



Universidade de Brasília – UnB  
Instituto de Química – IQ  
Curso de Graduação Bacharelado em Química Tecnológica

Luana Lemos Reis

Estudo Teórico dos Mecanismos de Mitigação de Fluorescência de um Novo  
Pigmento Baseado no Núcleo BTB

Brasília – DF

2024

**Luana Lemos Reis**

Estudo Teórico dos Mecanismos de Mitigação de Fluorescência de um Novo Pigmento  
Baseado no Núcleo BTB

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Instituto de Química da Universidade de Brasília  
Campus Darcy Ribeiro, como requisito parcial à  
obtenção do grau de Bacharel em Química  
Tecnológica

**Orientador:** Prof. Dr. Daniel Francisco  
Scalabrini Machado

Brasília – DF

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

R375e Reis, Luana Lemos.  
Estudo Teórico dos Mecanismos de Mitigação de Fluorescência de um Novo Pigmento Baseado no Núcleo BTB / Luana Lemos Reis; orientador Daniel Francisco Scalabrini Machado. -- Brasília, 2024.  
60 p.

Monografia (Graduação - Química Tecnológica) -- Universidade de Brasília, 2024.

1. TD-DFT. 2. BTB. 3. Quenching. 4. ESIPT. 5. TICT. I. Machado, Daniel Francisco Scalabrini, orient. II. Título.

Luana Lemos Reis

**Estudo Teórico dos Mecanismos de Mitigação de Fluorescência de um novo Pigmento  
baseado no Núcleo BTB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília Campus Darcy Ribeiro, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Química Tecnológica.

**Data da Aprovação:** 19/09/2024

---

Daniel Francisco Scalabrini Machado – Orientador  
Doutor em Química  
Professor do Instituto de Química (UnB)

---

João Batista Lopes Martins – Membro da Banca  
Doutor em Química  
Professor do Instituto de Química (UnB)

---

Guilherme Duarte Ramos Matos – Membro da Banca  
Doutor em Química  
Pesquisador do Instituto de Química (UnB)

*Dedico este trabalho ao Thor (In memoriam), ao Bóris e à Liza, meus pequenos e eternos companheiros...*

## AGRADECIMENTOS

Aos professores que me permitiram ter o conhecimento necessário para chegar até aqui e apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação. Ao professor Guilherme, pelos conselhos e ensinamentos que vou levar para a vida pessoal e acadêmica. Ao meu orientador, Daniel, por ter me proporcionado desenvolvimento pessoal e acadêmico, pelo encorajamento que me permitiu desenvolver habilidades necessárias para navegar nas complexidades da pesquisa acadêmica e pelo aprendizado inapreciável que me proporcionou ao longo da minha graduação. Aos professores João e Grace e ao Dr. Rômulo, cujas mentorias foram instrumentais para a formação da minha abordagem à investigação e ao pensamento crítico e assim tornar esta pesquisa mais descomplicada. Suas orientações não apenas influenciaram neste trabalho, como moldaram meu crescimento como pesquisadora.

Aos meus colegas de curso e amigos que me proporcionaram companhia, conversas, apoio nos momentos difíceis e risadas nos momentos de alívio.

À minha psicóloga, Marina, e ao meu reumatologista, César, que me permitiram chegar a esse ponto com a saúde mental e física necessárias para continuar com a minha trajetória. O cuidado e apoio de ambos me proporcionou a qualidade de vida que, apesar de não ser perfeita, é a que me é possível atualmente. Obrigada por terem me ensinado a acolher meus limites, isso me permitiu desenvolver a confiança necessária para alcançar meus objetivos.

À minha mãe, Simone, expressei minha mais profunda gratidão e amor. Sua força, resiliência, dedicação e apoio incondicional foram fundamentais em cada etapa desta jornada. Por todo apoio financeiro e psicológico, por sempre ter me incentivado e por acreditar em mim. Às minhas avós, meus maiores porto-seguros, que compreenderam a minha ausência enquanto me dedicava à realização deste trabalho. À minha irmã, Clara, pelo companheirismo, pela cumplicidade, pelo suporte e por ser a pessoa mais importante da minha vida. Aos demais familiares que influenciaram na minha dedicação a este trabalho.

Ao meu companheiro Isaac, meu mais profundo agradecimento. Sua presença ao meu lado oferecendo amor, apoio e encorajamento foi essencial durante toda a minha graduação. A sua paciência e compreensão fizeram toda a diferença e eu sou eternamente grata por ter você ao meu lado.

## Resumo

A fluorescência é um fenômeno central na fotofísica, com ampla aplicação em biologia, química e ciência dos materiais. As espécies cromofóricas, como as derivadas do núcleo 2,1,3-benzotiazola (BTD), são cruciais devido às suas propriedades ópticas excepcionais, como alta fotoestabilidade e intensa fluorescência. Esses cromóforos têm potencial significativo em dispositivos optoeletrônicos e bioimagem, oferecendo avanços em diagnósticos médicos e sensores. O estudo dos mecanismos de *quenching*, que afetam a eficiência luminosa, é essencial para otimizar e entender as propriedades emissivas desses materiais. No caso dos núcleos de BTD, a relevância é ainda maior, pois esses núcleos são amplamente utilizados em sensores e dispositivos optoeletrônicos devido à sua capacidade de formar estruturas fluorescentes estáveis e sensíveis. Compreender como diferentes fenômenos afetam a emissão de luz pode levar a avanços no *design* de novos materiais com propriedades ópticas específicas, melhorando a eficiência de dispositivos e expandindo suas aplicações em áreas como a detecção química e biomedicina.

Neste Trabalho de Conclusão de Curso, foram analisados fenômenos em estado excitado da molécula fluorescente BTD-4AS, sintetizada pelo LaQuiMeT do Instituto de Química da UnB, usando cálculos DFT/TD-DFT com CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD). Investigaram-se a transição eletrônica para estados excitados, a formação de estados zwitteriônicos e interações intramoleculares, como TICT e ESIPT. Os cálculos mostraram que, apesar da contribuição significativa de estados LE devido à ressonância entre o fragmento imínico e o anel aromático, o mecanismo de ESIPT, associado ao CIS, é o mais plausível para explicar os baixos rendimentos quânticos da BTD-4AS em solventes polares. A continuidade dessa pesquisa visa confirmar a ocorrência de CIS e aprofundar o entendimento dos processos envolvidos.

Palavras-Chave: TD-DFT, CREST, BTD, quenching, TICT, Zwitterion, ESIPT.

## Abstract

Fluorescence is a central phenomenon in photophysics with broad applications in biology, chemistry, and materials science. Chromophoric species, such as those derived from the 2,1,3-benzothiadiazole (BTD) core, are crucial due to their exceptional optical properties, such as high photostability and intense fluorescence. These chromophores have significant potential in optoelectronic devices and bioimaging, offering advances in medical diagnostics and sensors. The study of quenching mechanisms, which affect luminous efficiency, is essential for optimizing and understanding the emissive properties of these materials. In the case of BTD cores, the relevance is even greater, as these cores are widely used in sensors and optoelectronic devices due to their ability to form stable and sensitive fluorescent structures. Understanding how different phenomena affect light emission can lead to advances in the design of new materials with specific optical properties, improving device efficiency and expanding their applications in areas such as chemical detection and biomedicine.

In this undergraduate thesis, excited-state phenomena of the fluorescent molecule BTD-4AS, synthesized using DFT/TD-DFT calculations with CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD). The study investigated electronic transitions to excited states, the formation of zwitterionic states, and intramolecular interactions such as TICT and ESIPT. The calculations showed that, despite the significant contribution of LE states due to the resonance between the iminic fragment and the aromatic ring, the ESIPT mechanism, associated with ISC, is the most plausible to explain the low quantum yields of BTD-4AS in polar solvents. The contribution of this research aims to confirm the occurrence of ISC and deepen the understanding of the processes involved.

Keywords: TD-DFT, CREST, BTD, quenching, TICT, Zwitterion, ESIPT.

## Lista de Figuras

<b>FIGURA 1.</b> MOLÉCULA DENOMINADA DE BTD-4AS SINTETIZADA POR RAÍSSA K. C. DE PAIVA – LAQUIMET. ....	4
<b>FIGURA 2.</b> PARÂMETROS QUE INFLUENCIAM A FLUORESCÊNCIA. ....	6
<b>FIGURA 3.</b> POSSÍVEIS CAMINHOS DE DESATIVAÇÃO DE MOLÉCULAS EXCITADAS. ....	7
<b>FIGURA 4.</b> DIAGRAMA DE PERRIN – JABLONSKI. ....	8
<b>FIGURA 5.</b> PREDIÇÃO PRECISA DO ESTADO TICT. ....	10
<b>FIGURA 6.</b> MECANISMO DE ESIPT PARA A MOLÉCULA BTD-4AS. ....	11
<b>FIGURA 7.</b> DEFINIÇÃO ILUSTRATIVA DE CONFÓRMEROS E ROTÂMEROS. ....	14
<b>FIGURA 8.</b> MECANISMOS DE ESTABILIZAÇÃO DA BTD-4AS PROPOSTOS PELA EQUIPE DO LAQUIMET. ....	17
<b>FIGURA 9.</b> MECANISMO DE ESTABILIZAÇÃO DA BASE DE SCHIFF, BTD-4AS, POR TICT. ....	18
<b>FIGURA 10.</b> (A) SOBREPOSIÇÃO GEOMÉTRICA DAS ESTRUTURAS OTIMIZADAS DA BTD-4AS EM FUNÇÃO DA POLARIDADE DO SOLVENTE NO $S_0$ E $S_1$ . (B) COMPARAÇÃO ENTRE AS GEOMETRIAS DO $S_0$ E $S_1$ EM ÁGUA. NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	22
<b>FIGURA 11.</b> ANÁLISE DAS INTERAÇÕES NÃO-COVALENTES INTRAMOLECULARES DA BTD-4AS NO $S_0$ E $S_1$ . NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	23
<b>FIGURA 12.</b> ESPECTROS DE ABSORÇÃO (PAINEL SUPERIOR) E EMISSÃO (PAINEL INFERIOR) OBTIDOS COMPUTACIONALMENTE PARA A BTD-4AS EM VÁCUO, HEXANO, DCM E ÁGUA. NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	24
<b>FIGURA 13.</b> ESPECTROS DE ABSORÇÃO (PRIMEIRA LINHA) E EMISSÃO (SEGUNDA LINHA) OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE PELA EQUIPE DO LAQUIMET (LINHAS TRACEJADAS) E COMPUTACIONALMENTE (LINHAS CONTÍNUAS) PARA A BTD-4AS EM HEXANO, DCM E ÁGUA. NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	25
<b>FIGURA 14.</b> DESLOCAMENTO DE STOKES OBTIDO COMPUTACIONALMENTE PARA A BTD-4AS EM HEXANO, DCM E ÁGUA. NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	26
<b>FIGURA 15.</b> ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO HOLE-ELECTRON PARA A BTD-4AS EM VÁCUO, HEXANO, DCM E ÁGUA PARA A TRANSIÇÃO $S_0 \rightarrow S_1$ , EM QUE VERDE REPRESENTA ELECTRON E AZUL HOLE. ....	30
<b>FIGURA 16.</b> ANÁLISE DE CARÁTER ZWITTERIÔNICO POR PEM E DAS CARGAS DO S E DO N DA DIETILAMINA POR CHELPG E, ENTRE PARÊNTESES, POR NPA NO $S_0$ E $S_1$ PARA A BTD-4AS EM VÁCUO, HEXANO, DCM E ÁGUA. NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD)...	31
<b>FIGURA 17.</b> ILUSTRAÇÃO DAS ROTAÇÕES REALIZADAS PARA OS CÁLCULOS DE TICT DA BTD-4AS. ....	32
<b>FIGURA 18.</b> BARREIRAS ENERGÉTICAS PARA ANÁLISE DA VIABILIDADE DO MECANISMO TICT PARA A BTD-4AS COM E SEM CORREÇÃO CLR NO $S_0$ E $S_1$ . NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	32
<b>FIGURA 19.</b> ANÁLISE DA VIABILIDADE DO MECANISMO TICT, A PARTIR DA ROTAÇÃO DO DOADOR DIETILAMINA, PARA A BTD-4AS COM E SEM CORREÇÃO CLR. NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	33
<b>FIGURA 20.</b> ANÁLISE DA VIABILIDADE DO MECANISMO ESIPT PARA A BTD-4AS EM HEXANO, DCM E ÁGUA. NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	34
<b>FIGURA 21.</b> ANÁLISE CONFORMACIONAL DA BTD-4AS EM VÁCUO, HEXANO, DCM E ÁGUA A 298 K CALCULADOS. NÍVEL DE CÁLCULO GFN2-XTB (ALPB). ....	36
<b>FIGURA 22.</b> ANÁLISE DA VIABILIDADE DO MECANISMO DE CRUZAMENTO INTERSISTEMA PARA A BTD-4AS EM VÁCUO, HEXANO, DICLOROMETANO E ÁGUA. NÍVEL DE CÁLCULO CAM-B3LYP/DEF2-TZVP (SMD). ....	37

## Lista de Tabelas

<b>TABELA 1.</b> MOMENTO DE DIPOLO ELÉTRICO (EM DEBYE) DA MOLÉCULA BTD-4AS EM FUNÇÃO DA POLARIDADE DO MEIO NO $S_0$ E $S_1$ .....	27
<b>TABELA 2.</b> PARÂMETROS DA ANÁLISE HOLE-ELECTRON PARA A TRANSIÇÃO ELETRÔNICA $S_0 \rightarrow S_1$ DA MOLÉCULA BTD-4AS EM VÁCUO, HEXANO, DICLOROMETANO E ÁGUA. ....	27

## Lista de Abreviaturas e Siglas

<b>ALPB:</b>	<i>Analytical Linearized Poisson-Boltzmann</i>
<b>B3LYP:</b>	<i>Becke's 3 parameter Lee-Yang-Parr</i>
<b>BTD:</b>	Benzotiadiazola
<b>CE:</b>	Conversão Externa
<b>CENSO:</b>	<i>Computational Enzymology and Structural Biology</i>
<b>CHELPG:</b>	<i>Charges from Electrostatic Potentials using a Grid-Based Method</i>
<b>CI:</b>	Conversão Interna
<b>CIS:</b>	Cruzamento Intersistema
<b>CREST:</b>	<i>Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool</i>
<b>DCM:</b>	Diclorometano
<b>DFT:</b>	<i>Density Functional Theory</i>
<b>def2-TZVP:</b>	<i>Valence Triple-Zeta Polarization with Diffuse Functions</i>
<b>Electron:</b>	Elétron
<b>ESIPT:</b>	Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado
<b>GFN2-xTB:</b>	<i>Geometries, Frequencies and Non-Covalent Interactions, 2nd Generation parametrization of the Extended Tight-Binding</i>
<b>GFN-xTB:</b>	<i>Geometries, Frequencies and Non-Covalent Interactions, parametrization of the Extended Tight-Binding</i>
<b>GSIPT:</b>	Transferência Protônica Intramolecular no Estado Fundamental
<b>Hole:</b>	Buraco
<b>HOMO:</b>	Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia
<b>iMTD-GC:</b>	<i>Iterative Metadynamics with Genetic Crossing</i>
<b>LaQuiMeT:</b>	Laboratório de Química Medicinal & Tecnológica
<b>LE:</b>	Localmente Excitado
<b>LMSC:</b>	Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos
<b>LQC:</b>	Laboratório de Química Computacional
<b>LR:</b>	<i>Linear Response</i>
<b>LUMO:</b>	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia
<b>MTD:</b>	Metadinâmica
<b>NPA:</b>	<i>Natural Population Analysis</i>
<b>OAN:</b>	Orbitais Atômicos Naturais
<b>OLEDs:</b>	Diodos Orgânicos Emissores de Luz
<b>PCM:</b>	<i>Polarizable Continuum Model</i>
<b>PEM:</b>	Potencial Eletrostático Molecular
<b>PET:</b>	Transferência de Elétrons Fotoinduzida
<b>RV:</b>	Relaxação Vibracional
<b>RMSD:</b>	<i>Root Mean Square Deviation</i>
<b>SMD:</b>	<i>Solvation Model Density</i>
<b>SS:</b>	<i>State Specific</i>
<b>SEP:</b>	Superfície de Energia Potencial
<b>TD-DFT:</b>	<i>Time Dependent Density Functional Theory</i>
<b>TIC:</b>	Transferência Intramolecular de Carga
<b>TICT:</b>	Transferência Intramolecular de Carga Torcida
<b>xTB:</b>	<i>Extended Tight Binding</i>

