i p_i \frac{c^2}{2mc^2 - v} p_i + \frac{mc^2}{(2mc^2 - v)^2} \sigma \cdot (\nabla V \cdot p) + V$$

(15)

2.7.5 Acoplamento spin-órbita

A interação spin-órbita é um fenômeno bem conhecido que se manifesta em elevado estado de degenerescência dos níveis de energia de um elétron em átomos, moléculas e sólidos. Na física do estado sólido, a equação de Schrödinger não relativística é utilizada com frequência como uma primeira aproximação, para cálculos de estrutura eletrônica. Seguindo esta linha, a interação spin-órbita pode ser incluída como uma correção relativística para a equação de Schrödinger (CALSAVERINI, 2007).

O resultado do acoplamento spin-órbita é a interação dos momentos magnéticos com o campo magnético gerado pelo próprio movimento do orbital, dado pelo hamiltoniano H_{SO} (Equação 16 e 17). Os cálculos são mais complexos que os relativísticos escalares e não relativísticos, pois o acoplamento spin-órbita não tem uma simetria molecular comum. Além disso, a variante sob o duplo ponto molecular afeta a rotação e as coordenadas espaciais. Uma das vantagens de usar o acoplamento spin-órbita é dividir as energias das moléculas que, por outros métodos, seriam idênticas. Esta interação é responsável por muitos detalhes das propriedades espectroscópicas, bem como a espectroscopia de EPR (TE VELDE et al., 2001).

$$H_{SO} = \frac{\hbar}{4m^2c^2} [\vec{\sigma} \times \nabla V(\vec{x})] \cdot \vec{p} \quad (16)$$

sendo σ_x , σ_y e σ_z matrizes de Pauli. Em átomos esfericamente simétricos, o potencial depende apenas da distância ao núcleo r , de forma que o acoplamento spin-órbita se torna

$$H_{SO} = \frac{\hbar}{4m^2} \frac{\partial V}{\partial r} (\vec{\sigma} \times \hat{r}) \cdot \vec{p} = \frac{\hbar}{4m^2c^2} \frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial r} \vec{\sigma} \cdot (\vec{r} \times \vec{p}) = \frac{1}{2m^2c^2} \frac{1}{r} \frac{\partial V}{\partial r} \vec{L} \cdot \vec{S} \quad (17)$$

Este é o famoso acoplamento $\vec{L} \cdot \vec{S}$, importante na determinação do espectro atômico. Uma visão pictórica da origem do acoplamento spin-órbita pode ser obtida por meio de uma mudança de referencial. No referencial do elétron, o campo elétrico, proveniente do potencial a que o elétron está sujeito, transforma-se em um campo magnético que pode se acoplar com o spin do elétron por meio do acoplamento Zeeman (CALSAVERINI, 2007).

2.7.6 Teoria quântica de átomos em moléculas

A teoria quântica de átomos em moléculas (do inglês, *quantum theory of atoms in molecules* - QTAIM) foi desenvolvida por Richard Bader e seu grupo de pesquisa da Universidade de McMaster, ao longo de décadas. No início da década de 1960, eles começaram a desenvolver a análise da densidade de elétron e, posteriormente, já na década de 1990, com análises teórica e experimental da densidade de elétrons em cristais (MATTA; BOYD, 2007).

A QTAIM é um modelo quântico considerado inovador no estudo das ligações químicas, mas também eficiente na caracterização de interações intra e/ou intermoleculares. Segundo os conceitos quanto-mecânicos da QTAIM, as propriedades observáveis de um sistema químico estão contidas em sua densidade eletrônica molecular, ρ . A densidade eletrônica é usada como observável mecânico-quântico para execução de integrações numéricas, em que o vetor gradiente $\nabla\rho$ é a condição básica para se determinar a topologia molecular. Considerando os átomos como sistemas de camada aberta (Ω) e restringindo condições de contorno na superfície molecular $S_{(\Omega,r)}$, Bader utilizou estes argumentos para mostrar que o fluxo de densidade de carga é nulo em qualquer ponto desta superfície. Como consequência, o gradiente $\nabla\rho$ é perpendicular a um vetor unitário $n_{(r)}$ normal à superfície definida em $S_{(\Omega,r)}$, conforme demonstrado pela Equação 18 (BADER, 1994; OLIVEIRA, 2010; POPELIER, 2000).

$$\nabla\rho \cdot n_{(r)} = 0 \quad (18)$$

A densidade eletrônica se molda para descrever um sistema químico. Estas trajetórias não se originam do infinito, mas de um ponto localizado entre dois atratores, os chamados pontos críticos de ligação (*bond critical point* ou BCP). A localização dos BCP é feita por meio do laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$), de acordo com a equação 19 (MATTA; BOYD, 2007; OLIVEIRA, 2010).

$$\nabla^2\rho = \underbrace{\frac{\delta^2\rho}{\delta x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\delta^2\rho}{\delta y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\delta^2\rho}{\delta z^2}}_{\lambda_3} \quad (19)$$

Estas três derivadas de ρ são obtidas a partir da diagonalização de uma matriz hessiana simétrica (3 x 3). Esta diagonalização representa uma rotação das coordenadas do sistema molecular mediante uma sobreposição com os eixos de curvatura (x, y e z) do BCP e é neste ponto em que o laplaciano é calculado para ser utilizado como parâmetro na modelagem topológica da ligação química. Na Figura 17 mostra-se um exemplo de BCP entre dois átomos A e B (BADER, 1994; OLIVEIRA, 2010; POPELIER, 2000).

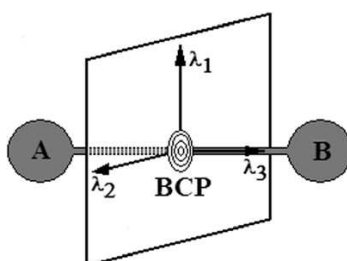


Figura 17 Ponto crítico de ligação (BCP) entre dois átomos e a orientação tridimensional (x, y, z) das elípticidades ($\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$)

Além do BCP há outros pontos críticos de mínimos e máximos, tais como os atratores nucleares (*nuclear attractor*, NA) e os pontos críticos de anel (*ring critical points*, RCP).

Os campos laplacianos, ou as segundas derivadas da densidade eletrônica, trazem informações vitais para a compreensão do sistema químico. O sinal do laplaciano $\nabla^2\rho$ tem a propriedade de descrever a concentração da densidade eletrônica em uma determinada zona de ligação. Por exemplo, a densidade eletrônica se acumula nos BCP das ligações químicas se $\nabla^2\rho < 0$. Por outro lado, $\nabla^2\rho > 0$ indica que os núcleos atômicos suportam toda a concentração de carga, conforme a Equação 20. Esta interpretação do laplaciano é justificada pelo teorema virial da densidade eletrônica total, pelo qual pode-se afirmar que as energias cinética (K) e potencial (U) se relacionam, respectivamente, com

depressões e concentrações de densidade eletrônica. Ou seja, $\nabla^2\rho > 0$ (K) caracteriza interações intra ou intermoleculares (ligações de hidrogênio), enquanto $\nabla^2\rho < 0$ (U) descreve as ligações covalentes ou insaturadas (hidrocarbonetos ou sistemas biológicos hiperconjugados) (BADER, 1994; OLIVEIRA, 2010; POPELIER, 2000).

$$\nabla^2\rho = 2K + U \quad (20)$$

Por meio da densidade eletrônica ρ , do laplaciano $\nabla^2\rho$, e da elipicidade, ε , muitos estudos têm sido realizados a fim de elucidar fenômenos químicos fundamentais, como, por exemplo, o comportamento ácido/base segundo a teoria de Lewis. Resumidamente, a QTAIM proporciona uma descrição quântica sobre a localização e o comportamento dos átomos em uma ligação química (BADER, 1994; OLIVEIRA, 2010; POPELIER, 2000).

A dependência entre a força da ligação de hidrogênio e a distância é, muitas vezes, discutida, especialmente para sistemas. A evidência do caráter covalente de ligações de hidrogênio foi detectada não apenas a partir de resultados dos cálculos. De acordo com Grabowski, três regiões são designadas (Figura 18): a cor verde corresponde a ligações de interação covalente muito forte, quando $\nabla^2\rho < 0$ e $H_c < 0$, em que H_c é a soma da energia potencial mais energia cinética ($H_r = U + K$), é o tipo de ligação mais forte. A região em azul representa as ligações de interações parcialmente covalentes, quando $\nabla^2\rho > 0$ e $H_c < 0$ e a região em vermelho designa as ligações com interações mais fracas; quando o $\nabla^2\rho > 0$ e $H_c > 0$, se tem uma interação não covalente (GRABOWSKI, 2011).

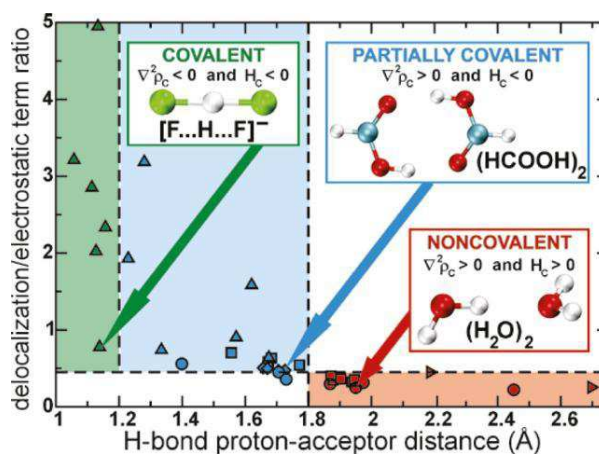


Figura 18 Relação entre a distância de ligações

2.7.7 Orbitais naturais de ligação

A análise dos orbitais naturais de ligação (NBO, do inglês, *natural bond orbitals*) transforma os orbitais moleculares canônicos deslocalizados em orbitais localizados, os quais se aproximam do conceito de ligação química. Diferentemente dos orbitais moleculares, os orbitais naturais são localizados na estrutura molecular, mais especificamente se encontram entre determinadas ligações. Os orbitais naturais de ligação são formados a partir de orbitais naturais híbridos. Para uma ligação σ localizada entre os átomos A e B, o NBO é representado pela Equação 21 (GAUZE, 2008; RESENDE, 2013):

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (21)$$

em que h_A e h_B são híbridos naturais centrados nos átomos A e B. Os NBOs correspondem, de forma muito próxima, à representação de ligações localizadas e pares isolados, como as unidades básicas da estrutura molecular, de forma que é possível interpretar convenientemente as funções de onda *ab initio* em termos dos conceitos clássicos de estrutura de Lewis pela transformação destas funções para NBO. No processo de construção dos NBOs, formam-se também orbitais não ocupados que podem ser utilizados para descrever efeitos de não covalência. Os orbitais mais importantes não ocupados são os antiligantes, como o σ^*_{AB} (GAUZE, 2008).

O caráter doador-aceptor que pode ocorrer dos cálculos de NBO é representado da seguinte forma: sigma ligante (σ), sigma antiligante (σ^*), pi ligante (π), pi antiligante (π^*), pares de elétrons livres (PL) e outros de menor importância, tais como os orbitais de Rydberg (RY) e os orbitais que envolvem elétrons mais internos (CR) (SILLA, 2013).

2.7.8 Dinâmica molecular

Simulação de dinâmica molecular (DM) é uma das técnicas computacionais mais versáteis para o estudo de líquidos, sólidos e sistemas biológicos, como complexos proteína-ligante. A metodologia de DM é fundamentada nos princípios da mecânica clássica e fornece informações sobre o comportamento dinâmico microscópico, dependente do tempo, dos átomos individuais que compõem o sistema. A DM é muito importante para se obter as propriedades macroscópicas. Para isso, a aplicação da mecânica estatística é requerida, a qual tem a função de calcular propriedades observáveis macroscópicas (pressão, energia interna, volume, temperatura, entropia, energia

livre etc), a partir da função de partição (FRENKEL; SMIT, 2001; NAMBA; SILVA; SILVA, 2008).

Com base na mecânica molecular (MM), as moléculas são tratadas como uma coleção de átomos que podem ser descritas por forças newtonianas, ou seja, unidas por forças harmônicas ou elásticas. Um conjunto completo dos potenciais de interação entre as partículas é referido como “campo de força” (FRENKEL; SMIT, 2001; NAMBA; SILVA; SILVA, 2008).

A simulação de DM consiste da solução numérica, passo a passo, da equação de movimento, que pode ser descrita para um sistema atômico simples pela Equação 22 e 23 e 24.

$$\vec{F} = \frac{\partial \bar{p}}{\partial t} \quad (22)$$

$$\vec{F} = m \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} \quad (23)$$

$$\vec{F} = m \frac{\partial^2 \vec{x}}{\partial t^2} \quad (24)$$

em que \vec{F} é a força que atua sobre cada partícula do sistema e m é a massa da partícula (FRENKEL; SMIT, 2001; NAMBA; SILVA; SILVA, 2008).

Neste trabalho foi utilizado o software REAX-FF para realizar os cálculos de DM; nas simulações utilizaram-se 300 moléculas de água coordenadas com nossos compostos e foram obtidas 40.0000 estruturas de cada simulação. O REAX-FF faz parte do pacote do programa ADF-BAND, desenvolvido por Adri Van Duin e colaboradores do Instituto Tecnológico da Califórnia. É um programa para modelagem de reações químicas com potenciais atomísticos, com base na abordagem de campo de força reativo. O REAX-FF consegue preencher a lacuna entre a mecânica quântica (MQ) e os campos de forças empíricos, baseados nos métodos de química computacional. A principal

diferença entre os tradicionais campos de força e o ReaxFF é que nele a conectividade é determinada por ordens de ligações calculadas a partir das distâncias interatômicas que são atualizados a cada passo (STEP) da DM. Isto permite que as ligações se quebrem e se formem durante a simulação, a fim de explicar as interações que não estão ligadas, tais como as de van der Waals e Coulomb. Além disso, o programa também é responsável por efeitos de polarização, utilizando cálculos de carga dependente da geometria. Na Figura 19 mostra-se um exemplo de uma simulação de DM com o tamanho da caixa definida em 8.000 \AA^3 (CHENOWETH; DUIN; GODDARD, 2008; DUIN, 2012).

As simulações de DM foram muito importantes para o desenvolvimento deste trabalho. A partir dela, foram selecionadas por ineficiência estatística, as principais conformações para os cálculos da constante de acoplamento hiperfino. Mais detalhes sobre o método de seleção de estruturas por dinâmica molecular são discutidos no tópico 2.7.9.

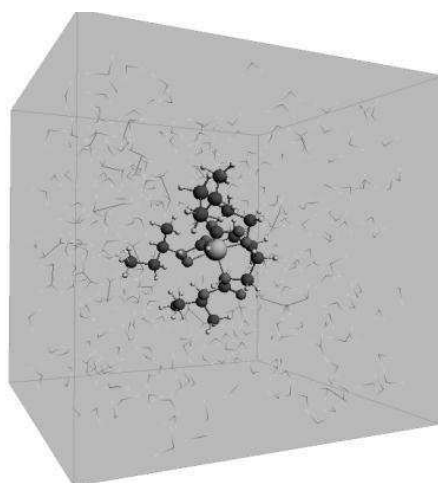


Figura 19 Simulação de DM do $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$

2.7.9 Ineficiência estatística

O estudo da ineficiência estatística é muito importante para a química computacional, principalmente para as simulações de dinâmica molecular (DM), em que os resultados geram milhares de estruturas. Este é um método muito eficiente para apresentar configurações consistentes estatisticamente, conferindo resultados estatisticamente convergentes. Assim, os subseqüentes cálculos de mecânica quântica poderão ser realizados apenas com as estruturas não correlacionadas (MALASPINA; COUTINHO; CANUTO, 2002).