## Lista de Símbolos

$\pi$	Orbital Molecular $\pi$ Ligante
$\pi^*$	Orbital Molecular $\pi$ Antiligante
$\Delta H$	Variação de Entalpia
<b>-OH</b>	Hidroxila
Å	Angstroms
$E_a$	Energia de Ativação
$E_{DE}$	Energia de Condução
$E_{RB}$	Barreira de Rotação
N	Nitrogênio
S	Enxofre
$S_0$	Estado Fundamental
$S_1$	Primeiro Estado Excitado Simpleto
$S_2$	Segundo Estado Excitado Simpleto
$T_1$	Primeiro Estado Excitado Tripleto
$T_2$	Segundo Estado Excitado Tripleto
$T_3$	Terceiro Estado Excitado Tripleto
K	Kelvin

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>6</b>
2.1. FLUORESCÊNCIA.....	6
2.2. TICT.....	8
2.3. ESIPT.....	10
2.4. QUÍMICA COMPUTACIONAL.....	12
2.5. CREST .....	13
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
3.1. GERAIS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.2. ESPECÍFICOS .....	<b>16</b>
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>22</b>
ANÁLISE DOS ESPECTROS DE ABSORÇÃO E EMISSÃO .....	23
ANÁLISE <i>HOLE-ELECTRON</i> .....	27
CARÁTER ZWITTERIÔNICO.....	30
MECANISMO TICT.....	31
MECANISMO ESIPT .....	33
CONFÓRMEROS.....	35
MECANISMO CIS.....	36
<b>6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>37</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>39</b>

## 1. Introdução

A fluorescência é um fenômeno fotofísico fundamental, amplamente explorado em vários campos da ciência, incluindo biologia, química e ciência dos materiais (AHUMADA; BORKOWSKA, 2022; VALEUR, 2001; VALEUR; BERBERAN-SANTOS, 2011). No cerne desse fenômeno, encontram-se as espécies cromofóricas, moléculas capazes de absorver e emitir luz, cuja compreensão e manipulação são essenciais para o desenvolvimento de tecnologias avançadas e aplicações práticas. Entre a miríade de cromóforos, os derivados do núcleo 2, 1, 3-benzotiadiazola (BTD) têm atraído significativa atenção devido às suas propriedades ópticas únicas, como elevada fotoestabilidade e intensa fluorescência (NETO et al., 2013). Essas propriedades tornam os cromóforos baseados em BTD particularmente promissores para aplicações em diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), tecnologias de bioimagem e sensores de alta sensibilidade (DUANGKAMOL et al., 2023; HONG et al., 2021; LEE; LO, 2022; MEIJERING et al., 2016; NETO, 2006; PRAMANIK; DAS, 2021; WANG et al., 2023; WILL; REINEKE, 2019).

A busca por sondas moleculares fluorescentes mais eficientes para bioimagem tem impulsionado o progresso da biologia molecular e celular. Essas sondas, particularmente em estudos *in vivo*, têm um impacto significativo nas áreas de medicina, saúde e química, facilitando o diagnóstico precoce de doenças, o monitoramento de processos biológicos e o desenvolvimento de novos tratamentos terapêuticos (CASTELLANO, 2015; CHEN; WANG; ZHANG, 2023; DUANGKAMOL et al., 2023; GUILBAULT, 1973; GUO; CUI, 2021; MIEOG et al., 2022; MÜLLER et al., 2016; REFAAT et al., 2022; REN et al., 2021; STELZER et al., 2021; WANG et al., 2021; XIAO et al., 2020; ZHAO et al., 2021).

Historicamente, as principais sondas fluorescentes basearam-se em estruturas como cumarinas, fluoresceínas e cianinas (DEMCHENKO, 2009). No entanto essas moléculas apresentam limitações importantes, incluindo baixa fotoestabilidade, espectros de emissão restritos e suscetibilidade a foto branqueamento (NETO; CORREA; SPENCER, 2022). Tais restrições têm motivado a exploração de novas estratégias moleculares, dentre as quais se destacam o desenvolvimento de heterociclos inovadores e fluoróforos híbridos que oferecem maior versatilidade e desempenho aprimorado (UDHAYAKUMARI; INBARAJ, 2020).

Nesse contexto, a estrutura heterocíclica da BTD emergiu como uma plataforma altamente versátil para o design de novos materiais foto funcionais (NETO, 2006; NETO et al., 2013; NETO; CORREA; SPENCER, 2022; UDHAYAKUMARI; INBARAJ, 2020; ZHAO et al.,

2021). As propriedades eletrônicas e fotofísicas singulares da BTB, como sua forte natureza aceptora de elétrons e capacidade de formar sistemas conjugados extensos, ampliam as possibilidades de desenvolver sondas com alta estabilidade térmica, grandes deslocamentos de Stokes e notável resistência à degradação sob iluminação prolongada (NETO; CORREA; SPENCER, 2022; UDHAYAKUMARI; INBARAJ, 2020). Além disso, a lipofilicidade ajustável desses compostos permite o direcionamento preciso a regiões celulares específicas, melhorando a eficiência e a seletividade em aplicações de bioimagem (CHEN; WANG; ZHANG, 2023; DUANGKAMOL et al., 2023; LEE; LO, 2022; MEIJERING et al., 2016; PRAMANIK; DAS, 2021; REN et al., 2021; UDHAYAKUMARI; INBARAJ, 2020; WANG et al., 2023; XIAO et al., 2020; ZHAO et al., 2021).

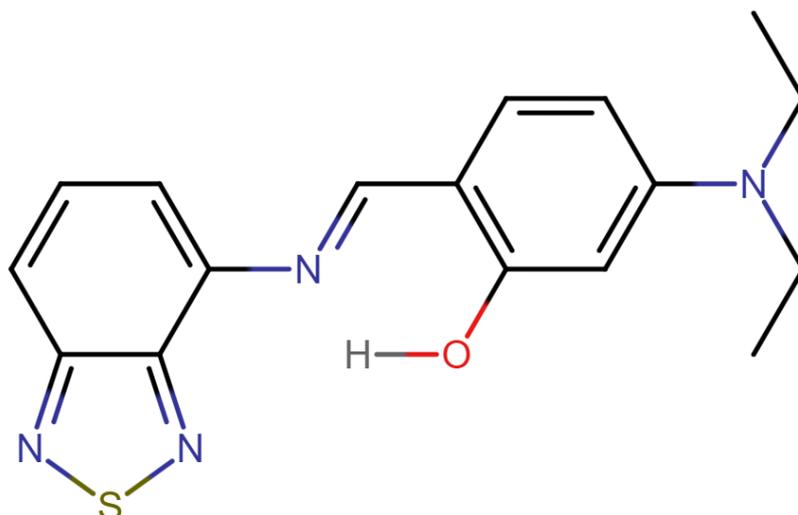
Estudos teóricos sobre esses derivados têm proporcionado importantes *insights*, demonstrando que as propriedades fotofísicas podem ser ajustadas por meio do controle da diferença entre os estados HOMO (do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) e dos momentos de dipolo (BHAGWAT et al., 2018; HU et al., 2011; HU; YAO; WANG, 2011; LAURENT et al., 2014; LIU, 2023; MALLAH et al., 2019; ZHANG et al., 2023; ZHU; WEI; LIANG, 2024). A simulação precisa e confiável das propriedades em estados excitados é de grande interesse para a química teórica. A Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT, do inglês *Time Dependent Density Functional*) é atualmente o método mais aplicado para este fim, especialmente para sistemas moleculares com algumas dezenas de átomos. Sua popularidade pode ser atribuída em parte à sua simplicidade e exigências computacionais relativamente modestas, sendo capaz inclusive de contabilizar, ainda que parcialmente, o efeito do ambiente químico em que a molécula alvo se encontra, especialmente efeitos solvatocrômicos (JACQUEMIN; ADAMO, 2015). A TD-DFT tem mostrado relativo sucesso para estudar os estados excitados de menor energia de derivados orgânicos e inorgânicos, incluindo efeitos de solvatação (BARONE; POLIMENO, 2007; GOERIGK; GRIMME, 2010; PEACH et al., 2008). Limitações da TD-DFT, como no caso de estados excitados associados a transferência de carga de um fragmento doador para outro aceptor na molécula-alvo ou Transferência Intramolecular de Carga acompanhada de Torção estrutural (TICT, do inglês *Twisted Intramolecular Charge Transfer*), foram amplamente solucionadas com o emprego de uma classe de funcionais de troca-correlação, chamados de *Range-Separated Hybrids* (RSH), como o CAM-B3LYP (JACQUEMIN; PELTIER; CIOFINI, 2010). Isso acontece porque os RSH separam o tratamento das interações elétron-elétron com base em seu alcance espacial. Este tipo de funcional consegue com sucesso

justificar observações experimentais, como por exemplo, a atenuação da emissividade (*quenching effects*) de cromóforos fotoexcitados quando associados a um tratamento específico dos efeitos solvatocrômicos (WANG et al., 2020).

Entender os mecanismos de *quenching* associados a esses sistemas é igualmente fundamental para compreender e otimizar suas propriedades emissivas. O estudo detalhado desses processos permite o desenvolvimento de *designs* moleculares com intensidades, sensibilidades e comprimentos de onda de emissão ajustáveis, expandindo o potencial de aplicações desses materiais em diversos contextos científicos e tecnológicos. Avanços nessa área não apenas aprofundam o conhecimento fundamental sobre processos fotofísicos, mas também impulsionam inovações práticas em campos como diagnóstico médico, detecção ambiental e desenvolvimento de dispositivos optoeletrônicos de alta performance (DUANGKAMOL et al., 2023; HALES et al., 2014; HU et al., 2011; HU; YAO; WANG, 2011; MENG et al., 2022; REN et al., 2021; WANG et al., 2020; ZHAO et al., 2021; ZHU; WEI; LIANG, 2024).

Em suma, a integração de abordagens experimentais e teóricas no estudo de derivados de BTB continua a revelar novas oportunidades para o desenvolvimento de sondas fluorescentes avançadas (LIU, 2023; NETO; CORREA; SPENCER, 2022; ZHU; WEI; LIANG, 2024). O progresso contínuo nesse domínio promete contribuir significativamente para a evolução de técnicas de bioimagem, a melhoria de dispositivos optoeletrônicos e o aprofundamento da compreensão dos fenômenos fotofísicos fundamentais (BHAGWAT et al., 2018; CARSTEA et al., 2020; CHEN; WANG; ZHANG, 2023; GUO; CUI, 2021; HU et al., 2011; HU; YAO; WANG, 2011; LAURENT et al., 2014; LIU, 2023; MALLAH et al., 2019; NETO, 2006; NETO et al., 2013; NETO; CORREA; SPENCER, 2022; REFAAT et al., 2022; REN et al., 2021; XIAO et al., 2020; ZHANG et al., 2023; ZHAO et al., 2021; ZHU; WEI; LIANG, 2024).

Recentemente, a doutoranda Msc. Raíssa Kelly Correa de Paiva, orientada pelo Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto (Laboratório de Química Medicinal e Tecnológica – LaQuiMeT, IQ/UnB), sintetizaram uma base de Schiff com características fluorescentes, como ilustra a Figura 1.



**Figura 1.** Molécula denominada de BTD-4AS sintetizada por Raíssa K. C. de Paiva – LaQuiMeT.

O corante sintetizado, nomeado pelos autores de BTD-4AS, teve suas propriedades fotofísicas caracterizadas. O espectro de emissão de fluorescência foi determinado em soluções de diferentes polaridades, em que foi observado que o aumento da polaridade do meio acarreta a extinção da emissividade do pigmento.

A extinção da fluorescência pela água também é observada no caso de muitas outras sondas fluorescentes. Apesar da ampla aplicação de tais sondas, as causas da extinção de fluorescência pela água são insuficientemente claras até hoje. Na literatura são propostos vários mecanismos de extinção de fluorescência de corantes orgânicos em solventes polares, destacando-se: Extinção Estática, Extinção Dinâmica, Transferência de Elétron Fotoinduzida (PET, do inglês *Photoinduced Electron Transfer*), Transferência Intramolecular de Carga, TIC (ICT, do inglês *Intramolecular Charge Transfer*), TICT, Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT, do inglês *Excited State Intramolecular Proton Transfer*). Esses mecanismos podem agir isoladamente ou em conjunto, dependendo das propriedades específicas do corante e do solvente. Além disso, a concentração do agente extintor e a temperatura também podem influenciar a extensão da extinção de fluorescência (DEMCHENKO, 2009; GUILBAULT, 1973; UDHAYAKUMARI; INBARAJ, 2020; VALEUR, 2001).

Neste Trabalho de Conclusão de Curso, desenvolvemos um estudo teórico apoiando-se em cálculos DFT e TD-DFT visando aprofundar a compreensão sobre três tipos de mecanismos de *quenching* da fluorescência da BTD-4AS:

- i) a possibilidade de formação do estado TICT;
- ii) a possibilidade da relaxação não radioativa ESIPT;
- iii) a possibilidade da formação de estados zwitteriônicos no primeiro estado excitado.

Para tal fim, cálculos energéticos e otimizações geométricas foram conduzidas a fim de identificar qual ou quais destes mecanismos conseguem dar amparo teórico às observações experimentais.

Este trabalho de pesquisa tem como objetivo principal compreender como a torção intramolecular e transferência de carga afetam as propriedades de fluorescência da molécula BTD-4AS. Isso é fundamental para melhorar o entendimento dos mecanismos de emissão de luz nesse cromóforo, possibilitando o desenvolvimento de materiais com aplicações em diversas áreas. Busca ainda averiguar a possibilidade de relação em estado excitado via mecanismo ESIPT e/ou formação de estados zwitteriônicos no primeiro estado excitado.

Esses objetivos foram delineados para atender à necessidade de compreender os mecanismos de mitigação (*quenching*) de fluorescência do cromóforo BTD-4AS, contribuindo para aplicações práticas e avanços na área de materiais fotossensíveis, com aplicações potenciais em optoeletrônica, sensores, materiais luminescentes e outras áreas. Ao atingir esses objetivos, espera-se contribuir significativamente para o conhecimento científico nesse campo específico da química teórica e computacional (DUANGKAMOL et al., 2023; MENG et al., 2022; WANG et al., 2020).

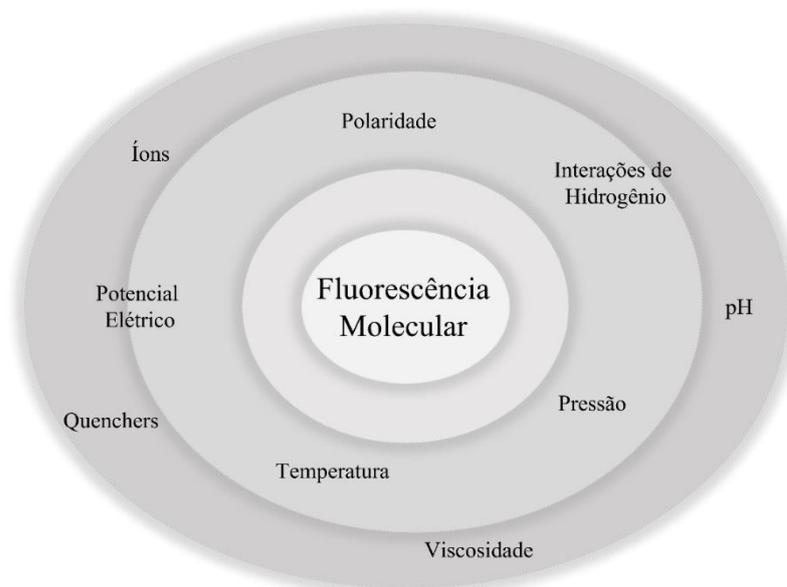
## 2. Fundamentação Teórica

### 2.1. Fluorescência

A fluorescência é uma forma de luminescência, definida como a emissão de fótons no ultravioleta, visível ou infravermelho por uma entidade que foi excitada eletronicamente (VALEUR, 2001).

A fluorescência é um fenômeno da fotoluminescência que ocorre quando uma molécula absorve um fóton, elevando um elétron a um estado de energia mais alto. O elétron pode então retornar ao seu estado fundamental,  $S_0$ , emitindo um fóton no processo. A luz emitida é o que observamos como fluorescência (BRASLAVSKY, 2007; VALEUR, 2001).

Esse processo ocorre muito rapidamente, em escalas de tempo da ordem de nanossegundos e é altamente dependente do microambiente ao redor da molécula emissora. Os parâmetros físico-químicos que caracterizam o microambiente envolvem a polaridade, ligação de hidrogênio, pH, pressão, viscosidade, temperatura, presença de agentes *quenchers*, potencial elétrico e íons, entre outros fatores que podem alterar a intensidade e eficiência de emissão. Como ilustrado pela figura 2 (VALEUR, 2001).

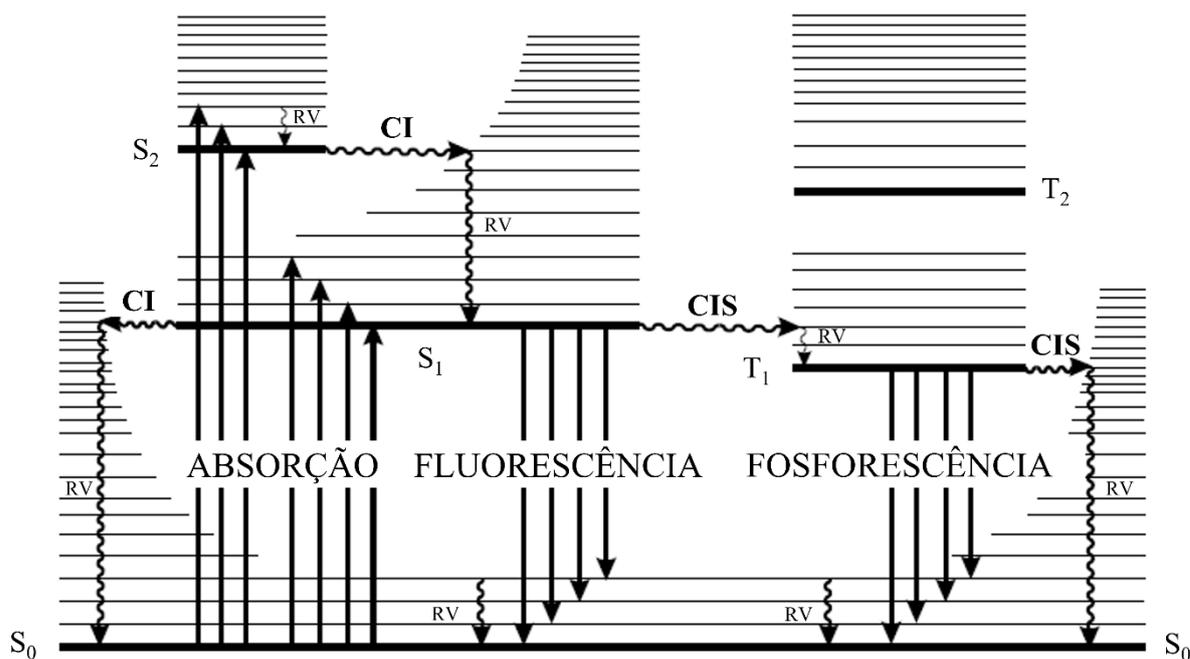


**Figura 2.** Parâmetros que influenciam a fluorescência.

Fonte: adaptada de (VALEUR, 2001).

No entanto, esse fenômeno não é o único caminho possível; outras vias de desativação, como a conversão interna, CI (IC, do inglês *Internal Conversion*), cruzamento intersistema, CIS (ISC, do inglês *Intersystem Crossing*), mudanças conformacionais, TIC, dentre outros, também





**Figura 4.** Diagrama de Perrin – Jablonski.  
 Fonte: adaptada de (VALEUR, 2001).

A fluorescência, em particular, é caracterizada pela emissão de fótons durante a transição do estado  $S_1$  para  $S_0$ . A energia do fóton emitido é geralmente menor que a do fóton absorvido, resultando em um deslocamento para comprimentos de onda mais longos, conhecido como deslocamento de Stokes. Esse fenômeno ocorre devido à relaxação vibracional (RV) no estado excitado, que reduz a energia disponível para a emissão de fluorescência. O deslocamento de Stokes, que representa a diferença entre o máximo da primeira banda de absorção e o máximo do espectro de emissão, é um parâmetro fundamental para compreender os estados excitados de uma molécula. Quando o momento de dipolo da molécula é maior no estado excitado do que no estado fundamental, especialmente em solventes polares, o deslocamento de Stokes tende a aumentar (VALEUR, 2001). Desta forma, cromóforos que tem alta estabilidade em estado excitado apresentam valores elevados de deslocamento de Stokes.

## 2.2. TICT

TICT é um fenômeno observado em certos fluoróforos, onde a molécula sofre uma torção estrutural significativa após a foto excitação, levando a um comportamento fluorescente distinto. Tipicamente encontrado em sistemas doador-aceptor (D-A) conectados por uma ligação simples, o TICT é especialmente prevalente em ambientes polares, onde ocorre uma rápida transferência de elétrons do doador ao aceitador (GRABOWSKI; ROTKIEWICZ; RETTIG, 2003; WANG et al., 2020).

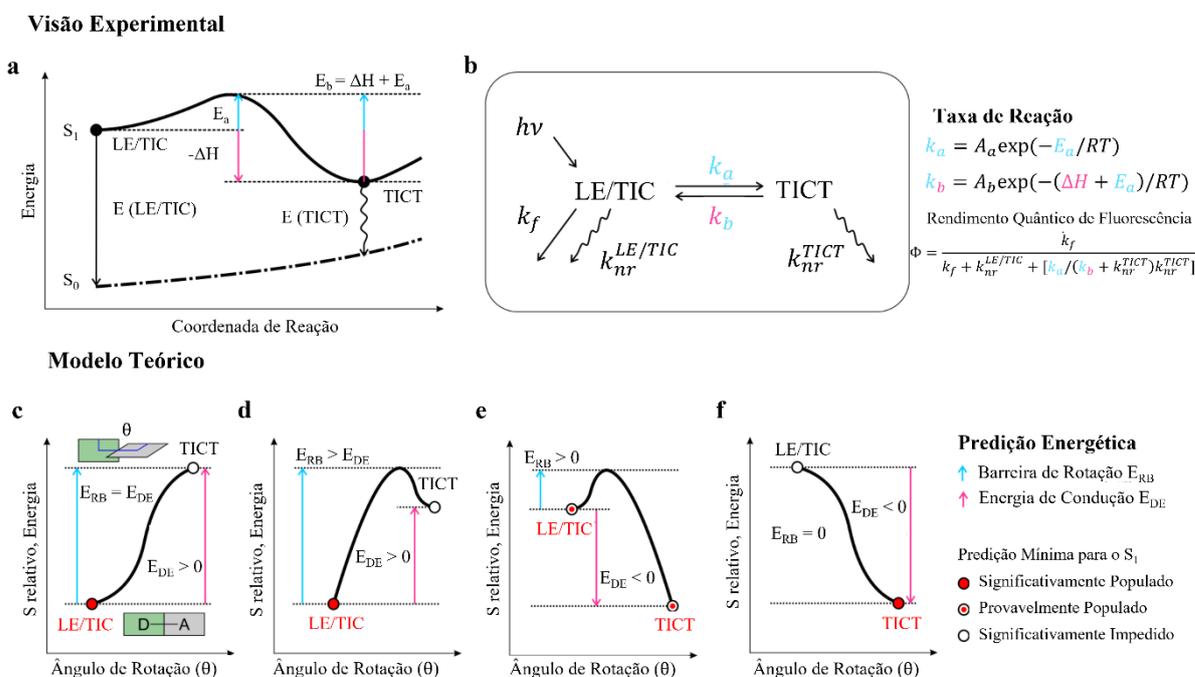
Inicialmente a molécula pode se encontrar em um estado Localmente Excitado (LE, do inglês *Locally Excited*) ou em estado de TIC, ambos geralmente associados a uma conformação quase planar e a uma elevada fluorescência. No entanto, a molécula pode sofrer uma transição para o estado TICT, onde uma torção de aproximadamente  $90^\circ$  ocorre entre as unidades doadoras eceptoras de elétrons. Este estado TICT é tipicamente não emissivo devido à torção molecular, resultando em um grande decaimento não-radiativo e, conseqüentemente, em uma menor intensidade de fluorescência (WANG et al., 2020). Essa competição pode resultar em fluorescência dupla, com emissões tanto de um estado LE de alta energia quanto de um estado TICT de menor energia (GRABOWSKI; ROTKIEWICZ; SIEMIARCZUK, 1979).

O TICT envolve uma competição entre dois estados excitados distintos que exercem forças opostas. A força que promove a torção entre o orbital de fronteira doador (HOMO) e o orbital de fronteira aceptor (LUMO) tem caráter de TIC, que favorece uma conformação perpendicular que minimiza a energia de excitação, resultando em uma conformação altamente torcida e polarizada. Em contraste, a estabilização mesomérica entre subsistemas  $\pi$  favorece uma conformação coplanar no estado LE de alta energia, que prefere uma conformação coplanar. O balanço destas forças pode resultar em diferentes conformações energéticas e quando o caráter TIC prevalece sobre o LE, o sistema adota uma configuração típica de TICT (GRABOWSKI; ROTKIEWICZ; SIEMIARCZUK, 1979; SASAKI; DRUMMEN; KONISHI, 2016).

Teoricamente, a transição do estado LE/TIC para o estado TICT pode ser modelada calculando a Superfície de Energia Potencial, SEP (PES, do inglês *Potential Energy Surface*) no  $S_1$  ao longo do ângulo de rotação da unidade doadora ou aceptor de elétrons. A transição entre os estados LE/TIC e TICT é influenciada por barreiras energéticas que podem ser descritas pelas taxas de transição, que são determinadas pelas energias de ativação. Um aumento na taxa de transição entre esses estados resulta em uma maior taxa de decaimento não-radiativo, o que afeta diretamente o rendimento quântico de fluorescência do fluoróforo (WANG et al., 2020). Os principais parâmetros que influenciam a probabilidade de formação do estado TICT são a Energia de Condução ( $E_{DE}$ , do inglês *Driving Energy*) e a Barreira de Rotação ( $E_{RB}$ , do inglês *Rotation Barrier*) do processo (Figura 5 c-f). A  $E_{DE}$  refere-se à diferença de energia entre o estado LE/TIC e o estado TICT, equivalente à  $-\Delta H$  (variação de entalpia). A energia  $E_{RB}$  diz respeito à energia necessária para superar a torção molecular. Se  $E_{DE} > 0$ , a formação do estado TICT é desfavorecida (Figura 5 c, d). No entanto, quando a  $E_{RB}$  é maior que zero e a  $E_{DE}$  é menor que zero, tanto os estados LE/TIC quanto TICT se tornam populados (Figura 5 e). Quanto menor  $E_{RB}$  e mais negativa  $E_{DE}$ , mais alta a taxa de transição para o estado TICT.

Quando  $E_{RB}$  se aproxima de zero, o estado TICT se forma rapidamente, gerando substancial mitigação da fluorescência (Figura 5 f) (WANG et al., 2020).

Os cálculos deste estudo são baseados em uma abordagem computacional generalizável e confiável, formulada para modelar a TICT e fundamentada em combinação com validações experimentais (WANG et al., 2020).



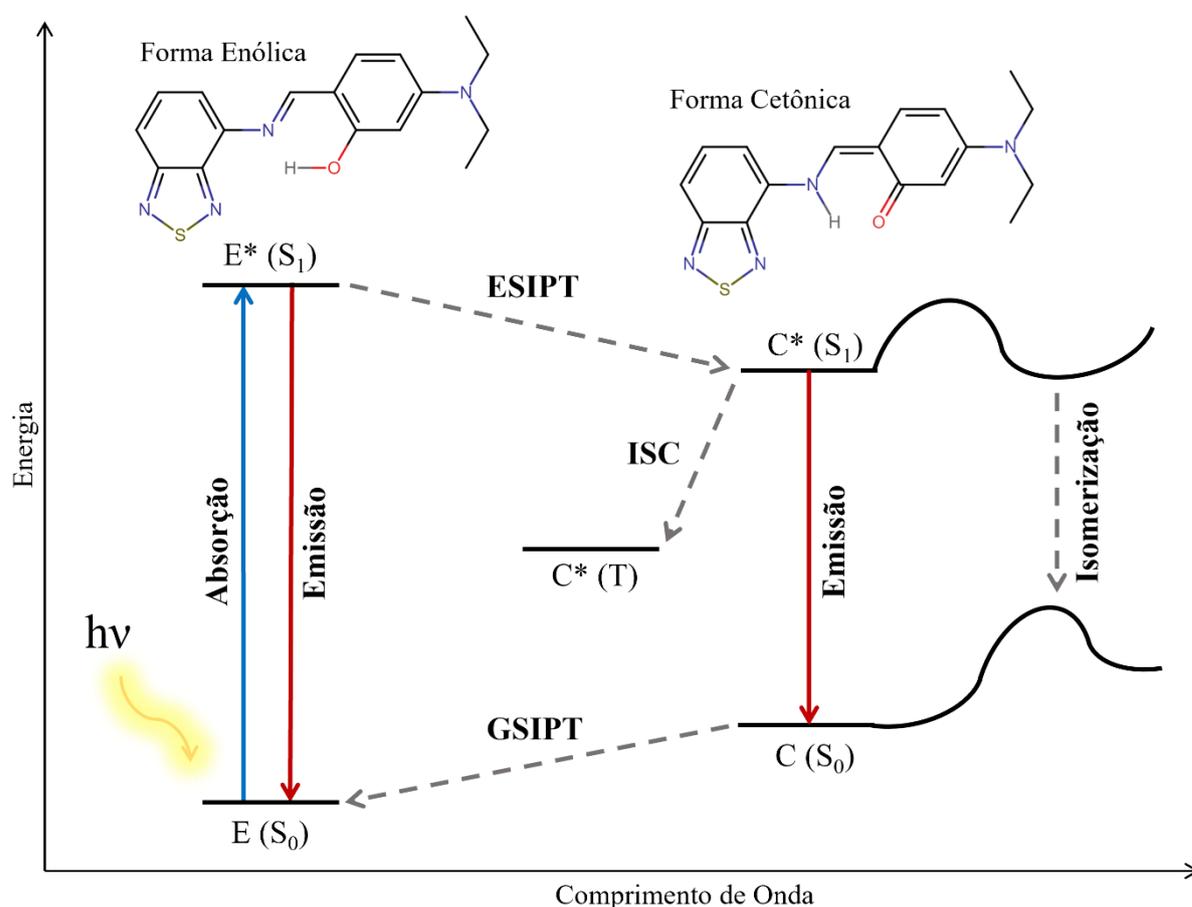
**Figura 5.** Predição precisa do estado TICT.  
Fonte: adaptada de (WANG et al., 2020).