O método utiliza a função de autocorrelação da energia para obter o tempo de correlação, τ . A função de autocorrelação pode ser calculada pela equação 25, que segue um processo markoviano em um decaimento exponencial. A ineficiência estatística trata de selecionar as estruturas que não estão estatisticamente correlacionadas. O tempo de correlação entre as estruturas mostra que elas são estatisticamente diferentes (MALASPINA; COUTINHO; CANUTO, 2002).

$$C(n) = \sum_{i=1}^N c_i e^{-n/\tau_i} \quad (25)$$

Assim, quando $C(n)=1$, significa que as configurações estão 100% estatisticamente correlacionadas e não contribuem com novas informações estatísticas para a média. Analisando o decaimento exponencial é fácil verificar que somente com uma separação infinita as configurações estarão estatisticamente descorrelacionadas, $C(n=\infty) = 0$. No entanto, na prática, para as configurações separadas por 2τ ou intervalos maiores, as estruturas são consideradas estatisticamente descorrelacionadas. Neste trabalho, a função de

correlação foi calculada pela soma de duas funções exponenciais, representada pela equação 26 (MALASPINA; COUTINHO; CANUTO, 2002).

$$C(n) = c_1 e^{-n/\tau_1} + c_2 e^{-n/\tau_2} \quad (26)$$

Na Figura 20 mostra-se um exemplo de uma aplicação para a função de autocorrelação da energia para a acetona em água. Observa-se que a função de autocorrelação decai em duas exponenciais, tendo um melhor ajuste em $C(n) = 0,47e^{-(n/30)} + 0,48e^{-(n/950)}$. Assim, observa-se que o intervalo estatístico obtido a partir da função de autocorrelação, $C(n)$, é muito importante para um processo markoviano que segue um decaimento exponencial (COUTINHO et al., 2007)

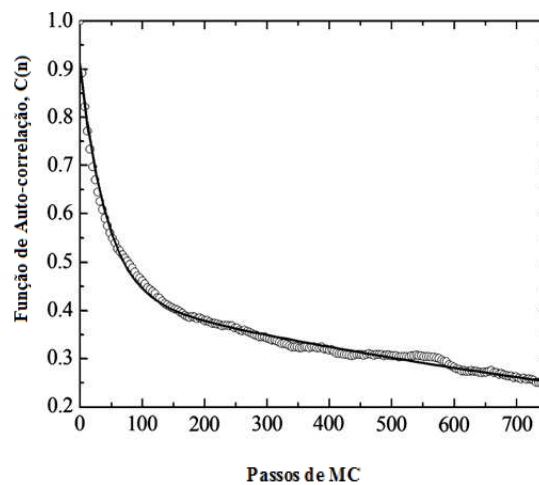


Figura 20 Função de autocorrelação da acetona em água

Por meio da função de autocorrelação é possível calcular o tempo de correlação (τ) para obter a ineficiência estatística (s). Assim, o tempo de correlação é dado pela integral de zero a infinito da função de autocorrelação, como mostrado na equação 27 (MALASPINA; COUTINHO; CANUTO, 2002).

$$\tau = \int_0^{\infty} C(t) dt \quad (27)$$

Seguindo esta linha, a ineficiência estatística (s) se dá quando as configurações estão separadas por 2τ ($s = 2\tau$) ou intervalos maiores (como já discutido acima), ou seja, nesse intervalo existe ausência de correlação entre as configurações. A ineficiência estatística pode ser calculada também pelas simulações de dinâmica molecular, através da energia pelo tempo de simulação (MALASPINA; COUTINHO; CANUTO, 2002; OLIVEIRA; GUIMARÃES; ALENCASTRO, 2000).

O método de ineficiência estatística já foi utilizado para melhorar os cálculos de algumas propriedades termodinâmicas, tais como pressão, potencial químico e constante de equilíbrio (MALASPINA; COUTINHO; CANUTO, 2002).

Foi utilizado o método de ineficiência estatística para obter as configurações não correlacionadas, a fim de reduzir o número de estruturas utilizadas nos cálculos da constante de acoplamento hiperfino. Nesse sentido, observa-se que as estruturas descorrelacionadas são capazes de apresentar estatisticamente os mesmos resultados de todas as estruturas obtidas pela simulação de dinâmica molecular.

3.0 OBJETIVOS

Seguindo este cenário, este trabalho foi realizado com o objetivo de investigar os efeitos térmicos e do solvente sobre a constante de acoplamento hiperfino das moléculas de água coordenadas com a face 100 da Fe_3O_4 , δ - FeOOH e o complexo $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$.

Neste contexto, este trabalho está dividido em duas partes: a primeira está centralizada nos estudos já descritos na literatura e mencionados no referencial teórico; na segunda abordam-se os resultados deste trabalho, que estão apresentados nos artigos 1 e 2.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, K. J. **Optical and magnetic properties of school of biotechnology**. Stockholm: Royal Institute of Technology, 2007. 62 p.

ALMEIDA, V. L. de et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específico e ciclo-celular não específico que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, Belo Horizonte, v. 28, n. 1, p. 118-129, set. 2005.

ARRUDA, P. M. **Algumas considerações sobre conjuntos de bases para cálculos de propriedades elétricas**. 2009. 133 p. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009.

ASSIS, A. P. de. **Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE) aplicada em semicondutores orgânicos**. 2012. 80 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Materiais) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Bauru, 2012.

AUGUST, I. et al. Structure, morphology and crystal growth of bacterial magnetite. **Nature**, Oxford, v. 3, n. 5976, p. 405-407, Aug. 1984.

AUGUSTUS, G.; RIBEIRO, P. As propriedades magnéticas da matéria: um primeiro contato. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Carlos, v. 22, n. 3, p. 299-305, set. 2000.

BADER, R. F. W. **Atoms in molecules: a quantum theory**. Oxford: Oxford University, 1994. 458 p.

BALABIN, R. M. Communications: intramolecular basis set superposition error as a measure of basis set incompleteness: can one reach the basis set limit without extrapolation? **The Journal of Chemical Physics**, Zurich, v. 132, n. 21, p. 211101-211103, June 2010.

BATHISTA, A.; TAVARES, M. I. B. **Introdução a relaxação magnética nuclear**. Rio de Janeiro: NC:LULU, 2010. 109 p.

BHUVA, H. A.; KINI, S. G. Synthesis, anticancer activity and docking of some substituted benzothiazoles as tyrosine kinase inhibitors. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, New York, v. 29, n. 1, p. 32-37, Aug. 2010.

BÜHL, M.; MAILKIN, V. G. **Calculations on NMR and EPR**. Berlin: Wiley-VCH, 2004. 589 p.

BÜNZLI, J. C.; CHOPPIN, G. R. **Lanthanide probes in life, chemical and earth sciences**. Amsterdam: Elsevier, 1989. 432 p.

CACHERIS, W. P.; QUAY, S. C.; ROCKLAGE, S. M. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. **Magnetic Resonance Imaging**, Chicago, v. 8, n. 4, p. 467-481, Feb. 1990.

CALSAVERINI, R. S. de P. de A. **Orbita inter-subbanda em heteroestruturas semicondutoras acoplamento spin-órbita inter-subbanda em heteroestruturas semicondutoras**. 2007. 92 p. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

CARAVAN, P. et al. Gadolinium(III) Chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. **Chemical Reviews**, Cambridge, v. 99, n. 9, p. 2293-2352, Aug. 1999.

CARVALHO, R. F. S. **Nanopartículas como potenciais agentes de contraste para imagem de ressonância magnética: caracterização físico-química de polioxometalatos (POMs) contendo íons lantanídeos (III) e suas nanopartículas revestidas de sílica**. 2011. 41 p. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.

CETAC diagnóstico por imagem. Disponível em: <<http://www.cetac.com.br/historico.htm>>. Acesso em: 29 set. 2014.

CHALA, L. F.; BARROS, N. de. Editorial avaliação das mamas com métodos de imagem. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 1-3, jan./fev. 2007.

CHAUDHURI, S.; PAHARI, B. P.; SENGUPTA, P. K. Ground- and excited-state proton transfer and antioxidant activity of 7-hydroxyflavone in model membranes: absorption and fluorescence spectroscopic studies. **Biophysical Chemistry**, New York, v. 139, n. 1, p. 29-36, Jan. 2009.

CHENOWETH, K.; DUIN, A. C. T. van; GODDARD, W. A. ReaxFF reactive force field for molecular dynamics simulations of hydrocarbon oxidation. **The Journal of Physical Chemistry**, Pasadena, v. 112, n. 5, p. 1040-1053, Feb. 2008.

COSTA, T. C. C. **Síntese de nanopartículas de magnetita via decomposição térmica em meio não-aquoso**. 2013. 116 p. Tese (Doutorado em Engenharia de Materiais) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.

COUTINHO, K. et al. An efficient statistically converged average configuration for solvent effects. **Chemical Physics Letters**, São Paulo, v. 437, p. 148-152, Jan. 2007.

CRISTINA, D.; COELHO, A. **Contraste superparamagnético na detecção de lesões esplênicas versus contraste à base de gadolínio**. São Paulo: Instituto Cimas de Ensino, 2012. 22 p.

CULLITY, B. D. **Introduction to magnetic materials**. Davis: Addison-Wesley, 1972. 23 p.

DUIN, A. V. **ReaxFF user manual**. Pasadena: California Institute of Technology, 2002. 39 p.

FLEET, M. E. The estrutura of magnetite. **Acta Crystallographica**, Ontario, v. 37, n. B37, p. 917-920, Apr. 1981.

FRENKEL, D.; SMIT, B. **Understanding molecular simulation**. 2nd ed. New York: Academic, 2001. 638 p.

GAUZE, G. F. **Estudo por espectroscopia de RMN e cálculos teóricos de derivados da norcânfora e de ditianos**. 2008. 140 p. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2008.

GRABOWSKI, S. J. What is the covalency of hydrogen bonding? **Chemical Reviews**, Euskadi, v. 111, n. 4, p. 2597-2625, Apr. 2011.

HEDEGA, E. D.; KONGSTED, J.; SAUER, S. P. A. Validating and analyzing EPR hyperfine coupling constants with density functional theory. **Journal of Chemical Theory and Computation**, Copenhagen, v. 9, n. 5, p. 2380-2388, Apr. 2013.

KATTEL, K. et al. Paramagnetic dysprosium oxide nanoparticles and dysprosium hydroxide nanorods as T₂ MRI contrast agents. **Biomaterials**, Daegu, v. 33, n. 11, p. 3254-3261, Apr. 2012.

KORETSKY, A. P.; SILVA, A. C. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). **NMR in Biomedicine**, New York, v. 17, n. 8, p. 527-531, Dec. 2004.

LAMBERTI, V. E.; FOSDICK, L. D.; JESSUP, E. R. A hands-on introduction to molecular dynamics. **Journal of Chemical Education**, Colorado, v. 79, n. 5, p. 601-606, May 2002.

LAUFFER, R. B. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. **Chemical Reviews**, Boston, v. 87, n. 5, p. 901-927, May 1987.

LEPAGE, M.; GORE, J. C. Contrast mechanisms in magnetic resonance imaging. **Journal of Physics: Conference Series**, Sherbrooke, v. 3, p. 78-86, Jan. 2004.

LI, J. Y. et al. A highly specific tetrazole-based chemosensor for fluoride ion: a new sensing functional group based on intramolecular proton transfer. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Nanjing, v. 102, p. 66-70, Feb. 2013.

MALASPINA, T.; COUTINHO, K.; CANUTO, S. Ab initio calculation of hydrogen bonds in liquids: a sequential Monte Carlo/quantum mechanics study of pyridine in water. **The Journal of Chemical Physics**, São Paulo, v. 117, n. 4, p. 1692-1699, July 2002.

MANCINI, D. T. **Fenilbenzotiazóis como sonda espectroscópica para biomoléculas: cálculo de propriedades estruturais e eletrônicas**. 2013. 157 p. Tese (Doutorado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2013.

MARTÍN, N.; LI, Y. A new class of minimum power divergence estimators with applications to cancer surveillance. **Journal of Multivariate Analysis**, New York, v. 102, n. 8, p. 1175-1193, Sept. 2011.

MATTA, C. F.; BOYD, R. J. **The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design**. London: Wiley, 2007. 524 p.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética : princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, Natal, v. 3, n. 1, p. 117-129, out. 2009.

MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. **Química Nova**, Campinas, v. 18, n. 1, p. 44-55, jul. 1994.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclética Química**, São Paulo, v. 33, p. 13-23, out. 2008.

NASCIMENTO, C. J.; BLOCH JÚNIOR, C. Ressonância magnética nuclear: gradus primus. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, Brasília, v. 21, p. 52-61, jul./ago. 2001.

OLIVEIRA, C. A. F.; GUIMARÃES, C. R. W.; ALENCASTRO, R. B. Molecular dynamics study on Liquid 1-octanol. **International Journal of Quantum Chemistry**, Rio de Janeiro, v. 80, p. 999-1006, June 2000.

OLIVEIRA, L. C. **Estudos dosimétricos da hidroxiapatita por ressonância paramagnética eletrônica e termoluminescência**. 2010. 109 p. Tese (Doutorado em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

OLIVEIRA, L. C. A.; FABRIS, J. D.; PEREIRA, M. C. Óxidos de ferro e suas aplicações em processos catalíticos: uma revisão. **Química Nova**, Belo Horizonte, v. 36, n. 1, p. 123-130, jun. 2013.

PAN, D. et al. Manganese-based MRI contrast agents: past, present and future. **Tetrahedron**, Saint Louis, v. 67, n. 44, p. 8431-8444, Nov. 2011.

PAULO, J.; MARTINS, A.; FERREIRA, M. M. C. QSAR modeling: um novo pacote computacional open source para gerar e validar modelos QSAR. **Química Nova**, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 554-560, Mar. 2013.

PEREIRA, M. C. et al. Nanostructured δ -FeOOH: a novel photocatalyst for water splitting. **Journal of Materials Chemistry**, Cambridge, v. 21, p. 10280-10282, June 2011.

POPELIER, P. L. A. **Atoms in molecules: an introduction**. Manchester: Prentice Hall, 2000. 164 p.

RAYMOND, K. N.; PIERRE, V. C. Next generation, high relaxivity gadolinium MRI agents. **Bioconjugate Chemistry**, Washington, v. 16, n. 1, p. 3-8, Dec. 2004.

RESENDE, J. E. de. **Especiação química e termodinâmica da complexação do cromo hexavalente com ligantes polidentados**. 2013. 91 p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2013.

ROCHA, T. et al. Enhanced photocatalytic hydrogen generation from water by Ni(OH)₂ loaded on Ni-doped δ -FeOOH nanoparticles obtained by one-step synthesis. **Royal Society of Chemistry**, London, v. 3, p. 20308-20314 Aug. 2013.

SILLA, M. **Análise conformacional e interações intramoleculares em ácidos aromáticos fluorados e derivados**. 2013. 121 p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2013.