O fenômeno é sensível ao ambiente circundante e pode ser modulado por diversos fatores, como a polaridade do solvente e a presença de restrições estéricas. A habilidade de manipular o TICT por meio de *design* molecular o torna uma ferramenta valiosa no desenvolvimento de novos materiais funcionais. Desta forma, para prever corretamente a formação ou inibição de estados TICT e correlacioná-los com dados experimentais, é mandatório que efeitos do solvente sejam contabilizados no modelo teórico.

### 2.3. ESIPT

O fenômeno de ESIPT ocorre quando uma molécula na forma enólica no estado  $S_0$ , que possui uma ligação de hidrogênio intramolecular entre um doador e um aceptor de prótons adjacentes, sofre fotoexcitação, facilitando a transferência de um próton para gerar um tautômero ceto no estado excitado. A Figura 6 ilustra esse processo fotofísico. Os cromóforos de ESIPT frequentemente apresentam emissão dupla: uma emissão associada ao estado enol e outra, mais intensa, do tautômero ceto, que é estabilizado pela interação intramolecular de hidrogênio. O

processo de ESIPT geralmente é mais rápido do que o decaimento radiativo da fluorescência associado à forma enólica. Após a emissão, a molécula pode retornar ao seu estado fundamental, onde ocorre a reversão da transferência de prótons, conhecida como GSIPT (do inglês *Ground State Intramolecular Proton Transfer*), completando o ciclo. Esses cromóforos também apresentam canais de desativação específicos, como o CIS e a isomerização entre as formas *cis*-ceto e *trans*-ceto, que podem ocorrer em escalas temporais distintas (JIANG et al., 2023; LAURENT et al., 2014; MENG et al., 2022; SEDGWICK et al., 2018; ZHAO et al., 2012a).



**Figura 6.** Mecanismo de ESIPT para a molécula BTD-4AS.  
Fonte: Inspirado em (JIANG et al., 2023; ZHAO et al., 2012b).

O ESIPT é comum em sistemas moleculares onde há uma proximidade estrutural entre doador e receptor de prótons, sendo um dos fenômenos básicos de transferência de prótons em processos biológicos. O processo é acompanhado por uma significativa relaxação geométrica, resultando em uma emissão caracterizada por um grande deslocamento de Stokes, significativamente maior do que em fluoróforos convencionais, o que o torna útil em várias aplicações tecnológicas, como microscopia de dois fótons, sondas fluorescentes e biossensores. Diversos

compostos exibem propriedades de ESIPT, que podem ser moduladas por modificações estruturais, melhorando assim suas propriedades ópticas e ampliando suas aplicações (LAURENT et al., 2014; LI et al., 2022; MENG et al., 2022; RODEMBUSCH, 2005; ZHAO et al., 2012a).

## 2.4. Química Computacional

A química computacional é uma área interdisciplinar que aplica métodos matemáticos e computacionais para estudar e prever o comportamento de sistemas químicos. Por meio de simulações e cálculos, essa área analisa estruturas moleculares, interações e reações químicas, permitindo a compreensão de fenômenos que podem ser difíceis de observar experimentalmente. Fundamentada na mecânica quântica, a química computacional desempenha um papel essencial na compreensão de sistemas moleculares ao estimarmos a resolução da equação de Schrödinger para determinado conjunto de núcleos e elétrons. Dentre os métodos empregados, destacam-se os cálculos *ab initio*, os métodos semiempíricos e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), cada um com suas próprias abordagens e vantagens que são amplamente aplicadas em áreas como desenvolvimento de novos materiais, *designs* de fármacos e análise de propriedades moleculares (FRIESNER, 2005; GORGES et al., 2022; HU; CHEN, 2021; JACQUEMIN et al., 2007; SANT'ANNA, 2009; THIEL, 2014).

Os métodos *ab initio*, caracterizados por *a priori* não dependerem de dados empíricos, utilizam conjuntos de base para oferecer uma descrição detalhada das propriedades moleculares. Estes métodos são especialmente interessantes em situações onde há pouca ou nenhuma informação experimental disponível, permitindo a reprodução precisa de dados experimentais através de conjuntos de base avançados, como os que incluem funções de valência dividida e polarizadas (FRIESNER, 2005; HÖLTJE et al., 2008; SANT'ANNA, 2002, 2009).

Por outro lado, os métodos semiempíricos simplificam a complexidade dos cálculos ao incorporar aproximações baseadas em dados experimentais. Embora, em geral, menos precisos que os métodos *ab initio*, eles oferecem uma solução prática para o estudo de sistemas maiores, reduzindo a complexidade dos cálculos de função de onda (COHEN, 1996; COHEN et al., 1990; LEACH, 2001; THIEL, 2014).

A DFT propõe uma abordagem alternativa, centrada na densidade eletrônica ao invés da função de onda. O teorema de Hohenberg-Kohn estabelece que o valor esperado do estado fundamental de qualquer observável física é um funcional único da densidade eletrônica, com o funcional de energia total atingindo seu mínimo na densidade correspondente ao estado fundamental (HOHENBERG; KOHN, 1964). A DFT equilibra precisão e custo computacional de forma

eficiente (ADAMO; JACQUEMIN, 2013; AHN; KIM, 2019; BRÉMOND et al., 2018; HU; CHEN, 2021; JACQUEMIN; PELTIER; CIOFINI, 2010; LAURENT; ADAMO; JACQUEMIN, 2014; LAURENT; JACQUEMIN, 2013; MORADPOUR; OMIDYAN, 2022). Para sistemas dependentes do tempo, a DFT Dependente do Tempo (TD-DFT) estende essas considerações ao estudo de estados excitados, com o teorema de Runge-Gross afirmando que o valor esperado de qualquer observável física dependente do tempo é um funcional único da densidade eletrônica dependente do tempo e do estado inicial (RUNGE; GROSS, 1984). Isso possibilita a previsão de transições eletrônicas e propriedades espectroscópicas, sendo crucial para a compreensão de fenômenos como espectros de absorção e perda de energia, fotoionização e outros (AHN; KIM, 2019; BLASE; DUCHEMIN; JACQUEMIN, 2018; BRÉMOND et al., 2018; CASIDA; HUIX-ROTLANT, 2015; JACQUEMIN; ADAMO, 2015; JACQUEMIN; PELTIER; CIOFINI, 2010; LAURENT; JACQUEMIN, 2013; MORADPOUR; OMIDYAN, 2022).

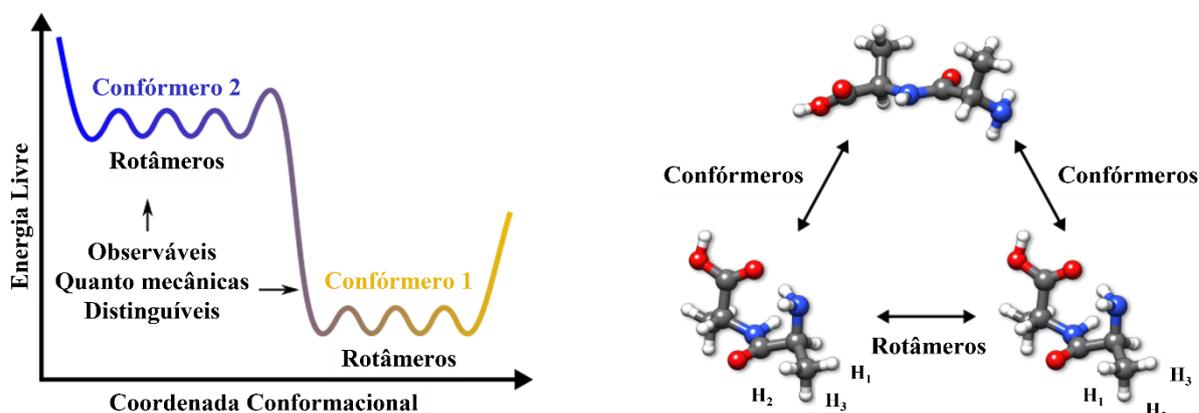
Esses métodos formam um conjunto robusto de ferramentas na química computacional, oferecendo diferentes vantagens de acordo com as necessidades específicas do estudo e permitindo uma exploração aprofundada de sistemas moleculares complexos. Neste trabalho, focamos as análises em cálculos DFT e TD-DFT.

## 2.5. CREST

CREST (do inglês *Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool*) foi desenvolvido como um utilitário para o pacote de química quântica semiempírica xTB (do inglês *Extended Tight Binding*), originalmente concebido como um programa para amostragem conformacional. O CREST é uma ferramenta utilizada para explorar o espaço conformacional de moléculas, identificando conformeros e rotâmeros de baixa energia. Utilizando algoritmos como metadinâmica (MTD, do inglês *Metadynamics*) aliada aos Hamiltonianos da família GFN-xTB (do inglês *Geometries, Frequencies and Non-Covalent Interactions, parametrization of the Extended Tight-Binding*), o CREST demonstra de forma eficiente diversas disposições espaciais de uma molécula, destacando aquelas com energia mínima. Esta análise conformacional ajuda a entender como diferentes conformações afetam a reatividade, estabilidade e interações de uma molécula. A capacidade do CREST de calcular populações de conformeros ponderadas pela distribuição de Boltzmann é particularmente útil para compreender quais estruturas são mais prevalentes em diferentes condições (BANNWARTH et al., 2021; BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019; EHLERT et al., 2021; GORGES et al., 2022; GRIMME, 2019; GRIMME et al., 2021; GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV,

2017; PRACT et al., 2024; PRACT; BOHLE; GRIMME, 2020; PRACT; GRIMME, 2021).

Na química computacional, um dos principais desafios é a amostragem do espaço químico, identificando estruturas que melhor descrevem o sistema estudado sob determinadas condições. Esse espaço pode ser relacionado à SEP de uma molécula, onde o espaço químico de baixa energia é composto de estruturas relevantes de baixa energia com composição ou topologia molecular semelhante, normalmente correspondendo aos mínimos na SEP associados a uma estrutura de Lewis bidimensional, como ilustrado na Figura 7 (BANNWARTH et al., 2021; BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019; EHLERT et al., 2021; GORGES et al., 2022; GRIMME, 2019; GRIMME et al., 2021; GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV, 2017; PRACT et al., 2024; PRACT; BOHLE; GRIMME, 2020; PRACT; GRIMME, 2021).



**Figura 7.** Definição ilustrativa de conformêros e rotâmeros.  
Fonte: adaptada de (PRACT; BOHLE; GRIMME, 2020).

Explorar o espaço conformacional de uma molécula é fundamental para desvendar suas propriedades físicas, especialmente porque, em química computacional, as médias temporais das observáveis físicas podem ser substituídas por médias sobre conjuntos termicamente acessíveis de conformêros e rotâmeros. O CREST se destaca nesse contexto ao utilizar descritores-chave como energia total, constantes rotacionais e a raiz quadrada do desvio médio quadrático (RMSD, do inglês *Root Mean Square Deviation*) das posições atômicas para diferenciar conformêros e rotâmeros, mesmo quando compartilham energias semelhantes. Essa metodologia assegura que o conjunto amostrado represente a diversidade conformacional da molécula, simplificando o complexo panorama conformacional ao focar em estruturas de energias mínimas (BANNWARTH et al., 2021; BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019; EHLERT et al., 2021; GORGES et al., 2022; GRIMME, 2019; GRIMME et al., 2021; GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV, 2017; PRACT et al., 2024; PRACT; BOHLE; GRIMME, 2020; PRACT; GRIMME, 2021).

Além disso, ao abordar a degeneração dos mínimos na SEP, o CREST possibilita a exclusão de duplicatas e a correta classificação de rotâmeros, proporcionando que as análises de propriedades estruturais e energéticas sejam precisas e confiáveis (BANNWARTH et al., 2021; BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019; EHLERT et al., 2021; GORGES et al., 2022; GRIMME, 2019; GRIMME et al., 2021; GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV, 2017; PRACHT et al., 2024; PRACHT; BOHLE; GRIMME, 2020; PRACHT; GRIMME, 2021). Essa abordagem torna o CREST essencial para modelar e prever comportamentos moleculares em estudos experimentais e computacionais, fornecendo uma base sólida para a compreensão detalhada das características moleculares sob variadas condições. Este método de amostragem de confórmeros foi empregado neste trabalho para averiguar a acessibilidade de conformações propícias a estabelecer o mecanismo de ESIPT.

## Objetivos

Investigar os mecanismos de mitigação de fluorescência do cromóforo BTD-4AS por meio de abordagens da química teórica e computacional.

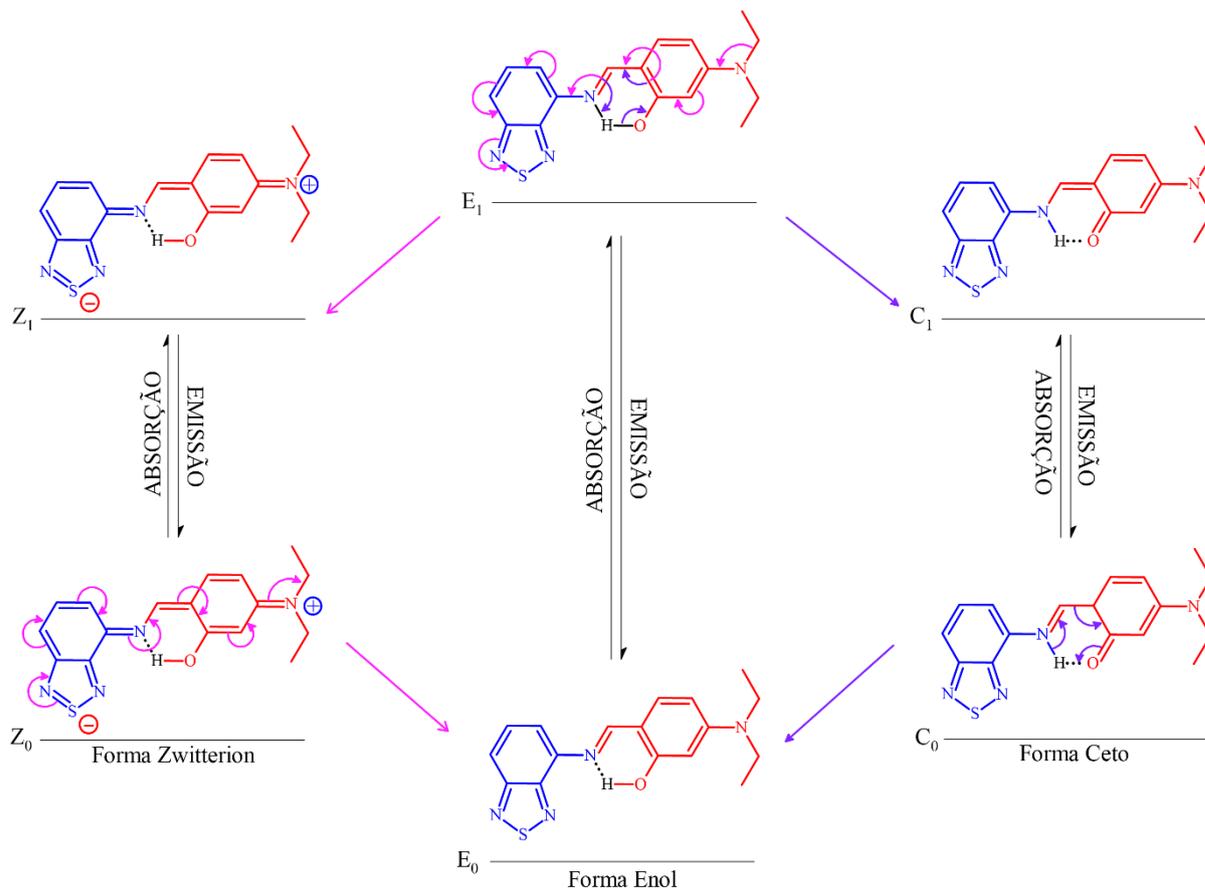
Elucidar os fatores que contribuem para o comportamento não emissivo do novo pigmento baseado no núcleo BTD, com enfoque nos mecanismos TICT, ESIPT e CIS por meio de abordagens da química teórica e computacional ao examinar tanto os mecanismos de supressão intrínsecos quanto os extrínsecos da molécula.