SILVA, A. C. da. **Fotocatalisadores heterogêneos magnéticos baseados em óxidos para produção de hidrogênio via fotólise da água ou para oxidação de compostos orgânicos**. 2013. 121 p. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

SILVA, A. L. B. **Elementos históricos de ressonância magnética nuclear**. São Paulo: USP, 2004. 50 p.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. **Spectrometric identification of organic compounds**. New York: Hardcover, 2005. 512 p.

SIMPSON, A. W. Some superparamagnetic properties of fine particles δ - FeOOH. **Journal of Applied Physics**, Ann Arbor, v. 33, p. 1203-1206, Mar. 1962.

STEPHEN, Z. R.; KIEVIT, F. M.; ZHANG, M. Magnetite nanoparticles for medical MR imaging. **National Institutes of Health**, Washington, v. 14, n. 11, p. 330-338, July/Aug. 2012.

STRIJKERS, G. J. et al. MRI contrast agents: current status and future perspectives. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, Eindhoven, v. 7, p. 291-305, May 2007.

TE VELDE, G. et al. Chemistry with ADF. **Journal of Computational Chemistry**, New York, v. 22, n. 9, p. 931-967, July 2001.

UMUT, E. et al. Magnetic, optical and relaxometric properties of organically coated gold-magnetite (Au-Fe₃O₄) hybrid nanoparticles for potential use in biomedical applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Ankara, v. 324, n. 15, p. 2373-2379, Aug. 2012.

XAVIER, M. J. **Estudo sistemático com complexos de inclusão a base de ciclodextrinas no controle de interferentes químico-ambientais: uma metodologia teórica**. 2009. 87 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 2009.

SEGUNDA PARTE-ARTIGOS

ARTIGO 1

Dynamics, NMR parameters and Hyperfine Coupling Constants of the $\text{Fe}_3\text{O}_4(100)$ -water interface: implications for MRI Probes**Abstract**

Magnetite is an iron oxide widely used as contrast agent in MRI, receiving considerable interest from nanoscience and nanotechnology. In this work, the Face 100 of the magnetite structure was studied with water in order to obtain ^1H hyperfine coupling constants (HFCCs). Molecular dynamics (MD) calculations were performed using the ReaxFF program and for statistical inefficiency, structures were selected for HFCC and NMR calculations. From our theoretical findings, the magnetite in solution considerably increases the ^1H HFCC of water molecules. From our results, it is essential to incorporate the dynamics and solvent effects into NMR calculations of relaxation parameters.

Keywords: magnetite, NMR, MRI, paramagnetic contrast agents

1- Introduction

Iron oxide nanocrystals are of considerable interest in nanoscience and nanotechnology due to their nanoscale dimensions, nontoxic nature, and superior magnetic properties [1]. Actually, Magnetic iron oxide particles (MIOPs) have attracted increasing attention in recent years for their applications in biomedical fields, such as drug delivery, immunoassay, and magnetic hyperthermia [1]. In particular, MIOPs perform well as diagnostic agents in magnetic resonance imaging (MRI) [2]. MRI as a diagnostic tool in the clinical setting yields excellent spatial resolution (100 μm to 1 mm) of soft tissue without the use of ionizing radiation. For instance, tumours that may be difficult to diagnose by conventional methods may be unambiguously revealed from an MRI scan. Whereas there are several applications and great interest in developing this technique, the nuclear magnetic resonance (NMR) method is limited in sensitivity. To address the sensitivity issues, the water signal is monitored in MRI, because it is naturally abundant in the body [3]. To improve the signal quality, paramagnetic contrast agents (CAs), such as magnetite, are used to increase the probe image contrast by preferentially influencing the longitudinal and/or transverse relaxation times of water molecules in the vicinity of its structure [4]. By enhancing the contrast between tissues, the use of contrast agents in magnetic resonance (MR) imaging facilitates a more accurate diagnosis. Recently, contrast agents have also been combined with target-directing molecules to visualize specific tissues and molecules [5].

Among the MIOPs, magnetite is a representative for use as a contrast agent. The face 100 of magnetite is very important for many processes; it is in the plane perpendicular to the lattice fringes [6]. Iron Oxide Nanoparticles (for example, magnetite) can shorten the transverse relaxation times T_2 and T_2^* due to the susceptibility difference between the iron oxide core and the surrounding water [7,8], interesting magnetic resonance that make them attractive to act as

contrast agents in magnetic resonance imaging [7]. On the other hand, the longitudinal relaxation time T_1 is shortened by gadolinium-based contrast agents [7,8]. In fact, both relaxation rates (R_1 and R_2) depend on the hyperfine coupling constant ($\frac{A}{h}$) between the electron spin of the metal ion and the ^1H nuclear spin [8]. Thus, a deeper understanding of the relaxation rate mechanisms of water molecules on the influence of paramagnetic ions requires a combined understanding of solvent and thermal effects on ^1H hyperfine coupling constant (A) calculations [9]. The magnetite can act as contrast agents, there are several applications where this contrast agent can act, particularly in the reticuloendothelial system, where they are accumulated for a few minutes after intravascular infusion, an opportunity for segmentation of the spheres to be used as contrast agents also for other organs [9].

Despite the great importance of evaluating the spectroscopic properties of MRI probes in solution, surprisingly little computational work on the subject has appeared. In fact, the theoretical calculation taking into account the thermal and solvent effects of NMR relaxation parameters is a challenge for computational chemistry. An alternative for approaching this problem is the use of Molecular Dynamics (MD) calculations with a proper empirical force field, which provides direct information, at the atomistic level, on inter and intramolecular motions. However, for the NMR calculation, given the size of these systems, the most promising computational approach is to use density functional theory (DFT), which has been employed with success to reliably predict the chemical shifts of large compounds and complexes [10]. This method is interesting because it includes the effect of electronic correlation and allows the calculation of larger systems. It is well-known that the DFT approach is an excellent computational tool for this type of study especially when it involves hydrogen bonds [11].

In view of this scenario, the aim of the current work is to apply a simple theoretical strategy to explore the spectroscopic properties of coordinated water

molecules in the $\text{Fe}_3\text{O}_4(100)$ as well as to investigate the thermal effects on the ^1H hyperfine coupling constant values and NMR relaxation parameters.

2. Computational methods

Initially, molecular dynamics calculations were performed using the ADF-BAND package, which is a program for modeling chemical reactions with atomistic potentials based on the reactive force field approach developed by van Duin and coworkers (ReaxFF) [12]. To construct the coordinates of the cluster we used: Space Group $Fd-3m$; $a=8.3941\text{\AA}$; $a=90.00$; $Z=8$ and the parameters of the positions of the atoms were Fe1: $x,y,z= 0.1250$ Fe2: $x,y,z= 0.5000$ O: $x,y,z=0.2549$ [13]. The force field FeOCH [14], which was developed and validated for iron oxide materials, was used for all simulations.

The volume of the cube was determined by the density of the liquid water ($\rho=0.996\text{ g.cm}^{-3}$). The *molecular dynamics* (MD) simulation was performed at 310.65 K. First, the initial configuration was minimized using the steepest descent and the conjugate gradient algorithm until an energy gradient of $0.01\text{ kcal.mol}^{-1}.\text{\AA}^{-1}$. The desired molecular properties were calculated from molecular dynamics simulations using the force field FeOCH, which was developed and validated for iron oxide materials [12]. The simulation consisted of a thermalization stage of 500 ps, followed by an additional period of 2.0 ns. Furthermore, the uncorrelated configurations were selected from statistical inefficiency calculations using SciLab 2.7 software [15]. After the molecular dynamics calculations, 25, 50 and 100 structures of magnetite with water molecules were selected for the ^1H hyperfine coupling constant (HFCC) calculations and 25 structures of molecules pure water were selected for the ^1H HFCC calculations, which was performed using the Gaussian 09 program by

using the functional PBE1PBE with the basis set EPR-III for the hydrogen atoms, Lanl2dz for the iron and oxygen atoms.

The basis set superposition error (BSSE) for the complexation-induced was estimated using the counterpoise correction method [16]. The topological properties of hydrogen bonds were characterized in the framework of the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) method.

3. Results and Discussion

3.1. Correlation time and Spin-Spin Coupling Constant calculations

Recently, the combination of NMR and MD investigations has been shown to provide a comprehensive description of fast conformational dynamics of small molecules as well as proteins [17, 18] in condensed phase. In fact, there are problems in working with a large number of conformations, because the number of quantum mechanical (QM) calculations required is too high, since in every step an energy evaluation of the system is needed [19]. So, great computational effort is necessary to carry out this kind of simulation. In the current study, we have used the statistically uncorrelated sampling from the MD simulation for the quantum mechanical calculations by using the interval of statistical correlation obtained from the autocorrelation function of the energy [20]. This well-known procedure has been previously developed and validated by Canuto and Coutinho's group [21,22]. In this work, for the MD simulation, we have also used the ReaxFF force field. This force field was developed and validated previously for iron oxide materials [23].

The statistical interval obtained from the autocorrelation function of the energy, $C(n)$, is very important. For a markovian process, $C(n)$ follows an

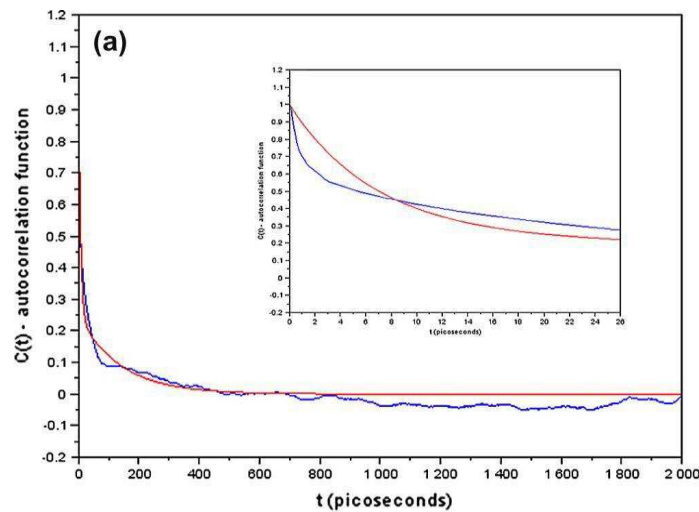
exponential decay, equation 1, as demonstrated by Canuto and Coutinho's group [21]. The interval between uncorrelated configurations, or the correlation step τ (the molecular rotational correlation time in Equation 2) is calculated by integration from zero to infinity of $C(n)$. The theory shows that separate the settings by 2τ , or larger intervals, are considered uncorrelated [21,24]. This exponential decay can be seen in Figure 1.

Equation 1:

$$C(n) = \sum_{i=1}^N C_i e^{-n/\tau_i}$$

Equation 2:

$$\tau = \int_0^{\infty} C(t) dt$$



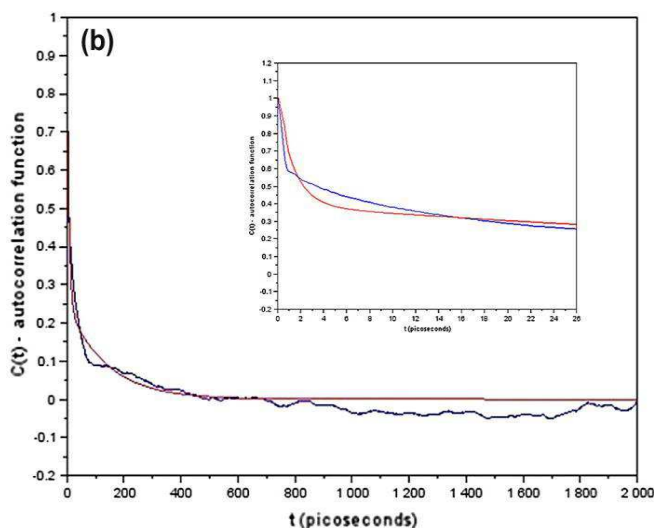


Figure 1 Graph of the function of auto-correlation for time in picoseconds. a) Pure water
 b) Water with magnetite. The blue curve is the correlation and the red curve is the adjustment made

From our calculations, we have selected 25 uncorrelated configurations of system from the MD simulation for comparing theoretical predictions with experimental data for spin-spin coupling constant (SSCC) values. From the MD simulation, as observed in Figure 1, a significant increase in the correlation time was observed when the magnetite structure is present in the system. On going from the presence to absence of the magnetite, the concomitant values for the correlation time for the water hydrogens are 3.19 ps and 3.95ps, respectively.

It is well known that in solution, for instance, the bioactive conformation of molecules is most frequently studied by NMR spectroscopy through analysis of homo- and heteronuclear NMR spin-spin coupling constants (SSCC) [24]. However, SSCC values are strongly depend on the molecular structure as well as on dynamics and solvent effects [24]. In order to evaluate the theoretical

methodology employed, differences between theory and experiment for NMR spin-spin coupling constants were evaluated.

In the SSCC calculations, four contributions describe the theoretical value: the term diamagnetic spin orbit (DSO), the paramagnetic spin orbit (PSO), the spin-dipole (SD), and the Fermi-contact (FC) [24,25]. It has been observed that the $J(\text{H,H})$ for water is -8.36 Hz using the methodology $J^{300\text{K}}(\text{MD}(\text{H}_2\text{O})//\text{MD}(\text{H}_2\text{O})^b)$, however, according to the literature, the experimental value for the ${}^2J(\text{H,D})$ is -1.127 Hz [26]. This value renormalized to ${}^2J(\text{H,H})$ is -7.34 Hz [26, 27], which is in good agreement with the theoretical value obtained. It is worth mentioning that, the most sophisticated methodology, a hybrid model of solvation (both implicit and explicit solvation) does not significantly change the $J(\text{H,H})$ SSCC values in relation to the simpler model $J^{300\text{K}}(\text{MD}(\text{H}_2\text{O})//\text{MD}(\text{H}_2\text{O}))$, the concomitant SSCC values were from -8.58 to -8.36 Hz, respectively. On the other hand, from the static equilibrium values to the thermal averages, the concomitant changes in the coupling constant are larger compare $J_e(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$ and $J^{300\text{K}}(\text{MD}(\text{H}_2\text{O})//\text{MD}(\text{H}_2\text{O}))$. Therefore this result clearly shows the importance of including the thermal effects on spectroscopic properties of molecules in solution. The ${}^2J(\text{H,H})$ calculations for the system with water pure, using a simpler model $J^{300\text{K}}(\text{MD}(\text{H}_2\text{O})//\text{MD}(\text{H}_2\text{O}))$ for evaluating the solvent and thermal effects, show that the theoretical and experimental values are in complete agreement.

Table 1 $^2J(\text{H,H})$ spin-spin coupling constants for pure water molecules computed at the GIAO- PBE1PBE/EPR-III level

Level of approximation^a	
<i>Pure Water</i>	$^2J(\text{H,H})$ (Hz)
$J_{\text{e}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})^{\text{a}})$	-9.9
$J^{300\text{K}}(\text{MD}(\text{H}_2\text{O})//\text{MD}(\text{H}_2\text{O})^{\text{b}})$	-8.36
$J^{300\text{K}}(\text{MD}(\text{H}_2\text{O})^{\text{b}}/\text{PCM}//\text{MD}(\text{H}_2\text{O})^{\text{b}})$	-8.58
<i>Experimental</i>	-7.34 ^{[27], c}

^a Notation “level of SSCC computation// level of geometry optimization or MD simulation”.

^b Section from the full solution containing some water molecules explicitly (see text).

^c renormalized value.

3.2 Theoretical calculations of NMR relaxation parameters, ^1H HFCC and QTAIM

It is well known that the theory of NMR relaxation has been the subject of numerous articles and books since [28]. Along the years the NMR relaxation parameters have been considered as one of the most useful methods for investigation of MRI probes as well as for detailed studies of molecular motion. Dipolar magnetic interactions between water protons with other local interactions, such as magnetic fields produced by unpaired electrons gradually restores the original orientation of the magnetization vector along the main magnetic field. This process of energy exchange is accelerated when the paramagnetic atoms containing unpaired electrons generate strong dipolar fields which are present in the system. When paramagnetic species are interacting with water molecules, it can dramatically reduce the solvent molecule relaxation time

constants. For instance, Equation 3 and 4 show the longitudinal and transverse relaxation time induced by paramagnetic ions in aqueous solution, respectively [29,30].

Equation 3:

$$R1 = \frac{1}{T_1} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2 \beta^2 g_N^2 \beta_N^2}{h^2 r^6} + \left(\frac{A}{h}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\frac{2\tau_e}{1+(\omega_I \tau_e)^2} \right]$$

Equation 4:

$$R2 = \frac{1}{T_2} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2 \beta^2 g_N^2 \beta_N^2}{h^2 r^6} + \left(\frac{A}{h}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\tau_c + \frac{\tau_e}{1+(\omega_S \tau_e)^2} \right]$$

The relaxation time constant (T_1 and T_2) depends on the electron spin (S), the electronic and proton g factors (g_e and g_N , respectively), the Bohr magneton (β), the nuclear magneton (β_N), the hyperfine coupling constant (A), the ion-nucleus distance (r), and the Larmor frequencies for the proton and electron spins (ω_I and ω_S , respectively). The correlation times τ_c and τ_e are characteristic of the rate of change of the interactions between the metallic species and neighboring protons. In fact, the order parameter, the overall molecular rotational correlation time (τ_c) and the internal rotational correlation time (τ_e) are essential motional parameters to obtain pictures of molecular motion [30].

The NMR relaxation of bound water molecules is dominated by the scalar contribution, $1/T_1$ and $1/T_2$, as given in Equations 3 and 4 [4]. Each of the relaxation rates ($R1$ and $R2$) is a sum of two terms. The first term comes from the dipolar coupling and the second term from the scalar coupling. Hence, there is a dependence of the relaxation time with the τ and hyperfine coupling constant

values. This dependence is valid for all types of collisions, which leads to an expression for the relaxation time (equations 3 and 4) [31]. The paramagnetic ions most commonly found T_1 and T_2 depend on the correlation times τ_c and τ_e and hyperfine coupling constants [33-35]. Of particular significance here is that the electronic correlation time τ_c for the ferric and the ferrous ions are markedly different and their abilities to promote spin relaxation differ considerably. This effect could, in principle, be one of factors responsible for the decrease of T_2 [29].

The scalar and dipolar contributions play the most critical contribution to have the relaxation time T_1 and T_2 (Equation 3 and 4). In this line, theoretical calculations, which involve correlation time as well as ^1H hyperfine Coupling Constant (HFCC) values, can be used to simulate the behavior of iron species in solution and to take into account the dipolar contribution, because the capacity of the metal ions can differ considerably to promote spin relaxation [29].

We chose ^1H hyperfine Coupling Constant (HFCC) values as the parameter to evaluate the effect of the number of selected structures from the MD simulation, because A_{iso} is more sensitive than other geometrical parameters. Then, the theoretical calculations investigated the thermal and electronic effects on HFCC values of the face (100) of Fe_3O_4 . Herein, ^1H HFCCs were evaluated in terms of the isotropic FC contribution (A_{iso}). Actually, in gases and liquids, the isotropic contribution is one of the main parameters for the hyperfine coupling tensor [4]. In this study, the statistical inefficiency(s) calculation was used as the criterion to select conformations from the MD simulation. However, in order to check the influence of the number of structures (N) selected from the MD calculation on the ^1H HFCC (A_{iso}) values, we have also carried out the A_{iso} calculation with 100 selected configurations from the MD simulation. In fact, it is expected that the absolute error in the A_{iso} parameters decreases dramatically with the number of selected conformations from the MD simulation [25]. However, it can be seen that, from $N = 25$ to 100,

there is only a slight different in the A_{iso} values. A close inspection of Table 2 shows that the A_{iso} average values among the water hydrogens of 25 uncorrelated configurations have similar behavior when compared to 50 as well as 100 configuration systems. This feature means that the uncorrelated configurations selected from statistical inefficiency calculations ($N=25$) can simulate the system with lower computational cost.

Table 2 Average values of the hyperfine Coupling Constant (A_{iso}) for 25, 50 and 100 configurations of magnetite with water

Number of selected structures	A_{iso} (MHz)
25	1.38
50	1.86
100	1.88

It should be kept in mind that the hyperfine Coupling Constant (HFCC) values are essential spectroscopic parameters for NMR relaxation properties (Eq.1 and 2). To gain a deeper insight into the factors that influence the coupling pathway of water hydrogens in solution, we have investigated the thermal effects. On going from the static equilibrium values to the thermal averages, in the presence of Fe_3O_4 , the concomitant changes in the A_{iso} values are 1.38 MHz in explicit solvent (A_{iso}^{300K} (MD(H_2O))/MD(H_2O)) and 2.00 MHz for the combination between explicit and implicit solvation models (A_{iso}^{300K} (MD(H_2O)/PCM//MD(H_2O))). This means just a difference of 0.62 MHz was observed between A_{iso}^{300K} (MD(H_2O))/MD(H_2O) and A_{iso}^{300K} (MD(H_2O)/PCM//MD(H_2O)) according to results reported in Table 3. Thus, the calculations with and without PCM showed no significant difference, because both methodologies show the same magnitude in MHz. On the other hand, the

thermal effects significantly influenced the A_{iso} values, differences of 0.13 and 0.4×10^6 Hz were obtained from $A_{iso}^{eq}(PBE1PBE(H_2O)//PBE1PBE(H_2O))$ for $A_{iso}^{300K}(MD(H_2O)^b//MD(H_2O)^b)$ and $A_{iso}^{300K}(MD(H_2O)^b/PCM//MD(H_2O)^b)$ values. Those approaches afforded very similar thermal effects when the implicit solvent effect was introduced in the system, however this effect is quite different when compared with the calculations of pure water. Interestingly, when placing the magnetite system with water there is a significant increase of A_{iso} , for instance, the theoretical value for this calculation is 1.38 MHz ($A_{iso}^{300K}(MD(H_2O)//MD(H_2O)^b)$). The HFCCs are affected by the rotation of the water molecule, thus the A_{iso} value is proportional to interaction of the electronic magnetic moment with the nuclear magnetic moment [4]. The strong interaction between the nuclear spins from the nearby water molecules and the electron spin of Fe ions (Figure 2a and 2b) can be rationalized in terms of the 1H HFCC values. In the presence of magnetite, the water molecules can interact among them as well as with oxygen and iron atoms from the magnetite structure. In fact, the A_{iso} calculations clearly revealed a strong interaction between the nuclear spins and the electron spin of Fe ions present in the magnetite structure (Figure 2b).

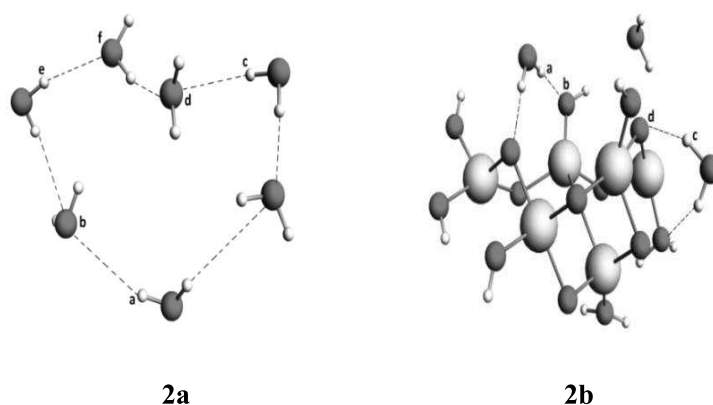


Figure 2 Typical snapshot from a MD simulation of . a) Pure water b) Water in the presence of magnetite

Table 3 ^1H hyperfine Coupling Constant for water molecules in presence of Fe_3O_4 computed at the GIAO- PBE1PBE/EPR-III level

Level of approximation	
<i>Water in the presence of Fe_3O_4</i>	A_{iso} (MHz)
$A_{\text{iso}}^{\text{eq}}$ (PBE1PBE(H_2O)//PBE1PBE(H_2O) ^a)	1.60
$A_{\text{iso}}^{300\text{K}}$ (MD(H_2O)//MD(H_2O) ^b)	1.38
$A_{\text{iso}}^{300\text{K}}$ (MD(H_2O) ^b /PCM//MD(H_2O) ^b)	2.00

^a Notation “level of ^1H HFCC computation//level of geometry optimization or MD simulation”. ^b Section from the full solution containing some water molecules explicitly (see text).

This effect can, in principle, be rationalized in terms of the hydrogen bonds among the water molecules. It is worth mentioning that in the magnetite structure besides those interactions among the water molecules, the intermolecular interactions with the oxygen and Fe atoms can also significantly modify the ^1H hyperfine coupling constant.

The QTAIM calculations significantly corroborate the HFCCs and SSCCs values in the presence and absence of Fe_3O_4 , respectively. Table 4 presents the values for atomic charge (q), first dipole moment (M_1), atomic volume (V) and atomic energy (E) of the carboxyl and amino hydrogen atoms involved in hydrogen bond. To analyze these parameters a water molecule was placed as a reference, in that its intermolecular interactions are weaker. By

analyzing Table 4, it is possible to observe that the atoms have specified non-covalent interactions, i.e. there is the formation of hydrogen bonds, because according to Koch and Popelier, when $\nabla^2\rho > 0$ and $H_c > 0$, interactions are characterized as non-covalent interactions [16]. We also observed that the hydrogen bonds in the pure water (**1a 1b and 1c**) are much weaker compared with the hydrogen bonds of water in the presence of magnetite (**2a and 2b**).

The theoretical data reported in Table 5 show that the structures able to form hydrogen bonds fit very well with the criteria proposed by Koch and Popeliers, that stronger HB are characterized by a decrease of the $M_r(H)$ and $V(H)$ values as well as an increase of $q(H)$ and $E(H)$, when compared to pure water. According to this expectation, there is the formation of strong hydrogen bonds that could explain the significant increase in the HFCC values of water molecules when magnetite is introduced. As previously discussed by Platas-Iglesias and co-workers [4, 32], two important parameters influence the HFCCs: the metal–O distance and the orientation of the water molecule plane in relation to the metal–O vector. In this line, interplay of both solvent effects, containing an explicit second-sphere hydration shell, and thermal effects, which simulate the configuration space sampling that occurs in solution, is crucial to attempt to gain further insight into the relaxation rate mechanisms of MIOPs. In this scenario the spin-polarization effect in Metal-H₂O can take place.

Table 4 QTAIM parameters obtained at the hydrogen bond BCPs for the structures of 1-2(au) (Structures: 1 Water, 2 Magnetite with Water)

Structure	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	ε	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$
1aOa...Hb	+0.0074		+0.1212	-	+0.0059	+0.0001
1bOc...Hd	+0.0005	+0.0006	+0.7323	-	+0.0001	+0.0001
1cOe...Hf	+0.0063	+0.0227	+0.0772	-	+0.0046	+0.0011
2aOa...Hb	+0.0199	+0.0877	+0.1347	-	+0.0193	+0.0027
2bOc...Hd	+0.0043	+0.0299	+0.0487	-	+0.0053	+0.0021

Table 5 Additional atomic properties obtained by QTAIM for hydrogen bonded atoms (in au) (Structures:1 Water, 2 Magnetite with Water)

Structure	$q(\text{H})$	$M_1(\text{H})$	$V(\text{H})$	$E(\text{H})$
1 _{H(a)···O(b)}	+0.429	+0.217	+25.664	-0.422
2 _{H(a)···O(b)}	+0.496	+0.167	+19.988	-0.388
2 _{H(c)···O(d)}	+0.454	+0.197	+24.281	-0.399

4. Conclusions

The theoretical description of the solute–solvent interaction and its influence on spectroscopic properties is of central concern in theoretical physical chemistry. Besides specific interactions, such as hydrogen bonding playing a critical role, the thermal effects should be treated with special attention for a realistic description of the spectroscopic properties of molecules in solution.

For instance, in NMR spectroscopy, whereas the A_{iso} values have been employed in various systems, little attention has been given to NMR calculations of relaxation parameters in solution. In this line, the current work was devoted to theoretical studies of those parameters of water molecules in the presence and absence of Fe_3O_4 (Figure 2), using molecular dynamics (MD) for evaluating the thermal effects followed by quantum mechanical (QM) calculations. To our knowledge, this is the first application of this methodology to NMR calculations of relaxation parameters for MRI probes in the condensed phase.

From our findings, the inclusion of molecular dynamics was important to reproduce the behavior of water molecules in condensed phase. In fact, the real situation is of a dynamic nature and a variety of different and representative structures can and do occur. The $^2J(\text{H},\text{H})$ computed values, averaged over the

MD trajectory with a proper force field, had good agreement with the experimental renormalized results. Thus, theoretical computations, taking into account thermal and solvent effects, of ^1H HFCCs (A_{iso}), which are important spectroscopic parameters involved in the ^1H relaxation mechanism, are emerging as useful complements to spectroscopic studies for MRI probes. Further applications along these lines are in progress

Acknowledgements.

Authors thank the Brazilian agencies FAPEMIG, CAPES, and CNPq for the financial support of this research and UFLA for infrastructure and encouragement in this work.

References:

- [1] Z.T. Tsai, J.C. Wang, H.Y. Kuo, C.R. Shen, J.J. Wang, T.C. Yen. *J. Magn. Mat.* 322 (2010) 213.
- [2] F.J. Xu, C. Cheng, D.X. Chen, H. Gu, *Chemphyschem.* 13 (2012) 341.
- [3] S.J. Dorazio, J.R. Morrow, *Eur. J. Inorg. Chem.* 36 (2012) 2014.
- [4] D. Esteban-Gómez, A. Blas, T. Rodriguez-Blas, L. Helm, C.P. Iglesias, *ChemPhysChem* 16 (2012) 3640.
- [5] G.H. Im, S.M. Kim, D.G. Lee, W.J. Lee, J.H. Lee, I.S. Lee, *Biomaterials* 34 (2013) 2076.
- [6] L.C.A. Oliveira, T.C. Ramalho, M. Goncalves, F. Cereda, K.T. Carvalho, M.S. Nazzarro, K. Sapag, *Chem. Phys. Lett.* 446 (2007) 133.
- [7] S. Schwarz, F. Fernandes, L. Sanroman, M. Hodenius, C. Lang, U. Himmelreich, T.S. Rode, D. Schueler, M. Hoehn, M. Zenke, T. Hieronymus, *J. Magn. Mater.* 321 (2009) 1538.