### 2.6. Específicos

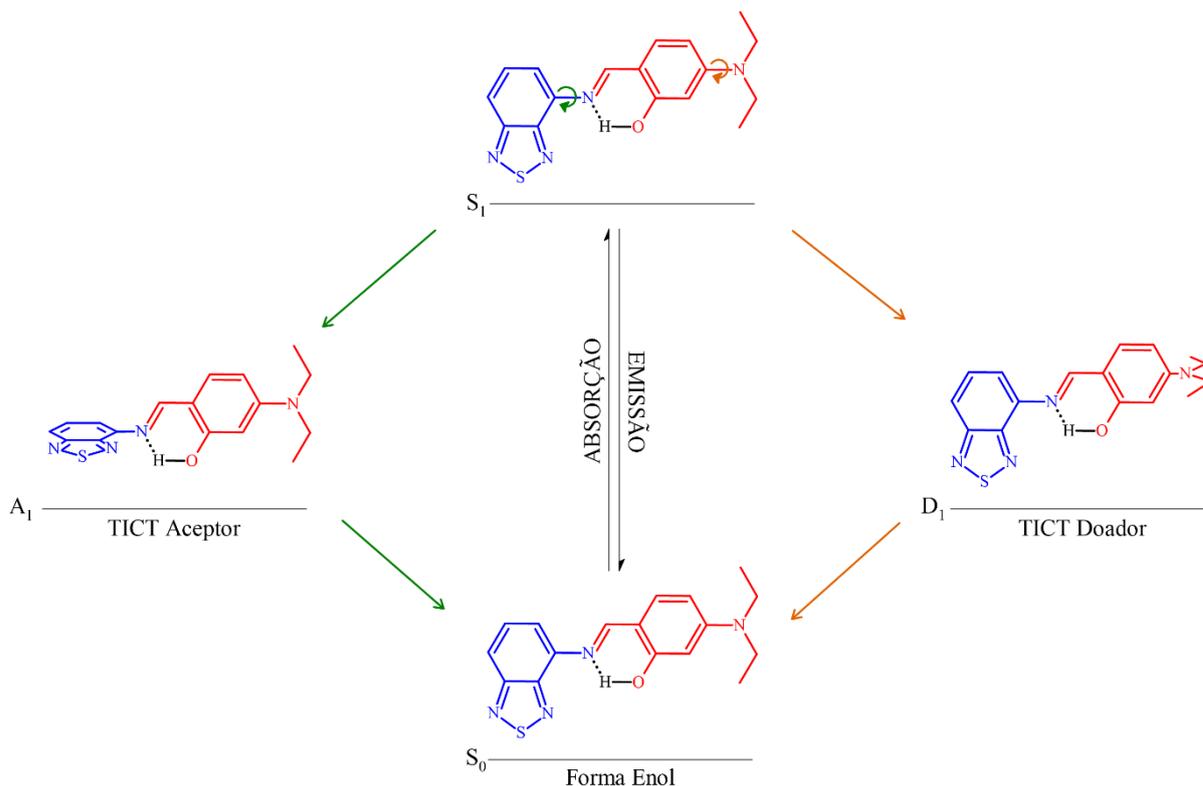
- Construir a curva de energia potencial dos rotâmeros predominantes da molécula BTD-4AS para determinar a conformação mais estável e prever suas propriedades físicas e químicas.
- Investigar a possibilidade de mecanismos intramoleculares que ocorrem com a excitação da BTD-4AS, que podem influenciar em propriedades fotofísicas, como a emissão de fluorescência, como:
  - O mecanismo de transferência intramolecular de carga acompanhada de torção estrutural (TICT, do inglês *Twisted Intramolecular Charge Transfer*).
  - O mecanismo de transferência intramolecular de próton no estado excitado (ESIPT, do inglês *Excited-State Intramolecular Proton Transfer*).
  - Ocorrência da forma zwitteriônica da molécula.
- Estudar a influência da polaridade do solvente nas propriedades da molécula no estado fundamental e no primeiro estado excitado, utilizando um modelo de solvatação implícita.

### 3. Metodologia

Baseado nos mecanismos de estabilização interna propostos pela equipe do LaQuiMeT, ilustrados na Figura 8, e pela equipe do LMSC, Figura 9, este trabalho se propõe a investigar a viabilidade da forma zwitteriônica, ESIPT e TICT com a excitação da molécula BTD-4AS em vácuo, hexano, diclorometano e água.



**Figura 8.** Mecanismos de estabilização da BTD-4AS propostos pela equipe do LaQuiMeT. Fonte: Inspirado em Raíssa K. C. de Paiva, 2024.



**Figura 9.** Mecanismo de estabilização da base de Schiff, BTD-4AS, por TICT.

O caráter zwitteriônico se refere à uma molécula que possui cargas nominais positiva e negativa localizada em diferentes partes da molécula, mas que é eletricamente neutra. Essa característica de dupla carga pode influenciar significativamente as propriedades fotofísicas da molécula, como seus espectros de absorção e emissão. Em particular, moléculas zwitteriônicas frequentemente exibem comportamentos fluorescentes únicos, com mudanças no comprimento de onda de emissão dependendo da polaridade do solvente, devido a alterações em sua estrutura eletrônica quando interagem com a luz (LAUGHLIN, 1991).

**Otimização da Geometria.** Os cálculos teóricos envolvidos neste trabalho baseiam-se em princípios de mecânica quântica, utilizando-se do pacote de química computacional Gaussian16 (FRISCH et al., 2016). As geometrias do estado fundamental e estado excitado foram otimizadas por meio da teoria do funcional de densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*), assim como utilizando-se da teoria do funcional de densidade dependente do tempo (TD-DFT, do inglês *Time-Dependent Density Functional Theory*), respectivamente (ADAMO; JACQUEMIN, 2013; KOHN; SHAM, 1965; LAURENT; ADAMO; JACQUEMIN, 2014). Os cálculos utilizaram do funcional corrigido para interações de longo alcance (do inglês, *Long-Range-Corrected Functionals*) CAM-B3LYP, Método Atenuado de Coulomb (CAM, do inglês *Coulomb-Attenuated Method*) com B3LYP (B3LYP, do inglês *Becke's 3-parameter exchange-correlation functional*, Lee-Yang-Parr Correlation Functional), uma variante do funcional de

densidade híbrido de troca correlação B3LYP (BECKE, 1993). Essa variante incorpora correção específica para TIC, descrevendo com maior precisão sistemas intramoleculares em que há redistribuição significativa de cargas (YANAI; TEW; HANDY, 2004). O conjunto de base especificado para este trabalho foi a base de Ahlrichs def2-TZVP, valência tripla- $\zeta$  e polarização para elementos específicos (TZVP, do inglês *Valence Triple- $\zeta$  plus Polarization*) (WEIGEND; AHLRICHS, 2005).

Foram realizados cálculos incluindo efeitos de solvente de maneira implícita, com o soluto inserido em uma cavidade do campo de reação do solvente. Esses cálculos podem incorporar o efeito do solvente nas equações de estado excitado utilizando um formalismo de resposta linear, tornando a otimização da geometria de estados excitados específicos em solução menos onerosa. O efeito de solvatação implícita foi incluído de maneira aproximada pelo modelo PCM (do inglês *Polarizable Continuum Model*) com a aproximação SMD (do inglês *Solvation Model Density*) (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009; SCALMANI et al., 2006; TOMASI; MENNUCCI; CAMMI, 2005). Cada cálculo de otimização geométrica foi seguido de um cálculo de frequências vibracionais para atestar a ausência de modos normais negativos.

A natureza das transições eletrônicas foram avaliadas com o programa de análise de funções de onda Multiwfn para cálculos e análises das distribuições de densidades *Hole-Electron* e Mapa de Potencial Eletrostático Molecular, PEM (MEP, do inglês *Molecular Electrostatic Potential*).

**Mecanismo ESIPT.** Com base na estrutura otimizada, fixou-se o comprimento de ligação -OH, destacada na Figura 8 e 9, na faixa de 0,8 e 2,2 Angstroms (Å) para construir as curvas de energia potencial para a transferência protônica intramolecular e obteve-se a correção termodinâmica dos estados eletrônicos correspondentes.

**Mecanismo Zwitteriônico.** Os cálculos de cargas parciais atômicas foram realizados com auxílio do programa Multiwfn com os métodos Cargas a partir do Potencial Eletrostático usando um Método Baseado em Grades (CHELPG, do inglês *Charges from Electrostatic Potential using a Grid-based method*) e Análise de População Natural (NPA, do inglês *Natural Population Analysis*) para os átomos de interesse da molécula. Essas abordagens diferem fundamentalmente, uma vez que CHELPG ajusta as cargas atômicas para que o potencial eletrostático calculado a partir dessas cargas se aproxime do potencial eletrostático obtido quanticamente (BRENEMAN; WIBERG, 1990). Neste método, uma grade tridimensional de pontos é gerada ao redor da molécula, onde o potencial eletrostático é avaliado. Essa abordagem reflete a distribuição eletrônica da molécula, mas não considera diretamente as interações com

o ambiente, o que pode impactar a precisão das cargas em solução (BRENEMAN; WIBERG, 1990).

Em contraste, o NPA atribui populações eletrônicas a átomos com base na distribuição de densidade eletrônica da função de onda quântica, utilizando Orbitais Atômicos Naturais, OAN (NAO, do inglês *Natural Atomic Orbital*), para refletir a natureza das ligações e dos pares de elétrons não ligantes (REED; WEINSTOCK; WEINHOLD, 1985). As populações eletrônicas calculadas pelo NPA fornecem uma visão sobre a distribuição de elétrons, ligações, estruturas de ressonância e reatividade química, ajudando a entender a estrutura eletrônica da molécula de forma mais intuitiva (REED; WEINSTOCK; WEINHOLD, 1985).

Buscas conformacionais em soluções foram conduzidas com o utilitário CREST empregando o Hamiltoniano semiempírico GFN2-xTB (do inglês *Geometries, Frequencies and Non-Covalent Interactions, 2<sup>nd</sup> Generation parametrization of the Extended Tight-Binding*). Os efeitos de solvente foram incluídos nesta busca conformacional por meio do modelo ALPB (do inglês *Analytical Linearized Poisson-Boltzmann*) (BANNWARTH et al., 2021; BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019; EHLERT et al., 2021). Estes cálculos permitiram encontrar confórmeros de baixa energia na temperatura de 298,15 K e pressão de 1 atm, empregando o algoritmo iMTD-GC (do inglês *Iterative Metadynamics with Genetic Crossing*), que combina cálculos GFN-xTB com simulações de MTD baseadas no RMSD (GRIMME, 2019; PRACTH et al., 2024).

**Geração de Imagens.** Para visualização, análise e manipulação de estruturas e propriedades moleculares, utilizou-se o GaussView6, Interface Gráfica de Usuário (GUI, do inglês *Graphical User Interface*) desenvolvida como ferramenta complementar pela Gaussian, Inc. (DENNINGTON; KEITH; MILLAM, 2019). Para os mesmos propósitos, utilizou-se o editor químico baseado na web desenvolvido em Javascript pela ChemAxon, Marvin JS (CHERINKA et al., 2019). O programa de modelagem molecular utilizado para criar e modificar imagens de estruturas químicas, ChemSketch Freeware, desenvolvido pela *Advanced Chemistry Development, Inc.* (ACD/Labs), auxiliou na ilustração dos mecanismos de estabilização interna propostos para a BTB-4AS (ACD/LABS, 2024).

Outro recurso empregado foi o programa extensível para visualização e análise interativa de estruturas moleculares e dados relacionados, UCSF Chimera, desenvolvido pela *Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics* (RBVI) da Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF), com apoio parcial dos *National Institutes of Health* NIH P41-GM103311 (PETTERSEN et al., 2004). De maneira semelhante, utilizou-se o software de visualização e

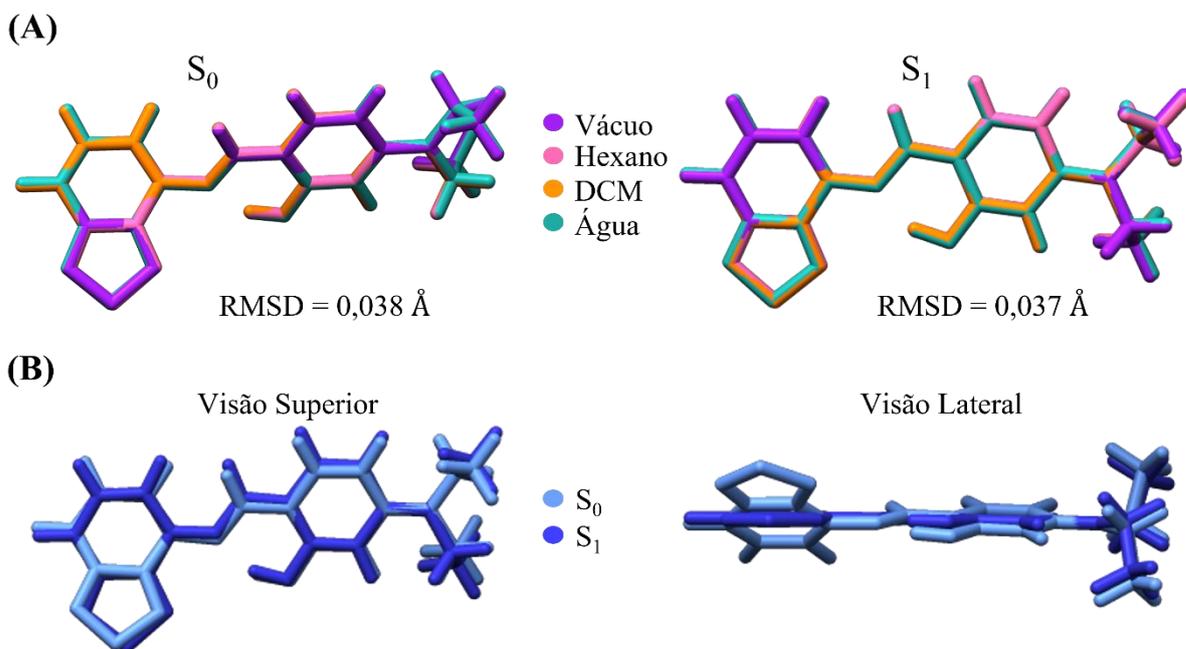
análise molecular VMD (do inglês *Visual Molecular Dynamics*) para renderização de imagens, contribuindo nas análises do Multiwfn (HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996; LU; CHEN, 2012).

A biblioteca para criação de gráficos e visualização de dados Matplotlib em Python foi empregada para gerar imagens contendo dados experimentais e teóricos, bem como para destacar as tendências calculadas da molécula (HUNTER, 2007; TEAM, 2024).

**Recursos Computacionais.** Para este trabalho, utilizou-se dos recursos computacionais – clusters Flame e Sauron – dos laboratórios de química teórica e computacional do Instituto de Química da Universidade de Brasília, do Laboratório de Química Computacional (LQC, IQ/UnB) e do Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos (LMSC, IQ/UnB), em que se dá a pesquisa.