- [8] G. Klug, T. Kampf, S Bloemer, J. Bremicker, C.H. Ziener, A. Heymer, U. Gbureck, E. Rommel, U. Noth, W.A. Schenk, P.M. Jakob, W.R. Bauer, *Magn Res in Med.* 64 (2010) 1615.
- [9] M. Olsson, B.R.R. Persson, L.G. Salford, L.G, *Soc. Magn Res in Med.* 10 (1986) 890.
- [10] T.C. Ramalho, D. Henrique, W. Thiel, *J. Phys. Chem. A* 115 (2011) 13512.
- [11] T.V.D. Wijst, C.F. Guerra, M. Swart, F.M. Bickelhaupt, B. Lippert, *Chem. Eur. J* 15 (2009) 218.
- [12] Adri van Duin, *ReaxFF User Manual*. December 2002.
- [13] M.E. Fleet *Acta Crystallographica B* 37 (1981) 917.
- [14] M. Aryanpour, A.C.T.V. Duin, J.D. Kubicki, *J. Phys. Chem. A* 21 (2010) 6307.
- [15] *SciLab v 2.7. 1989-2003 INRIA/ENPC.*
- [16] M. Pecul, J. Lewandowski, J. Sadlej, *Chem. Phys. Lett.* 333 (2001) 139.
- [17] T. Helgaker, M. Jaszunski, K. Ruud, *Chem. Rev.* 99 (1999) 352.
- [18] U. Koch, P.L. Popelier, *J. Phys. Chem. A* 99 (1995) 9754.
- [19] A.D. Goncalves, T.C.C. Franca, M.S. Caetano, T.C. Ramalho, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 32 (2014) 301.
- [20] T.C. Ramalho, E.F.F. da Cunha, R.C. Alencastro, *J. Phys. Condens. Matter.* 16 (2004) 6159.
- [21] K. Coutinho, S. Canuto S, *Adv. Quantum Chem.* 34 (1997) 89.
- [22] K. Coutinho, S. Canuto, M.C. Zerner, *J. Chem. Phys.* 112 (2000) 9874.
- [23] E.J. Baerends, J. Autschbach, A. Brces, C. Bo, P.M. Boerrigter, L. Cavallo, D.P. Chong, L. Deng, R.M. Dickson, D.E. Ellis, L. Fan, T.H. Fischer, C.F. Guerra, S.V.J. Gisbergen, O.V. Gritsenko, M. Gruning, F.E. Harris, P.V.D. Hoek, H. Jacobsen, G.V. Kessel, F. Kootstra, E.V. Lenthe, D.A. McCormack, V.P. Osinga, S. Patchkovskii, P.H.T. Philipsen, D. Post, C. C. Pye, C.C, W. Ravenek, P.Ros, P.R.T. Schipper, G. Schreckenbach, J.G.Snijders, M.Sol, M. Swart, D.Swerhone, G.Velde, P. Vernooijs, L.

- Versluis, O. Visser, E. V. Wezenbeek, G. Wiesenekker, S. K. Wolff, T. K. Woo, T. Ziegler, 2012, ReaxFF, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands.
- [24] K. Coutinho, H. C. Georg, T. L. Fonseca, V. Ludwig, S. Canuto, *Chem. Phys. Lett.* 437 (2007) 152.
- [25] T. C. Ramalho, M. Buhl, *Magn. Reson. Chem.* 43 (2005) 139.
- [26] H. Cybulski, J. Sadlej, *J. Phys. Chem. A* 23 (2011) 5784.
- [27] N. M. Sergeyev, N. D. Sergeyeva, Y. A. Strelenko, W. T. Raynes, *Chem. Phys. Lett.* 277 (1997) 142.
- [28] M. Kaupp, M. Bühl, V. Malkin, V. G. (Eds.), Weinheim, (2004) 261.
- [29] M. Lepage, J. C. Gore, *J. Phys.*, 3(2004) 86.
- [30] O. V. Yazyev, L. Helm, V. G. Malkin, O. L. Malkina, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 10997.
- [31] C. H. Ziener, W. R. Bauer, G. Melkus, T. Weber, V. Herold, P. M. Jakob, *Magn. Reson. Imaging* 24 (2006) 1341.
- [32] R. L. Klemberg, W. E. Kenyon, P. P. Mitra, *J. Magn. Res. Series A*, 108 (1994) 214
- [33] V. Patinec, A. Rolla, M. Botta, R. Tripier, D. E. Gomez, C. P. Iglesias, *Inorg. Chem.* 52 (2013) 11173.
- [34] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon, Oxford, 1990.
- [35] R. M. Levy, M. Karplus, P. G. J. Wolynes, *P. G. J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6011.

ARTIGO 2

Probing thermal and solvent effects on hyperfine interactions and spin relaxation rate of δ -FeOOH(100) and $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$: Toward new MRI probes

Abstract

Cancer is a global epidemic, which significantly affects all ages and socio-economic groups and one reason is the great difficulty of the initial diagnostic phase. The Magnetic Resonance Imaging (MRI), through effective contrast agents, has greatly helped in the diagnosis at the initial stage. Recently, superparamagnetic iron oxide nanoparticles and complexes with Mn^{2+} have received great attention due to their applications as contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). Those materials can shorten the T_2 and T_2^* transverse relaxation times. Thus, in this work, the face 100 of the δ -FeOOH and the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ were studied with explicit water molecules in order to obtain the ^1H and ^{17}O hyperfine coupling constants (HFCCs). Molecular dynamics (MD) simulations were performed using the ReaxFF program for subsequent statistical inefficiency calculations. Thus, the structures from the MD simulation were selected for HFCC calculations. The theoretical results suggest that the δ -FeOOH and $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ considerably increase the ^1H and ^{17}O hyperfine coupling constants of the water molecules. In addition, δ -FeOOH is sensitive to ^1H and ^{17}O HFCCs parameters, however, in the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, ^{17}O is much more sensitive than ^1H in relation to the HFCC parameters. Our findings point out δ -FeOOH as a promising alternative to conventional contrast agents.

1-Introduction

Despite recent technological advances, cancer is still one of the most serious problems of humanity. This outlook is aggravated due to difficulty of diagnosis preoperatively and postoperatively. In this line, one of the greatest challenges of diagnostic imaging is to develop a system able to locate species in different environments with high resolution for detecting foci of cancer in surgical margins for clinical use [1].

Among the most used diagnostic techniques for cancer, such as Tomography and Ultrasonic Endoscopy, the Magnetic Resonance Imaging (MRI) is one of the most successful [2]. Although it is often difficult to get sharp images by using MRI, paramagnetic compounds are able to act as contrast enhancing agents, increasing relaxation of water molecules in the human body thereby enhancing the NMR signal [3]. This mechanism is mediated by hyperfine interactions of paramagnetic species and affect both longitudinal and transverse relaxation times T_1 and T_2 , respectively. In general, hyperfine interactions are associated to EPR spectroscopy, which is a suitable tool for studying paramagnetic species and to provide information about the oxidation states, coordination modes and types of ligand sites. Actually, the NMR technique is analogous to EPR, which is related to excitation of electron spins, instead of spins of atomic nuclei. This means that if the atom containing the unpaired electron has a nuclear spin different from zero, the atom that has a small magnetic field associated with it also influences the electron. Thus, the hyperfine coupling phenomenon then occurs, which is characterized by the hyperfine coupling constant (A_{iso}) [4,5].

Although A_{iso} values are one of the most important EPR parameters, it should be kept in mind that hyperfine interactions strongly affect both relaxation rates ($R_1 = 1/ T_1$ and $R_2 = 1/ T_2$) in the condensed phase. In this line, paramagnetic species, such as iron oxide and paramagnetic ion metal complexes

can be used as contrast agents for MRI, because they are able to increase the relaxation of water molecules, thus enhancing the NMR signal [4,5].

Currently, iron oxide nanocrystals have attracted considerable interest in nanoscience and nanotechnology due to their nanometric dimension, nontoxic nature and superior magnetic properties over nanocrystals of similar compositions, which can be synthesized by co-precipitation methods [6]. Iron oxide compounds have been highly used with contrast agents (CAs) for diagnostic magnetic resonance imaging (MRI) [7].

Iron Oxide Nanoparticles can shorten the transverse relaxation times T_2 and T_2^* due to the susceptibility difference between the iron oxide core and the surrounding water [8,9], interesting magnetic resonance that makes them attractive to act as CAs in MRI [8]. On the other hand, the longitudinal relaxation time T_1 is shortened by gadolinium-based contrast agents [8,9]. Another factor that affects T_1 and T_2 is the spin distribution, in particular, the spin exchange will not affect T_1 , but it will affect T_2 . T_1 is not affected because the spin distribution between the upper and lower states is not changed. On the other hand, T_2 will be affected because phase coherence of the transverse magnetization is lost during the exchange [10]. In fact, both relaxation rates ($R_1 = 1/T_1$ and $R_2 = 1/T_2$) depend on the hyperfine coupling constant (A) between the electron spin of the metal ion and the ^1H or ^{17}O nuclear spin, the study of nuclear spin relaxation rates, therefore, provides information on local structure and dynamics in solution [9,11]. Thus, a deeper understanding of the influence of relaxation rate mechanisms of water molecules on the paramagnetic ions requires a combined understanding of solvent and thermal effects as well as ^1H and ^{17}O hyperfine coupling constant (HFCCs) calculations [12].

Among the Iron Oxide Nanoparticles, magnetite (Fe_3O_4) has been widely used as a contrast agent [13] due to its magnetic nature. It should be kept in mind that, although, magnetic properties have great importance and are explored in many ways for biomedical applications [14], the usefulness of the

magnetic colloids in this field depends on their biocompatibility and the stability of the magnetic nanoparticles in solution at neutral pHs [15]. Certainly, that is a critical point for the use of magnetic nanoparticles in biochemical media, and several groups have invested efforts to develop magnetic materials that are stable in biological media [16]. To circumvent this scenario, other magnetic iron oxides or oxyhydroxides, such as maghemite (γ -Fe₂O₃) [16,17] or ferrihydrite (δ -FeOOH) [18] could, in principle, be used as well.

The δ -FeOOH is a polymorph of several known iron oxyhydroxides with a structure that is based on a hexagonal closed-packed oxygen lattice similar to that of hematite (α -Fe₂O₃), a octahedron formed by coordination Fe-O [7]. Despite the δ -FeOOH having promising magnetic properties [19], this oxide is currently one of the less extensively investigated polymorph irons (III). In fact, to the best of our knowledge, there is no report in the literature about the use of δ -FeOOH as CA. It is expected that the face 100 of the δ -FeOOH has a chiral subdomain like the face 100 of the α -Fe₂O₃, which can be promising to explore by theoretical calculations [20].

Besides the Iron Oxide Nanoparticles, paramagnetic stable metal ion complexes in aqueous solutions have gained increasing interest in recent years due to their importance as CAs in MRI [21].

Currently, Gd³⁺ complexes are the most used CAs, because they possess paramagnetic ions and show a slow electronic relaxation due to their electronic configuration 4f⁷. CAs based on a chelate complex coordinated with the Gd³⁺ should contain at least a water molecule for the metal ion for a rapid exchange with the bulk water system [22].

Recently, block d⁵ metals, such as the Mn²⁺ ion, have been used as an alternative for the classic CAs based on Gd³⁺ [22]. The Mn²⁺ complexes have relatively high magnetic moments, slow electronic relaxation rate and a relatively fast exchange rate of the inner sphere water molecules, thus leading to an efficient mechanism for the longitudinal and transverse system relaxation

time enhancement [23]. The Mn^{2+} presents a $3d^5$ electronic structure. Depending on the symmetry of the ligand field, energy levels are unfolded so that the resulting electron spin is $S = 5/2$ (high spin), quantum numbers can be $\pm 1/2$, $\pm 3/2$, $\pm 5/2$, each line of the EPR Mn^{2+} is split into six hyperfine lines of equal intensity [24].

It should also be kept in mind that manganese and iron complexes, with terminal ligands oxo and hydroxo, can mimetize catalytic sites of a variety of metalloproteins [25]. The protonation state is a key factor in the reactivity of these intermediates. Biomimetic complexes provide insight into the protonation effects of metal-oxo species without the complexity introduced by the proximity of the protein structure. As for example the ligand tris[(N'-tertbutylureaylato)-Nethylene]aminato ($[\text{H}_3\text{buea}]^{3-}$), which has both monomeric forms M-OH and M-OXO (M= Fe, Mn) in complex with several oxidation states [26]. Despite this complex having several oxidation states, the more common structure in solution is $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ (Figure 1) with the metal having a 2+ oxidation state (Mn^{+2}). The isotropic hyperfine coupling constant, which depends on the rotation density in the position of observed nucleus, can be calculated by DFT calculations. In fact, different computational studies have shown that the ^1H and ^{17}O hyperfine coupling constants can be accurately calculated by the DFT method [27].

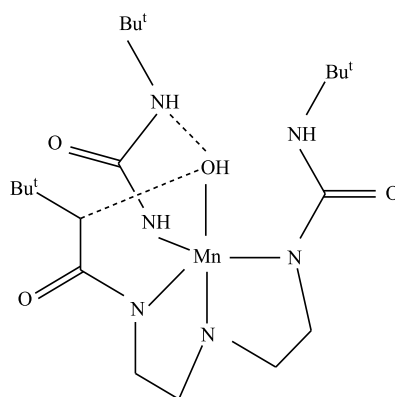


Figure 1. Structure of the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$

Despite the great importance of evaluating the spectroscopic properties of MRI probes in solution or solid state, surprisingly little computational work on the subject has appeared. In 1948, Bloembergen, Purcell and Pound had already shown that the relaxation of ^1H nuclear spins in water is associated to the local Brownian motion [11, 28].

In fact, theoretical calculations considering the thermal and solvent effects of NMR relaxation parameters are a challenge for computational chemistry. An alternative approach to this problem is the use of Molecular Dynamics calculations with a proper empirical force field, which provides direct information, at the atomistic level, on inter and intermolecular motions. Turning now to the NMR and HFCC calculations, given the size of these systems, the most promising computational approach is to use density functional theory (DFT), which has been employed with success to reliably predict the chemical shifts of large compounds and complexes [29]. This method is interesting because it includes the effect of electronic correlation and allows the calculation of larger systems.

In the present work, coordinated water molecules in the face 100 of δ -FeOOH as well as in the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ were investigated in order to evaluate the thermal effects on NMR relaxation properties through theoretical calculations at the DFT level calling attention to its applicability to MRI probes.

2. Computational methods

2.1 Construction and optimization of structures

Initially, the following coordinates for the δ -FeOOH structure were used: Space Group: P-3m1; network parameters: $a=2.946(2)$ Å, $c=4.552$ Å; and

the atoms position parameters were: Fe: $x, y, z = 0$; O: $x=0.3333, y=0.6667, z=0.2468$; H: $x=0.3333, y=0.6667, z=0.5100$ [18]. A structure optimization of δ -FeOOH was performed using the program ADF-BAND [30] with the functional PBE and the base Slater triple-duple-zeta (TZ2P), for the iron, oxygen and hydrogen atoms. The electrons of the inner regions of the iron (1s, 2s, 2p, 3s, 3p) and the oxygen (1s), were treated by the frozen core approximation.

For the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, the structure was constructed in the program *GaussView* 5, the optimization procedure was performed by using the program Gaussian 09 [31] at the DFT level with the hybrid functional meta-GGA (TPSSH) and the SVP basis set, which is based on standard Ahlrichs valence double- $\hat{\imath}$ basis set, which includes polarization functions [22].