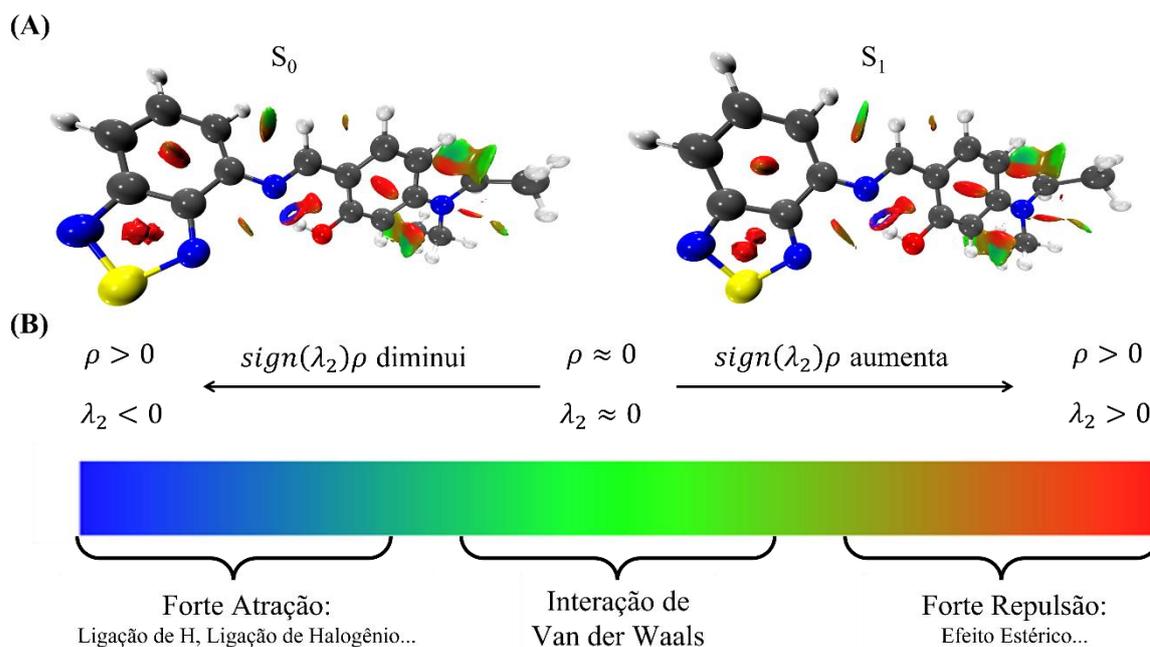
## 4. Resultados e Discussões

Após os cálculos de otimização, a ausência de frequências imaginárias na análise vibracional no infravermelho indica que todos os resultados correspondem a valores de mínimos locais, confirmando a estabilidade da estrutura. Na Figura 10, são apresentadas as geometrias otimizadas em cada solvente, para melhor comparação, por meio da sobreposição das estruturas. Na Figura 10 (A) notou-se que a geometria molecular se conservou independentemente da polaridade do meio nos dois estados eletrônicos, com RMSD das posições praticamente nulos. Na Figura 10 (B), notou-se que o impacto do estado eletrônico foi mais significativo. Após a excitação, a molécula BTD-4AS assume uma conformação de maior planaridade entre o núcleo da BTD e o anel fenólico devido ao fortalecimento da ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e o átomo de nitrogênio imínico.



**Figura 10.** (A) sobreposição geométrica das estruturas otimizadas da BTD-4AS em função da polaridade do solvente no  $S_0$  e  $S_1$ . (B) Comparação entre as geometrias do  $S_0$  e  $S_1$  em água. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

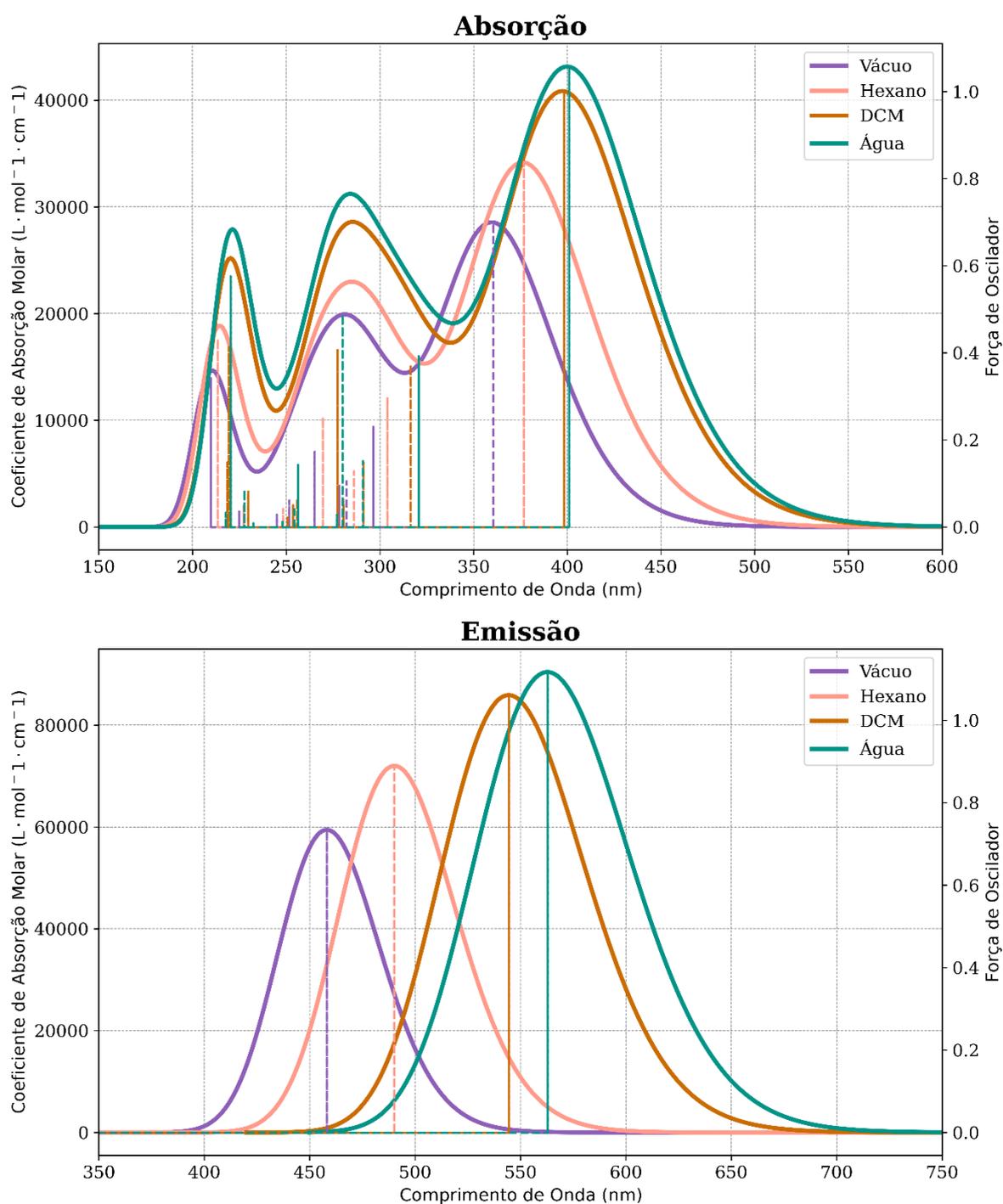
Na Figura 11, uma análise das interações não-covalentes revela que ocorrem interações características de ligações de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila com o nitrogênio imínico nos estados  $S_0$  e  $S_1$ . Porém, no estado  $S_1$ , ocorre uma maior repulsão com o nitrogênio da BTD, devido à maior planaridade e maior aproximação da distância  $\text{OH}\cdots\text{N}$ , no estado  $S_1$ . Essa repulsão é compensada pela maior estabilidade da ligação de hidrogênio intramolecular e pelos efeitos mesoméricos que comunica eletronicamente o fragmento imínico do anel aromático da BTD.



**Figura 11.** Análise das interações não-covalentes intramoleculares da BTD-4AS no  $S_0$  e  $S_1$ . Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

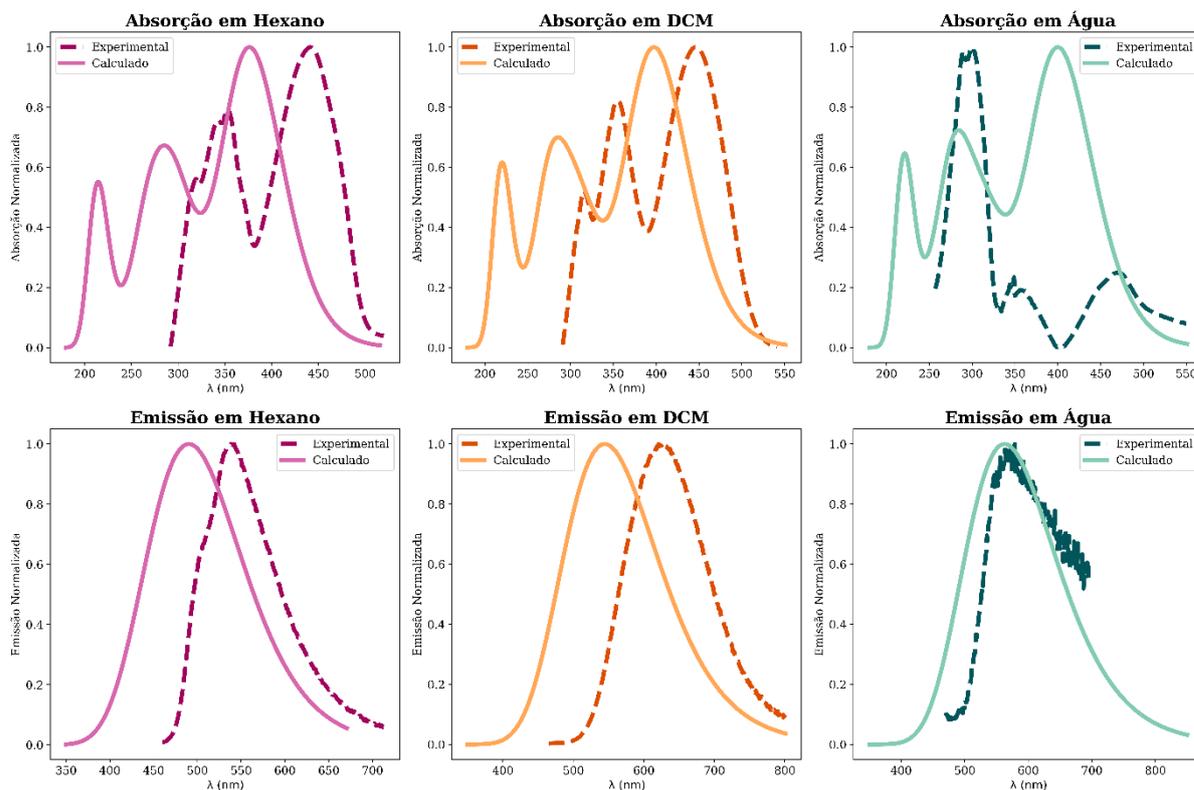
### Análise dos Espectros de Absorção e Emissão

Os resultados obtidos computacionalmente dos espectros de absorção e emissão da molécula BTD-4AS em vácuo, hexano, diclorometano e água estão compreendidos na Figura 12.



**Figura 12.** Espectros de absorção (painel superior) e emissão (painel inferior) obtidos computacionalmente para a BTD-4AS em vácuo, hexano, DCM e água. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

Com a análise dos espectros de absorção e de emissão para a BTD-4AS em vácuo, hexano, diclorometano e água podemos observar a tendência de aumento do comprimento de onda com o aumento da polaridade do solvente. Na figura 13 podemos analisar esse comportamento tanto para os resultados experimentais quanto para os computacionais.

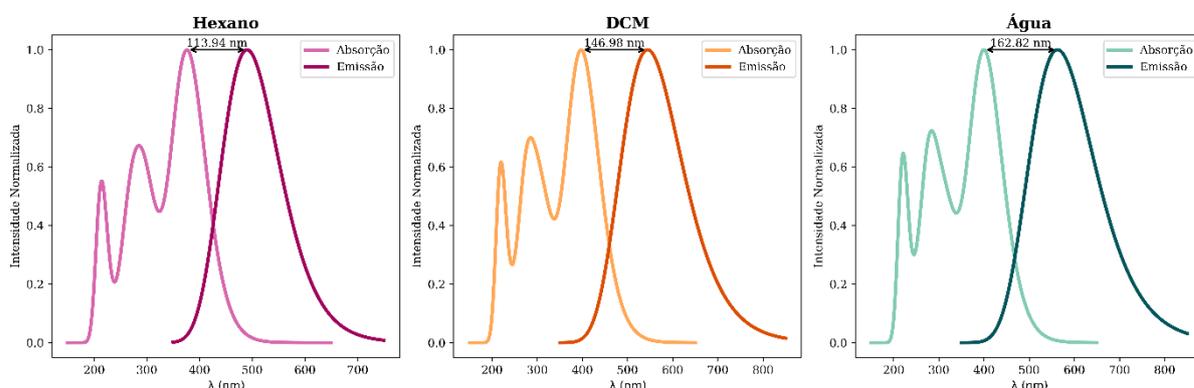


**Figura 13.** Espectros de absorção (primeira linha) e emissão (segunda linha) obtidos experimentalmente pela equipe do LaQuiMeT (linhas tracejadas) e computacionalmente (linhas contínuas) para a BTD-4AS em hexano, DCM e água. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

Com a Figura 13, podemos concluir que o comportamento experimental e computacional converge para um aumento no comprimento de onda com a polaridade do solvente. Entretanto, quando empregamos solvente polar, como a água, perdemos a descrição. A razão desse efeito para a BTD-4AS em água pode ser atribuída ao método de solvatação implícita representar o solvente como um meio contínuo, aproximando os seus efeitos sobre o soluto sem considerar moléculas de solvente individuais, como ocorreria na solvatação explícita. Essa abordagem pode capturar de maneira eficiente os efeitos gerais do solvente, mas pode não representar com precisão interações específicas, como ligações de hidrogênio ou a estruturação soluto-solvente, que para solventes polares como a água, é relevante. Por outro lado, para solventes menos polares, como hexano e diclorometano, as diferenças entre os modelos implícito e explícito são menores. Estes solventes têm interações específicas mais fracas com o soluto, então os efeitos dielétricos gerais capturados pelo modelo de solvatação implícita muitas vezes são suficientes para aproximar o ambiente do solvente, levando a resultados mais consistentes com os que seriam obtidos em uma solvatação explícita. O espectro de emissão foi bem descrito de maneira geral em relação às bandas experimentais. Notadamente, na Figura 13, no painel inferior, nota-se o surgimento de um ‘ombro’ em ~541 nm em hexano. Esta dupla emissão em solventes

apolares é atribuída, na literatura, ao surgimento de outras conformações se a ligação de hidrogênio intramolecular for enfraquecida em um dado meio (RODEMBUSCH, 2005). Voltaremos a discutir este ponto em mais detalhes em uma subseção mais adiante.

Na figura 14 apresentamos o deslocamento de Stokes para a BTD-4AS em hexano, diclorometano e água, fenômeno em que o comprimento de onda da luz emitida é mais longo (menor energia) do que o da luz absorvida. Esse deslocamento ocorre porque, após absorver energia, a molécula passa por relaxação vibracional em seu estado excitado, reduzindo a energia disponível para a emissão de fluorescência.



**Figura 14.** Deslocamento de Stokes obtido computacionalmente para a BTD-4AS em hexano, DCM e água. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

A diferença entre os picos dos espectros de absorção e emissão é o deslocamento de Stokes, que para a maioria das espécies fluorescentes varia de 30 a 70 nm (RODEMBUSCH, 2005). Com a análise da Figura 14, podemos verificar que esse deslocamento costuma ser mais pronunciado em solventes polares, onde o momento de dipolo no estado excitado é maior do que no estado fundamental. Comparado aos valores experimentais de deslocamento de Stokes (101, 175 e 109, para hexano, diclorometano e água, respectivamente) vemos que os espectros simulados seguem a tendência no caso dos solventes não-próticos. No caso do solvente prótico, água, o modelo implícito não conseguiu retornar a diminuição do deslocamento de Stokes neste solvente em relação ao diclorometano.