2.2 Molecular Dynamics Simulations

After the optimization step, Molecular Dynamics (MD) simulations were performed for the δ -FeOOH and $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ using the REAX-FF program, which was developed and validated by van Duin and coworkers (REAX-FF) [32]. For the MD simulation, the box size was fixed at 8000 angstroms³ and was held at a temperature 310.65 K (physiologic temperature) throughout the simulation. In fact, this temperature is suitable to simulate the behavior of compounds in biological systems [33]. A thermalization phase of 500ps, followed an additional period of 2.0 ns was employed. The volume of the cube was determined by the density of liquid water ($\rho=0.996 \text{ g.cm}^{-3}$).

The desired molecular properties of the FEOOH were calculated from molecular dynamics simulations using the FEOCH force field [34], which was developed and validated for the iron oxide material. For the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, the force field NiCH was used.

2.3 Statistical inefficiency and hyperfine coupling constant (HFCC)

Calculations

The uncorrelated configurations were selected from statistical calculations inefficiency using SciLab 2.7 software [35]. After MD simulations, uncorrelated structures of δ -FeOOH and $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ with water molecules were used for the hyperfine coupling constant (HFCC) calculations.

Hyperfine coupling constant (A_{iso}) calculations taking into account the nonrelativistic and relativistic effects were carried out with uncorrelated structures from MD simulation. For the δ -FeOOH, the nonrelativistic A_{iso} calculations were performed using functional PBE1PBE with the basis set EPR-III for the hydrogen and oxygen atoms, LANL2DZ for the iron atoms. With relativistic effects, spin-orbit (ZORA-SO), the program ADF-BAND with the functional PBE and basis set TZP was used. For the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, the nonrelativistic calculations were performed in Gaussian 09 with the functional PBE1PBE and basis set EPR-III for the hydrogen and oxygen atoms, 6-31g for the carbon atoms and TZVP for the manganese atoms, taking into account the relativistic effects, by using the ZORA-SO method implemented in the program ADF-BAND with the functional PBE0 and basis set TZP [36].

3. Results and Discussion

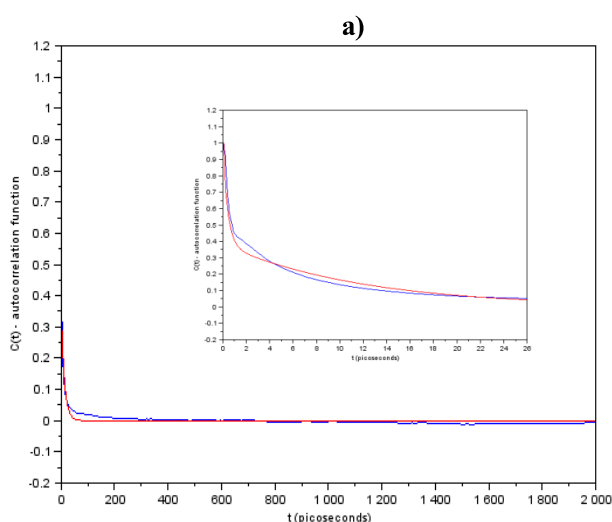
3.1. Time correlation

The combination of NMR and MD can be studied to show and provide a comprehensive description of fast conformational dynamics of small molecules [37, 38] in condensed phase. Thus, there are problems with working with a large

number of conformations, because the number of quantum mechanical (QM) calculations required is very high, since in every step an energy evaluation of the system is needed [39]. In the present study, we have used statistically uncorrelated structures for quantum mechanical calculations by using the energy autocorrelation function from MD simulations [40, 41]. This procedure was previously developed and validated by the Coutinho and Canuto group.

The statistical interval obtained from the energy autocorrelation function, $C(n)$, is very important. For a markovian process where $C(n)$ follows an exponential decay, as demonstrated by the Canuto and Coutinho group [42]. The interval between uncorrelated configurations, or the correlation step τ , is calculated by integration from zero to infinity of $C(n)$. The theory shows that configurations separated by 2τ , or larger intervals, are considered uncorrelated, Equation 2 [43, 44]. This exponential decay can be seen in Figure 1.

From the MD simulation, as seen in Figure 2, the correlation times for water with δ -FeOOH and $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ were of 0.48 and 0.13ps, respectively. Thus, an increase of the δ -FeOOH correlation time compared with $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ was observed.



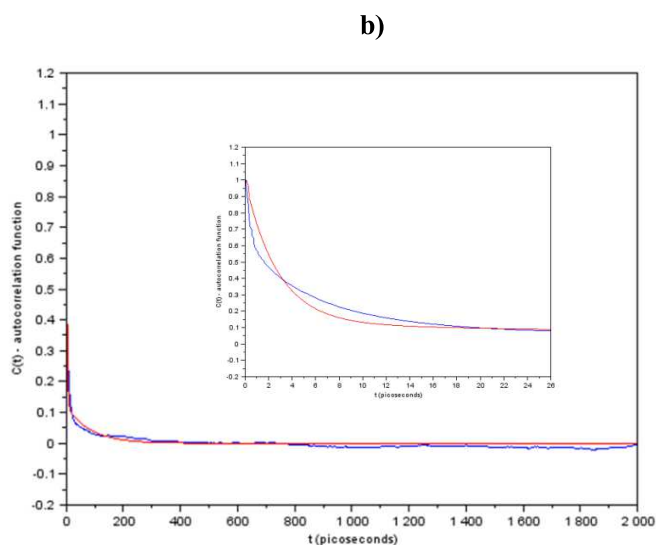


Figure 2 Graph of the auto-correlation function for the time in picoseconds. a) δ -FeOOH b) $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{2-}$. The blue curve is the correction and the red curve the adjustment done

3.2- Electronic and Geometric Effects on the Hyperfine Coupling Constant

The choice of computational methods for the Hyperfine Coupling Constant calculation was based on a previous investigation of Esteban-Gómez [45], which reported that the functional PBE1PBE and the basis set EPR-III were closer to the experimental values. In fact, the EPR-III basis set of Barone [11], is well optimized for hyperfine coupling constant calculations. It is a triple-zeta basis set including diffuse functions, double d-polarizations and a single set of f-polarization functions. Also in this case the s-part is improved to better describe the nucleus for hydrogen, boron and fluorine [45].

It is well known that the NMR relaxation theory has been the subject of numerous articles and books [46]. Along the years, the NMR relaxation parameters have been considered as one of the most useful methods for investigation of MRI probes as well as for detailed studies of molecular motion.

The water proton magnetization can be tipped into the transverse plane by supplying energy to the spin system with an RF pulse. Magnetic dipolar interactions between water protons with other local interactions, such as magnetic fields produced by unpaired electrons, gradually restores the original orientation of the magnetization vector along the main magnetic field. This energy exchange process is accelerated when the paramagnetic atoms, containing unpaired electrons, generate strong dipolar fields which are present in the system. When a paramagnetic specie is interacting with water molecules, it can dramatically reduce the solvent molecule relaxation time constants [42, 47].

For instance, Equations 1 and 2 show the longitudinal and transverse relaxation time, respectively, induced by paramagnetic ions in aqueous solution [42,46].

Equation 1:

$$R_1 = \frac{1}{T_1} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2\beta^2g_N^2\beta_N^2}{\hbar^2r^6} + \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\frac{2\tau_e}{1 + (\omega_I\tau_e)^2} \right]$$

Equation 2:

$$R_2 = \frac{1}{T_2} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2\beta^2g_N^2\beta_N^2}{\hbar^2r^6} + \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\tau_c + \frac{\tau_c}{1 + (\omega_S\tau_e)^2} \right]$$

The relaxation time constant (T_1 and T_2) depends on the electron spin (S), the electronic and proton g factors (g_e and g_N , respectively), the Bohr magneton (β), the nuclear magneton (β_N), the hyperfine coupling constant (A), the ion-nucleus distance(r), and the Larmor frequencies for the proton and electron spins (ω_I and ω_S , respectively). The transverse NMR relaxation of

bound water molecules is dominated by the scalar contribution, $1/T_1$ and $1/T_2$, as given in Equations 1 and 2 [48]. The correlation times τ_c and τ_e are characteristic of the rate of change of the interactions between the metallic species and neighboring protons. Each of the relaxation rates is a sum of two terms. The first term comes from the dipolar coupling and the second term from the scalar coupling. Hence, there is a dependence of the relaxation time on the τ and hyperfine coupling constants values. This dependence is valid for all types of collisions, which leads to an expression for the relaxation time (Equations 1 and 2) [47]. The T_1 and T_2 paramagnetic ions most commonly found depend on the correlation times, τ_c and τ_e , as well as hyperfine coupling constants [49]. Of particular significance here is that the electronic correlation time τ_c for the ferric and the ferrous ions is markedly different and their abilities to promote spin relaxation differ considerably. This effect could, in principle, be one of the factors responsible for the T_2 decrease [48]. We have used the relativistic (spin-orbit, SO) and non-relativistic (Fermi Contact, FC) effects for the hyperfine constant calculations of the equilibrium structure, A_{iso}^{eq} , [50]. In fact, relativistic calculations beyond FC have the contribution of the pseudocontact term (PC), which is very important to describe the relativistic system properties, Equation 3. It is important to keep in mind, however, that non-relativistic calculations of hyperfine coupling constants are, then, equal to the Fermi contact ($A_{iso} = A_{FC}$).

Equation 3:

$$A_{iso} = A_{FC} + A_{PC}$$

The pseudocontact term can be assessed by various procedures. Corrections due to spin orbit coupling in spin-dipolar term exist and were also implemented [51]. In this line, ^1H and ^{17}O hyperfine Coupling Constant (HFCC) values were chosen as the parameter to evaluate the effect of the number of selected structures from the MD simulation, because A_{iso} is more sensitive than

other geometrical parameters [21]. It is important to mention that conformations from a MD simulation were selected from statistical inefficiency calculations, which are able to determine uncorrelated configurations of the studied system. It is well-known that a few uncorrelated configurations represent the statistical average of all configurations in a large MD simulation [41]. For the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, 80 uncorrelated structures were selected. Turning to iron oxide, 208 uncorrelated structures of $\delta\text{-FeOOH}$ with water were used for HFCC calculations.

In gases and liquids, the isotropic contribution is one of the main parameters for the hyperfine coupling tensor [45]. Initially, the HFCC calculations were carried out for the $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ complex. In the structure in equilibrium ($A_{\text{iso}}^{\text{eq}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$) without relativistic effects, the HFCC values were 0.1 and 1.11 MHz for ^1H and ^{17}O , respectively. The relativistic calculations with spin-orbit corrections (SO) had no significant difference for ^1H , which also was expected, spin-orbit underlies the theory that made it possible to find the ways of overcoming spin prohibitions in the case of weak intermolecular interactions and in the course of chemical reactions, normally associated with heavy atoms. In this regard, for heavy atoms, it is well-known that the internuclear distance dependence of the electronic spin-orbit coupling contribution can cause changes of the shielding constant values [52]. The obtained values were 0.23 MHz for ^1H and 1.62 MHz for ^{17}O , a difference of only 0.13 MHz for the ^1H and 0.51 MHz for the ^{17}O . For $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, thus, it is possible to conclude that the relativistic effects have no significant influence on the ^1H HFCC values for this kind of complex. On the other hand, oxygen is more sensitive than hydrogen to relativistic effects. With the explicit solvent and implicit in the system ($A_{\text{iso}}^{\text{eq}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})/\text{PCM}//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$), the calculations showed that no significant difference was observed, in fact, the HFCC results were 0.10 MHz for the ^1H and 1.18 MHz for the ^{17}O , a

difference of 0.01 MHz for the ^1H and 0.07 MHz for the ^{17}O , these values are shown in Table 1. Our findings point out, then, that our system with the implicit solvent is a good model for the A_{iso} calculation. These values can be explained by the strong hydrogen bond (confirmed by the QTAIM calculations) between the hydrogen of the water molecules with the oxygen atoms of the complex (Figure 3a). As expected, oxygen is more sensitive than hydrogen to A_{iso} parameters.

The theoretical A_{iso} values for Mn^{2+} atoms are close to the experimental results, as seen in Table 1. In fact, A_{FC} (absence of relativistic effect) and A_{PC} (presence of relativistic effects) values are 174.40 and 186.50 MHz, respectively. The relativistic effects correspond to an increase of about 12.1 MHz. When the thermal correction for the non-relativistic effects are included in the calculation, this difference decreases to 4.50 MHz. Compare $A_{\text{iso}}^{\text{eq}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$ and $A_{\text{iso}}^{300\text{K}}(\text{MD}(\text{H}_2\text{O})//\text{MD}(\text{H}_2\text{O}))$ in Table 1. The only available experimental value for $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{2-}$ is the A_{iso} value for the Mn^{2+} atom. In this line, this information is crucial to evaluate the theoretical strategy used for A_{iso} calculations. In fact, we can realize that the theoretical results corroborate the experimental values. The good agreement with the experimental is not accidental, it is confirmed by theoretical calculations of hyperfine coupling constants (A) [53]. Thus, the calculations are consistent and the methodology used is in good agreement with experimental results. Therefore, from our findings, HFCC values with and without relativistic effects are in good agreement with experimental data, indicating that the theoretical strategy used was fairly consistent.

Table 1 A_{iso} values for $[\text{MnH3buea}(\text{OH})]^{-2}$ and $\delta\text{-FeOOH}$

***Water in the presence of
[MnH3buea(OH)]-2***

	^1H (MHz)		^{17}O (MHz)		Mn^{2+} (MHz)	
	A_{FC}	$A_{\text{FC}} + A_{\text{PC}}$	A_{FC}	$A_{\text{FC}} + A_{\text{PC}}$	A_{FC}	$A_{\text{FC}} + A_{\text{PC}}$
$A_{\text{iso}}^{\text{eq}}$ (PBE1PBE(H ₂ O)//PBE1PBE(H ₂ O) ^a)	0.10	0.23	1.11	1.62	175.40	186.50
$A_{\text{iso}}^{\text{eq}}$ (PBE1PBE(H ₂ O)/PCM//PBE1PBE(H ₂ O))	0.11	-	1.18	-	150.75	-
$A_{\text{iso}}^{300\text{K}}$ (MD(H ₂ O)//MD(H ₂ O))	0.63	-	7.54	-	182.00	-
<i>Experimental</i>	-		-		250.00	

***Water in the presence of
 $\delta\text{-FeOOH}$***

	A_{FC}	$A_{\text{FC}} + A_{\text{PC}}$	A_{FC}	$A_{\text{FC}} + A_{\text{PC}}$	A_{FC}	$A_{\text{FC}} + A_{\text{PC}}$
$A_{\text{iso}}^{\text{eq}}$ (PBE1PBE(H ₂ O)//PBE1PBE(H ₂ O))	2.76	2.04	2.80	2.6	-	-
$A_{\text{iso}}^{\text{eq}}$ (PBE1PBE (H ₂ O)/PCM//PBE1PBE(H ₂ O))	2.78	-	3.10	-	-	-
$A_{\text{iso}}^{300\text{K}}$ (MD(H ₂ O)//MD(H ₂ O))	2.88	-	3.02	-	-	-

^a Notation ‘level of HFCC computation//level of geometry optimization or MD simulation’.