Quando uma molécula é excitada, ela pode experimentar uma redistribuição de carga, aumentando o momento de dipolo no estado excitado. Em solventes polares, essa mudança é mais pronunciada, pois o ambiente polar estabiliza o estado excitado mais do que o estado fundamental. Essa estabilização diferencial resulta em uma emissão de luz em comprimentos de onda mais longos, ampliando o deslocamento de Stokes. Na Tabela 1 nossos cálculos mostram que esse é exatamente o caso. O momento de dipolo elétrico em água é o maior de

toda a série de solvente, estabilizando mais a molécula em água, o que justifica o maior deslocamento de Stokes derivado com o CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD) usando cargas CHELPG.

**Tabela 1.** Momento de dipolo elétrico (em Debye) da molécula BTD-4AS em função da polaridade do meio no  $S_0$  e  $S_1$ .

Estado	Hexano	DCM	Água
$S_0$	6,53	8,12	8,92
$S_1$	14,04	18,10	19,72

Como o deslocamento de Stokes experimental em água é menor que em diclorometano, notamos que a justificativa de estabilização eletrostática do soluto em estado excitado não é suficiente para explicar as tendências empíricas. Uma possibilidade, é que em solvente polar passível de estabelecer ligações de hidrogênio, como a água, seja possível que uma transferência protônica intramolecular seja favorecida, gerando a forma cetônica, de modo que esta seja menos estável que a forma enol. Isso provocaria uma maior diferença de energia entre os estados eletrônicos diminuindo o deslocamento de Stokes. Abordaremos este aspecto na seção em que apresentamos as investigações do mecanismo ESIPT.

### **Análise Hole-Electron**

A excitação eletrônica de um único elétron poderia ser descrita como um elétron saindo do “Buraco” (do inglês *Hole*) em direção ao “Elétron” (do inglês *Electron*). Embora em alguns casos a excitação possa ser descrita como uma transição HOMO  $\rightarrow$  LUMO, em que *hole* representa HOMO e *electron* LUMO, na maioria dos casos a situação é mais complexa. Em vez de um único par de orbitais, as excitações frequentemente envolvem transições entre múltiplos pares de orbitais moleculares, cada um contribuindo com seus coeficientes ponderados específicos (LIU; LU; CHEN, 2020). As análises de excitação eletrônica realizadas quanto à distribuição *hole-electron* estão contidas na Tabela 2 e na Figura 15.

**Tabela 2.** Parâmetros da análise *hole-electron* para a transição eletrônica  $S_0 \rightarrow S_1$  da molécula BTD-4AS em vácuo, hexano, diclorometano e água.

$S_0 \rightarrow S_1$	D (Å)	$S_r$	H (Å)	t (Å)	$E_{\text{coul}}$ (Ev)	HDI	EDI
Vácuo	2,14	0,69	3,65	-1	4,04	6,71	6,65
Hexano	2,24	0,68	3,68	-0,95	4,03	6,81	6,57
DCM	2,33	0,68	3,72	-0,93	4,03	6,93	6,51
Água	2,32	0,68	3,74	-0,97	4,03	6,95	6,46

Na análise *Hole-Electron* no Multiwfn, diversos índices são utilizados para realizar uma caracterização quantitativa da distribuição de *hole* e *electron* no espaço para determinar a excitação eletrônica. Centroides são calculados para revelar a posição mais representativa da distribuição *hole* e *electron*. O comprimento de transferência de carga pode ser medido pela distância entre os centroides *hole* e *electron*. A magnitude total do comprimento de transferência de carga é referida como índice  $D$ , que caracteriza o comprimento total da transferência de carga. O índice  $S_r$  determina o grau de sobreposição *hole* e *electron*, enquanto o índice  $H$  se refere a uma medida global da extensão espacial da distribuição espacial *hole* e *electron*. O índice  $t$  é designado para medir o grau de separação *hole* e *electron* na direção da transferência de carga. Se  $t < 0$ , isso implica que *hole* e *electron* não estão substancialmente separados devido à transferência de carga. Uma clara separação da distribuição *hole* e *electron* deve corresponder a um índice  $t$  evidentemente positivo. Os índices de deslocalização de *hole* (HDI, do inglês *Hole Delocalization Index*) e de *electron* (EDI, *Electron Delocalization Index*) medem a amplitude da distribuição espacial de *hole* e *electron*. Quanto menor HDI (EDI) maior a deslocalização espacial de *hole* (*electron*); isto é, mais uniformemente distribuído pelo sistema. A Energia Atrativa de Coulomb,  $E_{coul}$ , representa a força de atração eletrostática entre essas duas distribuições de carga após uma transição eletrônica. Um valor elevado de  $E_{coul}$  indica uma forte atração entre *hole* e *electron*, sugerindo uma separação pouco significativa e, conseqüentemente, uma transferência de carga pequena. Por outro lado, um  $E_{coul}$  mais baixo indica uma interação mais fraca, sugerindo que *hole* e *electron* estão mais afastados, o que corresponde a uma maior separação de carga e, potencialmente, a um caráter mais pronunciado de transferência de carga. A  $E_{coul}$  está relacionada às características de excitação eletrônica, e o fator de maior influência deve ser o índice  $D$ ; quanto maior  $D$ , maior a distância entre as principais regiões de distribuição de *hole* e de *electron*, e, portanto, mais fraca a  $E_{coul}$ .

O valor do índice  $D$  para a BTD-4AS em todos os casos ficou moderado, visto que todos os valores são maiores que uma ligação típica C-C (1,54 Å). Pode-se observar na Tabela 2 que os valores do índice  $D$  possuem tendências de aumento com o aumento da polaridade do solvente, porém praticamente não se altera indo do diclorometano para água.

O índice  $S_r$  manteve um comportamento estável. O limite superior teórico é 1, portanto todos apresentaram, de certa forma, valores altos, implicando que até mais da metade do *hole* e do *electron* superpõem-se. Isto é indicativo que a transição eletrônica tem caráter TIC moderado.

Examinando apenas os índices  $D$  e  $S_r$ , podemos concluir que essas excitações devem ser de caráter misto LE e TIC quase unidirecional. O índice  $t$  para a BTD-4AS em todos os casos é

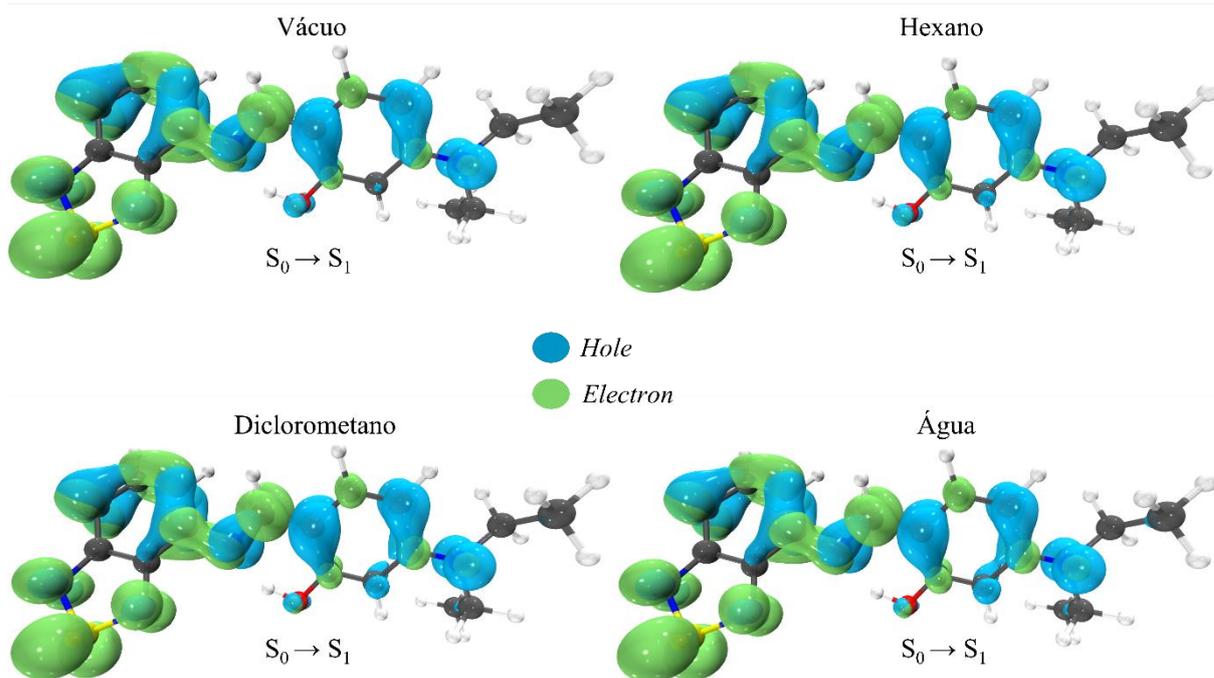
muito negativo em todos os solventes, com tendência de uma leve diminuição com o aumento da polaridade do solvente, o que significa que não há separação significativa na distribuição *hole-electron*, implicando ainda que essas excitações devem ser atribuídas em parte ao tipo TIC unidirecional e em parte ao tipo LE, especialmente devido ao fragmento nitrila (C=N) que conecta a porção doadora e acceptora do cromóforo.

Podemos observar que as amplitudes de distribuição para a BTD-4AS em todos os casos é grande, o que corrobora para uma distribuição espacial do tipo TIC. Apesar de os outros índices indicarem excitações do tipo TIC, o índice  $t$  é nitidamente negativo, sugerindo que o grau de separação *hole-electron* é relativamente baixo.

Para todos os casos, as distribuições ficaram bem deslocalizadas, ponto revelado pelos valores de *HDI* e *EDI* pequenos.

Todas as energias mantêm um comportamento estável, com valores baixos, coerente com o fato de que todas excitações apresentam índices  $D$  moderados, e com o índice  $H$  apresentar grande extensão espacial de *hole* e de *electron* em todos os casos.

Na Figura 15, podemos visualizar em verde, a distribuição *electron* e em azul a distribuição *hole*; os isovalores foram definidos em 0,002. Em todos os solventes, podemos perceber a predominância de densidade *electron* no grupo benzotiadiazola (grupo acceptor), mais especificamente nos nitrogênios e enxofre. Enquanto isso, podemos perceber que há predominância de densidade *hole* no fragmento 2-(N-metilimina) fenol (ponte- $\pi$ ) e no nitrogênio do grupo doador dietilamina. Portanto, podemos verificar a conclusão baseada nos índices  $D$ ,  $Sr$  e  $t$ , de que a transição eletrônica  $S_0 \rightarrow S_1$  para BTD-4AS em todos os casos se trata de excitação de caráter misto LE e TIC quase unidirecional. Notamos que os valores modestos de  $D$  e alta sobreposição das densidades  $Sr$  deve-se majoritariamente ao forte caráter LE no fragmento imínico. Estes cálculos apontam que ocorre forte comunicação eletrônica entre o anel fenólico e o anel da BTD conectado pelo espaçador imínico devido à efeitos mesoméricos, levando a uma maior planaridade no estado  $S_1$ , como discutimos as Figuras 10 e 11, anteriormente.

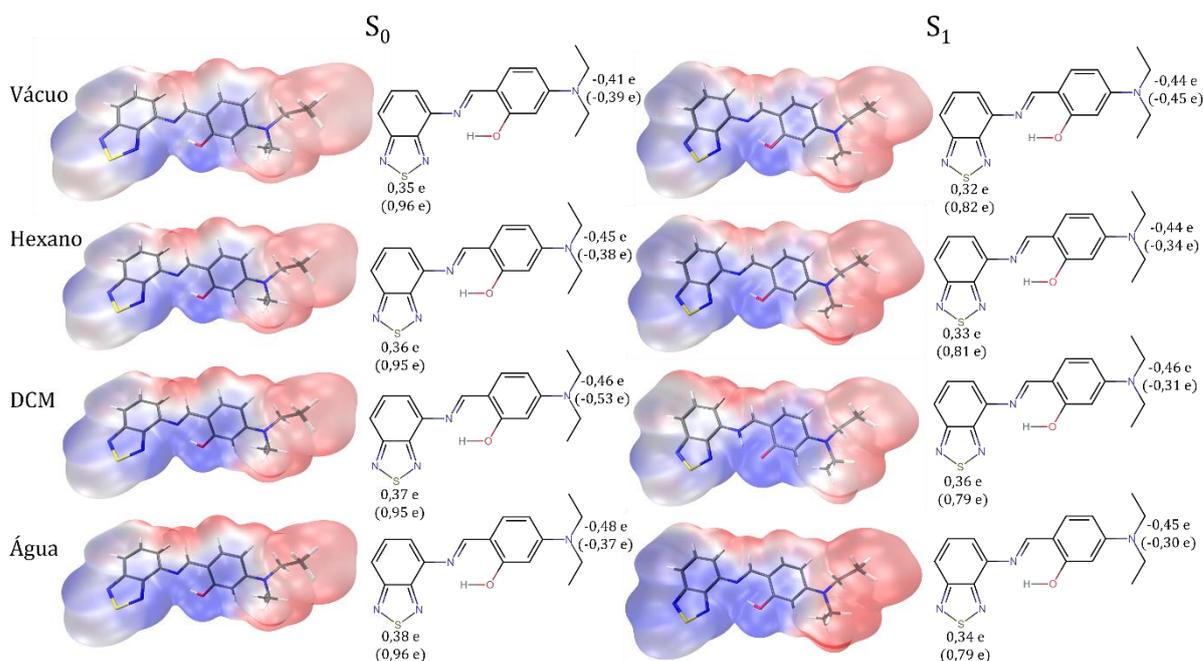


**Figura 15.** Análise da distribuição *hole-electron* para a BTB-4AS em vácuo, hexano, DCM e água para a transição  $S_0 \rightarrow S_1$ , em que verde representa *electron* e azul *hole*.

As distâncias dos centros das isosuperfícies (centroides) é razoavelmente grande, corroborando para a conclusão de que as excitações possuem algum caráter TIC. Combinando os valores da Tabela 2 ao mapa de isosuperfície da Figura 15, podemos concluir que as sobreposições *hole-electron* não são tão limitadas e que o caráter é independente do solvente. Podemos concluir que as excitações são compostas de transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  LE devido ao fragmento nitrila ( $C=N$ ) e ao anel benzênico, e, de caráter TIC quase unidirecional no sentido da dietilamina, grupo doador, para a BTB, grupo aceptor.

### Caráter Zwitteriônico

Os cálculos das cargas atômicas parciais foram realizados com os métodos CHELPG e NPA, para os átomos de interesse, o átomo de enxofre da BTB e o nitrogênio da dietilamina, como ilustrado na Figura 16.



**Figura 16.** Análise de caráter zwitteriônico por PEM e das cargas do S e do N da dietilamina por CHELPG e, entre parênteses, por NPA no S<sub>0</sub> e S<sub>1</sub> para a BTD-4AS em vácuo, hexano, DCM e água. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

Podemos perceber com a Figura 16 que para a BTD-4AS, em todos os casos, mais acentuadamente em água, a carga do enxofre diminui enquanto a do nitrogênio aumenta com o aumento da polaridade do solvente. Isso poderia sugerir caráter zwitteriônico para a molécula, entretanto são variações muito sutis para ser considerado que a BTD-4AS assume um estado zwitteriônico. O estado zwitteriônico exigiria que a carga parcial do enxofre fosse negativa e a do nitrogênio positiva, mas notamos que isso não ocorre nem mesmo no estado excitado, mesmo alterando a forma em que as cargas parciais são calculadas.