As discussed by Iglesias and coworkers [46], geometrical parameters, such as the dihedral angle (N-Mn-O-H) and the Mn-O bond length are important features that modulate HFCC values. Table 2 shows that the Mn-O bond length is shorter than that of Mn-O_w, as expected, because the Mn-OH bond has a lower steric hindrance compared to the Mn-OH₂ bond, both in the complex $[\text{Mn}(\text{EDTA})(\text{H}_2\text{O})]^{-2}$ as well as $[\text{Mn}(\text{MeNO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})]$, as specified in Table 2.

In the complex studied, $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, the Mn-O bond length obtained was 1.95 Å. It should keep in mind that the N-Mn-O-H dihedral angle also modifies the HFCC values, which varied considerably during our simulations [22].

Table 3 shows bond lengths in angstroms. For the complex $[\text{Mn}(\text{EDTA})(\text{H}_2\text{O})]^{-2}$, the bond Mn-OH has a length of 1.95 Å, as reported in Table 2. The Mn-N_C bond, where N_C is the nitrogen atom bonded directly to a carbon atom, features a bond length of 1.95 Å. The Mn-N_{CO} bond, where the N_{CO} atom is the nitrogen atom bonded directly to a carbon atom making a double bond with oxygen, has a length of 2.06 Å. The Mn-N_{CO} bond features a larger bond length than the Mn-N_C bond. For the δ -FeOOH, the Fe-O bond has a length 2.04 Å, and the Fe-Fe, 2.28 Å. The Fe-Fe chemical bond is longer than the Fe-O bond, that is quite common for complexes and iron oxides [54].

Table 2 Bond Length values of Mn-O for $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$

Complex	Bond	Bond length(Å)
$[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$	Mn-OH	1.95
$[\text{Mn}(\text{EDTA})(\text{H}_2\text{O})]^{-2}$	Mn-O_w	2.43
$[\text{Mn}(\text{MeNO}_2\text{A})(\text{H}_2\text{O})]$	Mn-O_w	2.23

Table 3 Selected Bond Length values for $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ and δ -FeOOH

Structure	Bond	Bond length(Å)
$[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$	Mn-OH	1.95
	Mn-N_C	1.95
	Mn-N_{CO}	2.06
δ -FeOOH	Fe-O	2.04
	Fe-Fe	2.28

Turning now to the δ -FeOOH structure in the equilibrium structure ($A_{\text{iso}}^{\text{eq}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$) without relativistic effects, the ¹H and ¹⁷O HFCC values were 2.76 and 2.80 MHz, respectively. Taking into

account the relativistic effects (spin-orbit), the the ^1H and ^{17}O HFCC results were 2.04 for ^1H and 2.60 for ^{17}O MHz. Thus, the relativistic effect was not significant, which was also expected, because the atoms involved do not differ significantly in size. The calculation with both explicit and implicit solvents (PCM) in the system ($A_{\text{iso}}^{\text{eq}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})/\text{PCM}//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$) point out values of 2.78 MHz for the ^1H and 3.10 MHz for the ^{17}O . This means only a difference of 0.02 MHz for the ^1H and 0.30 MHz for the ^{17}O between ($A_{\text{iso}}^{\text{eq}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$) and ($A_{\text{iso}}^{\text{eq}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})/\text{PCM}//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$), thus, the A_{iso} values do not differ significantly in the system. The number of water molecules with the explicit solvent is adequate for the A_{iso} calculations. This approach has provided very similar thermal effects, when the effect of implicit solvent was introduced into the system. On going from the static equilibrium values to the thermal averages ($A_{\text{iso}}^{300\text{K}}(\text{MD}(\text{H}_2\text{O})//\text{MD}(\text{H}_2\text{O}))$), the concomitant changes are 2.88 and 3.02 MHz for the ^1H and ^{17}O HCFF values. We have, then, observed that the ^1H and the ^{17}O are quite sensitive to parameter A_{iso} . These values can be explained by the strong interaction between nuclear spins of water molecules in the proximity and the electron spin of the Fe ions, which can be seen in Figure 3b, where the water molecules interact with iron and oxygen atoms from the $\delta\text{-FeOOH}$ structure, as well as among the water molecules themselves.

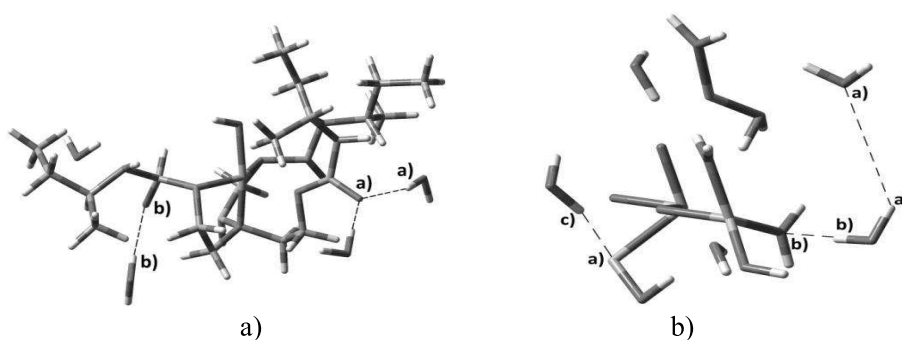


Figure 3 Typical snapshot from a MD simulation of a) $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{2-}$ with water b) $\delta\text{-FeOOH}$ with water

According to Table 1, ^1H and ^{17}O of $\delta\text{-FeOOH}$ are more sensitive to the hyperfine constant parameters than the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, for instance 0.10 and 1.11 MHz *versus* 3.74 and 2.80 MHz for $A_{\text{iso}}^{\text{eq}}(\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O})//\text{PBE1PBE}(\text{H}_2\text{O}))$ in $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ and $\delta\text{-FeOOH}$, respectively. Whereas both compounds are capable of increasing the A_{iso} values of the water molecules, $\delta\text{-FeOOH}$ shows a higher influence. Equations 1 and 2 are able to associate the A_{iso} values with the relaxation times T_1 and T_2 , which indicate longer relaxation times for $\delta\text{-FeOOH}$. Actually, our findings suggest that both compounds can act as contrast agents in MRI, since $\delta\text{-FeOOH}$ possesses longer relaxation times (T_1 and T_2), thus pointing out $\delta\text{-FeOOH}$ as a promising alternative to be used as a contrast agent.

3.3- Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) and Natural Bond Orbitals (NBO) analysis

In order to evaluate the influence of hydrogen bonds on the hyperfine constants as well as electronic and spectroscopic properties of the molecular aggregates ($\delta\text{-FeOOH}$ and $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$) with water molecules, QTAIM and NBO calculations were carried out. In fact, the electron distribution analysis of a molecule is a promising starting point to obtain chemical insight into a molecule or an aggregate of molecules [55]. Among all known electron density methods, an appealing theory that takes advantage of this observation is the "Atoms in Molecules" model (AIM) [56]. Thus, the QTAIM and NBO calculations are very important in an attempt to understand the nature of the chemical bond (for example, if the bond is covalent, partially covalent or noncovalent).

From those calculations, it is possible to characterize hydrogen bonds between the atoms involved and to investigate orbitals that are participating in this interaction with their respective energy values.

The QTAIM calculations significantly corroborate the HFCC values for both cases δ -FeOOH and $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$. On analyzing the complex $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$, Table 4 shows atomic charge(q), first dipole moment (M_1), atomic volume (V) and atomic energy (E) values. From our calculations, the studied structures are capable of forming hydrogen bonds according to the criteria proposed by Koch and Popeliers. Strong hydrogen bonds are characterized by a decrease of the $M_1(\text{H})$ and $V(\text{H})$ values as well as an increase of $q(\text{H})$ and $E(\text{H})$. Table 6 shows the value for **1a** and **1b** (the atoms are specified in Figure 3). The atoms in **1a** and **1b** have partially covalent interaction according to the parameters $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ and $H(\mathbf{r}) < 0$ [57]. The results showed that the solvent water molecules and the oxygen of the complex can form strong hydrogen bonds. NBO analysis stresses the role of intermolecular orbital interactions in the complex, particularly charge transfer. This is carried out by considering all possible interactions between filled donor and empty acceptor NBOs and estimating their energetic importance by second-order perturbation theory [58]. The results reveal that the electronic relocation starting from the free electron pairs of the oxygen atom (LP1 + LP2) to the antibonding orbital O–H, ($n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$) may contribute significantly to the increase of the hyperfine constant (A_{iso}). According to our calculations, this interaction $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ has an energy of $0.95 \text{ kcal.mol}^{-1}$ which contributes to system stabilization.

Table 4 Additional atomic properties obtained by QTAIM calculations for hydrogen bonded atoms (in au) of the $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$

Structure	$q(\text{H})$	$M_1(\text{H})$	$V(\text{H})$	$E(\text{H})$
1_{H(OH)}	+0.491	+0.298	+28.825	-0.387
2_{H(a)...O(a)}	+0.632	+0.180	+14.922	-0.323

By evaluating Table 5, which reports the values of atomic charge (q), first dipole moment (M_1), atomic volume (V) and atomic energy (E) for δ -FeOOH, we can notice that the structures are capable of forming hydrogen bonds according to the criteria already specified above. Table 6 shows the analyzed parameter values for **2a**, **2b** and **2c** (the atoms are specified in Figure 3b) are the atoms selected in the δ -FeOOH structure. According to the Koch and Popelier's parameters, the atoms in **2a** and **2b** possess $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) < 0$, which indicate partly covalent interactions. On the other hand, the atoms in **2c** have weak interaction parameters, as discussed by Koch and Popelier, $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) > 0$, and suggest non-covalent interactions. In this case, the electrostatic interaction is the dominant, thus, the energy coefficient is low. The NBO calculation results are in agreement with the AIM data [59]. From our findings, in the interaction $n_{\text{O}} \rightarrow d_{\text{Fe}}$, the pair of electrons in the orbital p of oxygen is donating to the empty orbital d of iron (Figure 4) and contributes significantly to the increase of the hyperfine constant (A_{iso}), (Figure 4). The $\text{OH}\cdots\text{H}$ interaction, as shown in Figure 4, represents a type of relatively strong hydrogen bond, the existence of $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ contributes to stabilizing the system. According to the calculations, the $\text{Fe}\cdots\text{O}$ interaction is able to strongly influence the hyperfine constant data with an interaction energy of $1.16 \text{ kcal.mol}^{-1}$, while the $\text{OH}\cdots\text{H}$ hydrogen bond has an energy value of $0.12 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

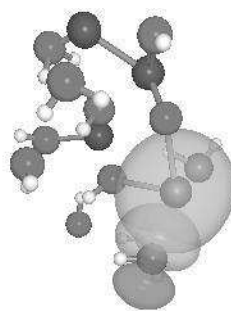


Figure 4 Orbitals of δ -FeOOH

Table 5 Additional atomic properties obtained by QTAIM for hydrogen bonded atoms (in au) of the δ -FeOOH

Structure	$q(\mathbf{H})$	$M_1(\mathbf{H})$	$V(\mathbf{H})$	$E(\mathbf{H})$
1_{H(OH)}	+0.148	+0.298	+54.554	-0.563
2_{H(a)...O(a)}	+0.454	+0.197	+24.281	-0.440

Table 6 QTAIM parameters obtained at the hydrogen bond BCPs for the structures of 1-2(au) (Structures: 1[MnH₃buea(OH)]⁻² with water and δ -FeOOH with water)

Structure	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	ϵ	$V(\mathbf{r})$	$G(\mathbf{r})$	$H(\mathbf{r})$
1a_(Oa...Ha)	+0.026054	+0.075588	+0.083473	-0.019435	+0.019166	-0.000269
1b_(Ob...Hb)	+0.023328	+0.057532	+0.148430	-0.017510	+0.015946	-0.001564
2a_(Oa...Ha)	+0.018195	+0.075304	+0.353814	-0.013814	+0.016320	-0.002506
2b_(Ob...Hb)	+0.019287	+0.052765	+0.878977	-0.019241	+0.003025	-0.016216
2c_(Fea...Oe)	+0.018886	+0.025838	+0.810782	-0.008555	+0.007508	+0.001048

Figure 5a displays the electronic density map of [MnH₃buea(OH)]⁻², which reinforces a higher electronic density around the water molecules, the molecules form hydrogen bonds with oxygen in the complex, thus increasing the electron density. Thus, a transfer charge to the iron atom from the water molecule can take place; which could in principle, rationalize the A_{iso} increase.

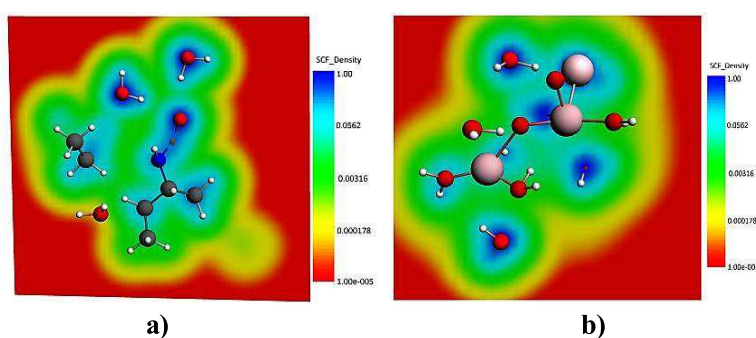


Figure 5 Electronic density, a) δ -FeOOH and water molecules, b) [MnH₃buea(OH)]⁻² in the presence of water molecules

4. Conclusions

In summary, the results obtained considering the solvent effect do not significantly alter the values of A_{iso} . From our results, the use of explicit and implicit (PCM) solvent in the system, not significantly change the A_{iso} values. The theoretical findings also highlight that both $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ and the δ -FeOOH significantly alter the A_{iso} values. Our results for $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ indicate that ^{17}O is more sensitive than ^1H hyperfine coupling constants (HFCCs) to solvent and thermal effects, while for the δ -FeOOH both the ^1H and ^{17}O HFCCs values are sensitive to solvent and thermal effects. NBO and QTAIM calculations were carried out to study the nature of the chemical bond and verify its influence on the increase of A_{iso} .

The theoretical description of the solute–solvent interaction as well as the thermal effects and their influence on spectroscopy properties of solute is a crucial concern in theoretical chemistry. Currently, little attention has been given to the spectroscopic studies of the NMR relaxation parameters. In this line, the present work was devoted to the theoretical study of $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-}$ and δ -FeOOH (100). From our findings, δ -FeOOH possesses longer relaxation times (T_1 and T_2) due to both higher changes of A_{iso} as well as a longer correlation time for water molecules around the Fe atom in relation to the Mn atom. Therefore, our findings suggest that polymorphs of iron oxyhydroxides, such as δ -FeOOH, can be a promising alternative to be used as a contrast agent. Thus, we strongly feel that this study could be helpful for the design and selection of new MRI CAs.

5. Acknowledgements

The authors thank the Brazilian agencies FAPEMIG, CAPES, and CNPq for the financial support of this research and UFLA for infrastructure and encouragement in this work.

6. References

- [1] S. Chaudhuri, B. P. Pahari, and P. K. Sengupta, *Biophys. Chem.* **139**, 29, (2009).
- [2] C. Angelis, R. F. Brizzi, and R. Pellicano, *J. Gastrointest Oncol.* **4**, 220, (2013).
- [3] J. Y. Li, X. Q. Zhou, Y. Zhou, and C. Yao, *Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **102**, 66, (2013).
- [5] D. C. Look, and D. R. Locker, *Rev. Sci. Instrum.* **41**, 250, (1970).
- [6] K. Möbius, and A. Savitsky, *EPR News Letter* **4**, 5, (2014).
- [7] Z. T. Tsai, J. C. Wang, H. Y. Kuo, C. R. Shen, J. J. Wang and T. C. Yen, *J. Magn. Magn. Mat.* **322**, 213, (2010).
- [8] S. Schwarz, F. Fernandes, L. Sanroman, M. Hodenius, C. Lang, U. Himmelreich, T. S. Rode, D. Schueler, M. Hoehn, M. Zenke, and T. Hieronymus, *J. Magn. Magn. Mater.* **321**, 1533, (2009).
- [9] G. Klug, T. Kampf, S. Bloemer, J. Bremicker, C.H. Ziener, A. Heymer, U. Gbureck, E. Rommel, U. Noth, W. A. Schenk, P. M. Jakob, and W. R. Bauer, *Magn. Res. in Med.* **64**, 1607, (2010).
- [10] S. Katsura, and S. Fujiki, *J. Phys. C: Solid State Phys.* **12**, 1087, 1979.
- [11] O. V. Yazyev, and L. Helm, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 201, (2008).
- [12] E. Molnár, N. Camus, V. Patinec, G. A. Rolla, M. Botta, G. Tircsó, F. K. Kál, T. Fodor, R. Tripier, and C. P. Iglesias, *Inorg. Chem.* **53**, 5136, (2014).
- [13] R. Alwi, S. Telenkov, A. Mandelis, T. Leshuk, G. Frank, and O. Sulayman, *Biomed. Opt. Express.* **10**, 2500, (2012).
- [14] M. D. Marco, C. Sadun, M. Port, I. Guilbert, P. Couvrer, and C. Dubernet, *Int. J. Nanomedicine* **4**, 609, (2007).
- [15] P. Tartaj, and M. P. Morales, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **36**, 182, (2003).

- [16] S. F. Medeiros, A. M. Santos, H.Fessi, and A. Elaissari, *Int. J. Pharmac.* **403**, 139, (2011).
- [17] M.V. J. Rocha, H. W. P. Carvalho, L. C. T. lacerda, G. G. B. Simões, and T. C. Ramalho, *Spectrochim Acta Mol. Biomol. Spectros.* **117**, 276, (2014).
- [18] M. C. Pereira, E. M. Garcia, A. C. Silva, E. Lorencon, J. D. Ardisson, E. Murad, J.D Fabris, T. Matencio, T. C. Ramalho, and M. V. J. Rocha, *J. Mater. Chem.* **21**, 10280, (2011).
- [19] J. T. Keiser, and C. W. Brown, *Corros. Sci.* **23**, 251, (1983).
- [20] S. K. Ghose, G. A. Waychunas, T. P. Trainor, and P. J. Eng, *Geochim Cosmochim Ac.* **7**, 1943, (2010).
- [21] M. A. Gonçalves, F. C. Peixoto, E. F. F. da Cunha, and T. C. Ramalho, *Chem. Phys. Lett.* **609**, 88, (2014).
- [22] V. Patinec, G. A. Rolla, R. Tripier, D. G. Esteban, and C.P. Iglesias, *Inorg. Chem.* **19**, 11173, (2013).
- [23] P. Caravan, C. T. Farrar, L. Frullano, R. Uppal, *Contrast Media Mol. Imaging.* **4**, 89, (2009).
- [24] L. G. Vanquickenborne, K. Pierloot, and D. Devoghel, *J. Chem. Educ.* **71**, 469, 1994.
- [25] R. Gupta, and A. S. Borovik, *J. Am. Chem. Soc.* **43**, 13234, (2003).
- [26] R. Gupta, T. Taguchi, A. S. Borovik, and M. P. Hendrich, *Inorg. Chem.* **21**, 12568, (2013).
- [27] R. A. Rodríguez, D. G. Esteban, A. de Blas, M. Botta, R. Tripier, and C. P. Iglesias, *Inorg. Chem.* **24**, 13419, (2012).
- [28] A. Abragam, *The Principles of Nuclear Magnetism* (Clarendon Press, Oxford, 1961).
- [29] T. C. Ramalho, D. H. Pereira, and W. Thiel, *J. Phys. Chem. A*, **115**, 13504, (2011).

- [30] E. J. Baerends, T. Ziegler, J. Autschbach, D. Bashford, A. Bérces, F. M. Bickelhaupt, C. Bo, P. M. Boerrigter, L. Cavallo, D. P. Chong, L. Deng, R. M. Dickson, D. E. Ellis, M. van Faassen, L. Fan, T. H. Fischer, C. Fonseca Guerra, A. Ghysels, A. Giammona, S. J. A. van Gisbergen, A. W. Götz, J. A. Groeneveld, O. V. Gritsenko, M. Grüning, S. Gusarov, F. E. Harris, P. van den Hoek, C. R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, J. W. Kaminski, G. van Kessel, F. Kootstra, A. Kovalenko, M. V. Krykunov, E. van Lenthe, D. A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, J. Neugebauer, V. P. Nicu, L. Noodleman, V. P. Osinga, S. Patchkovskii, P. H. T. Philipsen, D. Post, C. C. Pye, W. Ravenek, J. I. Rodríguez, P. Ros, P. R. T. Schipper, G. Schreckenbach, J. S. Seldenthuis, M. Seth, J. G. Snijders, M. Solà, M. Swart, D. Swerhone, G. teVelde, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T. A. Wesolowski, E. M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S. K. Wolff, T. K. Woo, and A. L. Yakovlev. ADF2012, SCM, Theoretical Chemistry, VrijeUniversiteit, Amsterdam, The Netherlands, (2012).
- [31] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J.

- Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).
- [32] Adri van Duin, ReaxFF User Manual, (2002).
- [33] D. T. Mancini, E. F. Souza, M. S. Caetano, and T. C. Ramalho, *Magn. Reson. Chem.* **52**, 129, (2014).
- [34] M. Aryanpour, A. C. T. V. Duin, and J. D. Kubicki, *J. Phys. Chem. A* **21**, 6298, (2010).
- [35] SciLab v 2.7. 1989-2003 INRIA/ENPC.
- [36] A. Lasoroski, R. Vuilleumier, and R. Pollet, *J. Chem. Phys.* **139**, 104115, (2013).
- [37] T. Helgaker, M. Jaszunski, and K. Ruud, *Chem. Rev.* **99**, 293, (1999).
- [38] U. Koch, and P. L. Popelier, *J. Phys. Chem. A* **99**, 9747, (1995).
- [39] A. D. Goncalves, T. C. C. Franca, M. S. Caetano, and T. C. Ramalho, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **32**, 301, (2014).
- [40] T. C. Ramalho, E. F. F. da Cunha, and R. C. Alencastro, *J. Phys. Condens. Matter.* **16**, 6159, (2004).
- [41] K. Coutinho, S. Canuto, and M. C. Zerner, *J. Chem. Phys.* **112**, 9874, (2000).
- [42] M. Lepage, and J. C. Gore, *J. Phys.* **3**, 78, (2004).
- [43] K. Coutinho, and S. Canuto, *Adv. Quantum Chem.* **34**, 84, (1997).
- [44] K. Coutinho, H. C. Georg, T. L. Fonseca, V. Ludwig, and S. Canuto, *Chem. Phys. Lett.* **437**, 148, (2007).
- [45] D. Esteban-Gómez, A. Blas, T. Rodriguez-Blas, L. Helm, and C. P. Iglesias, *ChemPhysChem* **16**, 3640, (2012).
- [46] C. H. Ziener, W. R. Bauer, G. Melkus, T. Weber, V. Herold, and P. M. Jakob, *Magn. Reson. Imaging* **1341**, 2006, (24).
- [47] M. G. Kurnikova, N. Balabai, D. H. Waldeck, and R. D. Coalson, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 6121, (1998).

- [48] O. V. Yazyev, L. Helm, V. G. Malkin, O. L. Malkina, *J. Phys. Chem. A* **109**, 10997, (2005).
- [49] S. J. Dorazio, and J. R. Morrow, *Eur. J. Inorg. Chem.* **36**, 2006, (2012).
- [50] V. Weber, M. Iannuzzi, S. Giani, J. Hutter, and R. Declerk, *J. Chem. Phys.* **131**, 14106, (2009).
- [51] E. D. Hedegard, J. Kongsted, and S. P. A. Sauer, *J. Chem. Theor.* **131**, 14106, (2009).
- [52] B. F. Minaev, *Russ. Chem. Rev.* **76**, 988, (2007).
- [53] C. F. Minaev, *J. Mol. Struct.* **183**, 207, (1989).
- [54] L. Pauling, *Proc. Nati. Acad. Sci.* **12**, 4290, (1976).
- [55] A.G. Nozad, S. Meftah, M.H. Ghasemi, R.A. Kiyani, M. Aghazadeh, *Biophys. Chem.* **141**, 49, (2009).
- [56] I. Mata, E. Molins, I. Alkorta, and E. Espinosa, *J. Chem. Phys.* **130**, 044104, (2009).
- [57] M. Pecul, J. Lewandowski, J. Sadlej, *Chem. Phys. Lett.* **333**, 139, (2001).
- [58] R. P. Gangadharan, and S. S. Krishnan, *Acta Phys. Pol. A* **125**, 18, (2014).
- [59] S. J. Grabowski, *Chem. Rev.* **111**, 2597, (2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, obtiveram-se os valores de HFCCs para diversos compostos, tais como Fe_3O_4 (artigo 1), $\delta\text{-FeOOH}$ e o complexo $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ (artigo 2). Os dados mostram um aumento considerável nos valores de HFCCs quando o Fe_3O_4 é introduzido no sistema com as moléculas de água. Este aumento pode ser atribuído, em grande parte, às ligações de hidrogênio, confirmadas pelos cálculos de QTAIM. O composto $\delta\text{-FeOOH}$ é a proposta deste trabalho para ser um novo agente de contraste em RMI, já que na literatura não se tem registro do seu uso como sonda. É importante salientar que os cálculos de HFCCs são de suma importância para a medida do tempo de relaxação, pois eles são mais sensíveis que outros parâmetros.

De maneira geral, os resultados teóricos obtidos pelos cálculos DFT indicam que os compostos estudados podem ser promissores agentes de contraste em RMI. Os compostos Fe_3O_4 e $\delta\text{-FeOOH}$ diminuem o tempo de relaxação transversal (T_2) das moléculas de água, enquanto o composto $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})]^{-2}$ diminui o tempo de relaxação longitudinal (T_1). Sendo assim, os compostos estudados causam uma diminuição do tempo de relaxação (T_1 e T_2) da camada de hidratação da água, que é o principal parâmetro para avaliar um agente de contraste.

É importante comentar também que os estudos sobre agentes de contraste em RMI são bastante promissores, havendo ainda pouco material disponível na literatura. Com isso, este trabalho pode ser importante para demonstrar para estudantes e pesquisadores a relevância do uso dos agentes de contraste como sondas em RMI.

ANEXO

- Trabalhos desenvolvidos:

Hindawi Publishing Corporation
Journal of Chemistry
Volume 2013, Article ID 278742, 7 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/278742>

*Research Article***Molecular Modeling Studies of Piperidine Derivatives as New Acetylcholinesterase Inhibitors against Neurodegenerative Diseases**

Elaine F. F. da Cunha,¹ José E. Resende,¹ Tanos C. C. Franca,² Mateus Aquino Gonçalves,¹ Felipe R. de Souza,² Leticia Santos-García,¹ and Teodorico C. Ramalho¹

¹ Departamento de Química, Campus Universitário—UFLA, Universidade Federal de Lavras, 37200-000 Lavras, MG, Brazil

² Laboratory of Molecular Modeling Applied to Chemical and Biological Defense (LMCBD), Military Institute of Engineering, Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence should be addressed to Teodorico C. Ramalho; teo@dqi.ufla.br

Received 19 April 2013; Revised 7 September 2013; Accepted 15 September 2013

Academic Editor: George Psomas

Copyright © 2013 Elaine F. F. da Cunha et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Neurodegenerative disorders are related to the progressive loss of structure or function and, eventually, death of neurons. These processes are responsible for diseases like Parkinson's, Alzheimer's, and Huntington's, and the main molecular target for the drug design against these illnesses today is the enzyme acetylcholinesterase (AChE). Following this line, in the present work, we applied docking techniques to study some piperidine derivative inhibitors of AChE and further propose structures of six new AChE inhibitors as potential new drugs against neurodegenerative disorders. The best inhibitor proposed was submitted to additional molecular dynamics simulations steps.

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Chemical Physics Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cpllettDynamics, NMR parameters and hyperfine coupling constants of the $\text{Fe}_3\text{O}_4(100)$ -water interface: Implications for MRI probesMateus A. Gonçalves^a, Fernando C. Peixoto^b, Elaine F.F. da Cunha^a, Teodorico C. Ramalho^{a,*}^a Department of Chemistry, Federal University of Lavras, P.O. Box 3037, 37200-000 Lavras, MG, Brazil^b Department of Chemical and Petroleum Engineering (UFF), Rua Passo da Pátria, 156, Niterói, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 February 2014

In final form 16 June 2014

Available online 23 June 2014

ABSTRACT

Magnetite is an iron oxide widely used as contrast agent in MRI, receiving considerable interest from nanoscience and nanotechnology. In this work, the face 100 of the magnetite structure was studied with water in order to obtain ^1H hyperfine coupling constants (HFCCs). Molecular dynamics (MD) calculations were performed using the ReaxFF program and for statistical efficiency, structures were selected for HFCC and NMR calculations. From our theoretical findings, the magnetite in solution considerably increases the ^1H HFCC of water molecules. From our results, it is essential to incorporate the dynamics and solvent effects into NMR calculations of relaxation parameters.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.



Research Article

Use of Ethylenediaminetetraacetic Acid as a Scavenger for Chromium from “Wet Blue” Leather Waste: Thermodynamic and Kinetics Parameters

José E. Resende,¹ Mateus A. Gonçalves,¹ Luiz C. A. Oliveira,²
Elaine F. F. da Cunha,¹ and Teodorico C. Ramalho^{1,3}

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, Caixa Postal 3037, 37200-000 Lavras, MG, Brazil

²Departamento de Química, ICEX, UFMG, Campus-Pampulha, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

³Biomedical Research Center, University Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Teodorico C. Ramalho; teo@dqj.ufla.br

Received 3 July 2014; Revised 2 September 2014; Accepted 4 September 2014; Published 11 December 2014

Academic Editor: Davut Avci

Copyright © 2014 José E. Resende et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

One serious consequence of the current consumer society is the transformation of the environment into a waste receptacle arising from human activities. Because of the potential toxic effects of chromium solid waste containing this metal there are grounds for serious concern for the tanning and leather processing industry. The application of tannery waste as organic fertilizer has led to extensive contamination by chromium in agricultural areas and may cause the accumulation of this metal in soils and plants. This work evaluated the extraction of Cr⁺³ and Cr⁺⁶ contained in solid waste from the leather industry through density functional theory (DFT) calculations. The Gibbs free energy calculations reveal that the chelator ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) forms more stable complexes with metal ions of chromium compared with the structures of the complexes [Cr(NTA)(H₂O)₂] and [Cr-collagen], the latter used to simulate the protein bound chrome leather.