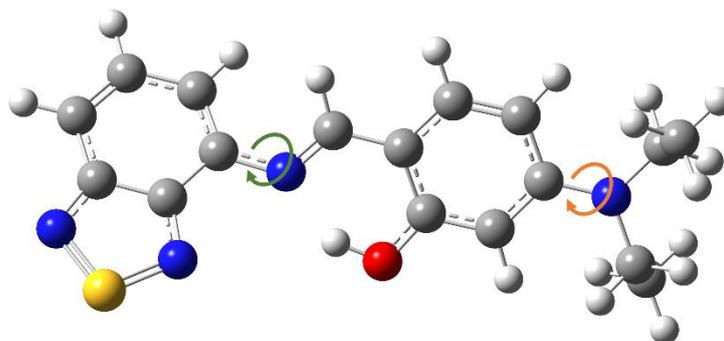
Mesmo com a abordagem por cargas NPA o estado excitado S<sub>1</sub> da BTD-4AS continua com o enxofre não assumindo carga negativa e o nitrogênio não assumindo carga positiva. Embora após a excitação e com o aumento da polaridade a carga diminua no enxofre e aumente no nitrogênio, não é significativo a ponto de gerar separação de cargas tamanha que possamos assinalar a presença de um caráter zwitteriônico marcante, apenas uma leve tendência.

Portanto, os valores de carga para os átomos de interesse concordam que não há natureza zwitteriônica importante nesta molécula. Adicionada à análise do PEM, podemos concluir que não há significativo caráter zwitteriônico na BTD-4AS em nenhum dos casos.

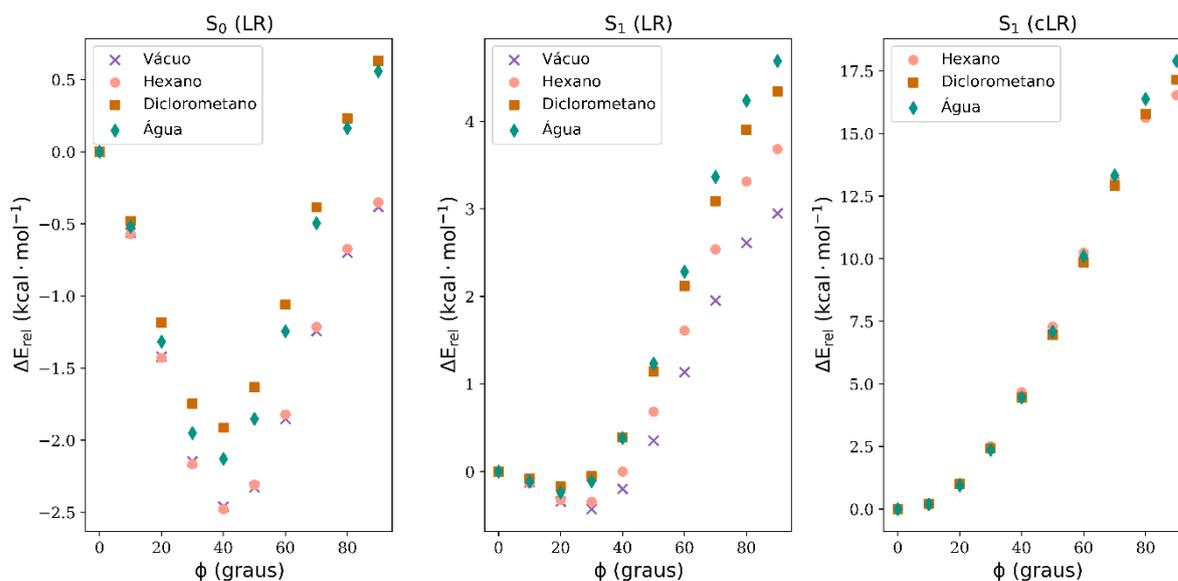
### Mecanismo TICT

A rotação realizada para os cálculos das otimizações da BTD-4AS torcida está ilustrada na Figura 17. A primeira rotação realizada está destacada em verde, representando a rotação da

ponte  $\pi$  em relação à BTB, com a análise apresentada na Figura 18. A segunda rotação realizada está destacada em laranja, representando a torção da dietilamina, grupo doador, em relação ao resto da molécula, com a análise apresentada na Figura 19 (MENG et al., 2022; RODEMBUSCH, 2005; WANG et al., 2020).



**Figura 17.** Ilustração das rotações realizadas para os cálculos de TICT da BTB-4AS.



**Figura 18.** Barreiras energéticas para análise da viabilidade do mecanismo TICT para a BTB-4AS com e sem correção cLR no S<sub>0</sub> e S<sub>1</sub>. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

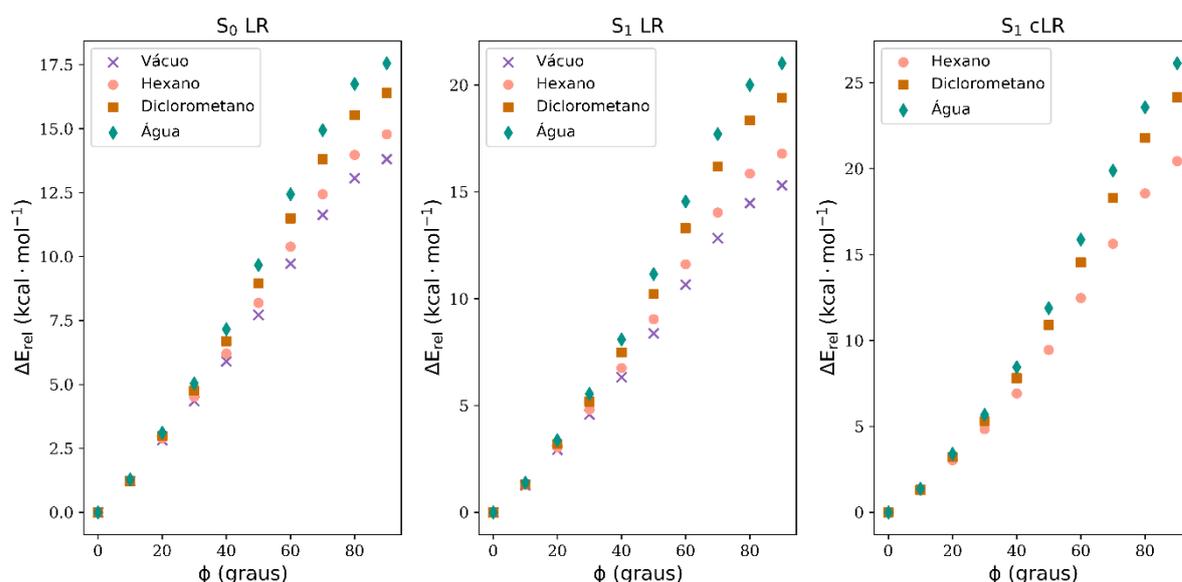
A Figura 18 representa a viabilidade de ocorrer TICT na BTB-4AS por meio dos cálculos realizados com tratamento de solvente pelo método LR (do inglês *Linear Response*) e com o método de solvatação específica cLR (do inglês *Corrected-Linear Response*) (CAMMI et al., 2005; CARICATO et al., 2006; GUIDO et al., 2015; MARENICH et al., 2011).

Esta correção é relevante quando utilizado métodos PCM, pois, para cálculos para obtenção de energias de excitação em solução, referentes a excitações que envolvem expressivo rearranjo de densidade, o LR se mostra insuficiente por não considerar a relaxação de densidade

dependente da polarização do solvente. Isso pode ser observado nas Figura 18 e 19, em que a possibilidade de ocorrer TICT é superestimada com LR.

Com a análise da Figura 18, podemos observar que a energia necessária para a molécula torcer é muito alta para que seja um estado de transição provável. Referindo-se a Figura 5, vemos que em todos os solventes,  $E_{RB} > 0$  e  $E_{DE} > 0$ , podendo então descartar qualquer possibilidade de formação de estados TICT no  $S_0$  e  $S_1$ . Com a excitação da molécula, a probabilidade de ocorrência do estado de transição TICT é efetivamente nulo, com diminuição apenas sutil da barreira de rotação  $E_{RB}$ . Em todos os casos, a barreira energética é muito significativa para assumir a estabilidade de um estado de transição TICT.

Além disso, o fato de que a carga do enxofre diminui no  $S_1$ , como apresentado na Figura 16, indica um leve caráter TIC, porém sem torção. Desta forma, a natureza da transição é LE/TIC usando a notação da Figura 5.



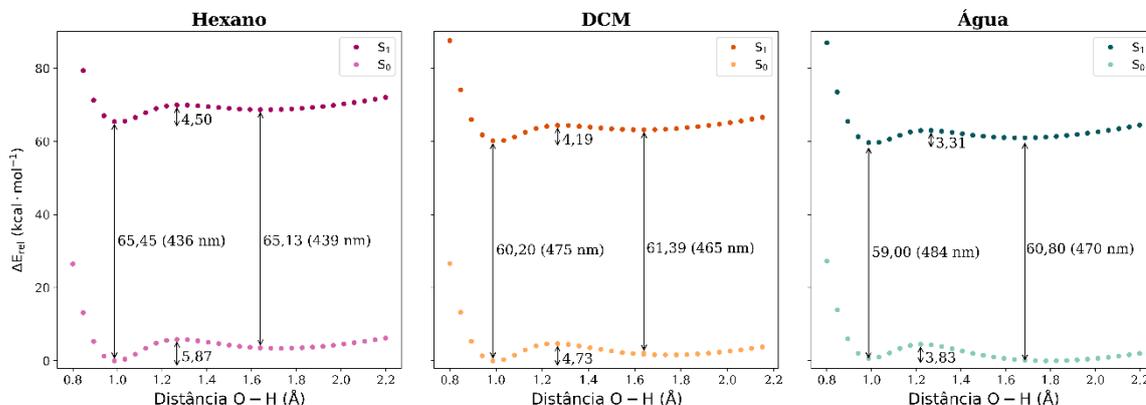
**Figura 19.** Análise da viabilidade do mecanismo TICT, a partir da rotação do doador dietilamina, para a BTD-4AS com e sem correção cLR. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

Com a análise da figura 19, podemos concluir que não há viabilidade significativa de ocorrência de TICT nem mesmo com a torção da dietilamina para a BTD-4AS em todos os casos. As barreiras energéticas são ainda maiores para a formação do estado TICT e  $E_{DE} > 0$  em todos os casos. A inviabilidade do estado TICT aumenta com a transição do  $S_0$  para o  $S_1$ .

### Mecanismo ESIPT

A Figura 20 ilustra a superfície de energia potencial para transferência protônica intramolecular que busca testar a viabilidade de ocorrência do mecanismo ESIPT e as respectivas barreiras energéticas dos estados eletrônicos  $S_0$  e  $S_1$  para cada caso da molécula BTD-4AS. O eixo-x

representa a distância do hidrogênio ao oxigênio no grupo hidroxila, em que acima de 1,5 Å o hidrogênio estaria mais próximo do nitrogênio do que do oxigênio, isto é, a molécula estaria mais próxima da forma cetônica do que da forma enólica.



**Figura 20.** Análise da viabilidade do mecanismo ESIPT para a BTD-4AS em hexano, DCM e água. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

Podemos observar pela Figura 20 que, com o aumento da polaridade, a barreira energética para transferência protônica diminui no primeiro estado excitado. Em água, a forma enol é aproximadamente 1,2 kcal·mol<sup>-1</sup> mais estável do que a forma ceto, o que está em linha com a estimativa experimental para moléculas que apresentam ESIPT, que é cerca de 1,5 kcal·mol<sup>-1</sup> (ARTHEN-ENGELAND et al., 1992). Nos solventes menos polares, como hexano e diclorometano, a forma enol é mais estável em aproximadamente 3,22 e 2,97 kcal·mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Os cálculos indicam que o ESIPT é facilitado em meios mais polares. Caso o primeiro estado excitado experimente ESIPT mais facilmente com o aumento da polaridade do meio (menor barreira energética), gerando uma espécie menos estável (forma ceto), o espectro de emissão será menos deslocado para o vermelho, reduzindo o deslocamento de Stokes. Analisando a Figura 20, observamos que a forma ceto, que se forma mais facilmente em água, sofre uma de-excitação para comprimentos de onda menores (deslocamento para o azul). Em hexano, meio menos polar, o deslocamento da banda de fluorescência ocorre para comprimentos de onda maiores (deslocamento para o vermelho). Esses cálculos revelam que a diminuição do deslocamento de Stokes em água, verificada experimentalmente, pode estar associada a essa reação de transferência protônica intramolecular no estado excitado.

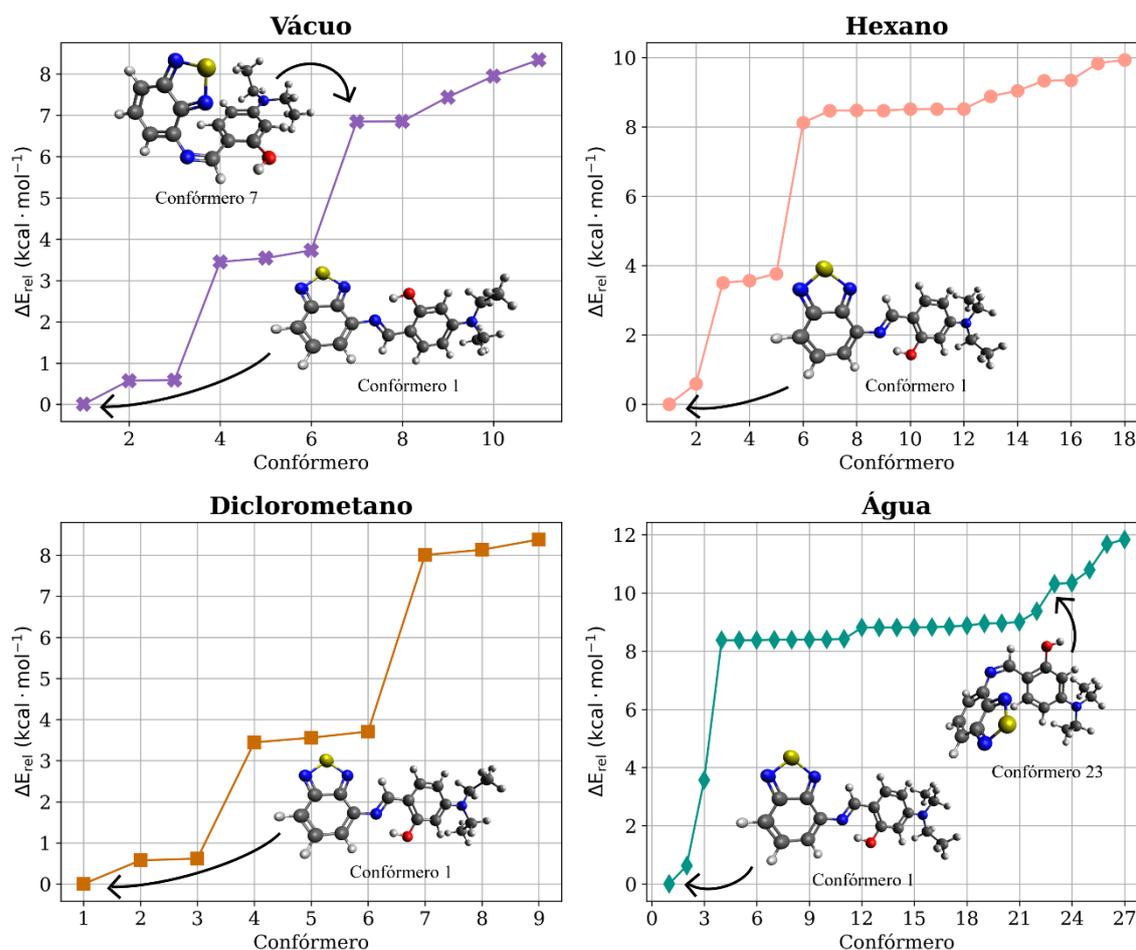
Tipicamente, a maioria das moléculas que apresentam ESIPT exibe bandas duais, onde a forma enol no estado excitado emite em comprimentos de onda menores, e a forma ceto emite em comprimentos de onda maiores, com um deslocamento de Stokes de ~200nm (LIANG et al., 2023). No entanto, esse comportamento é especialmente evidente quando os átomos básicos do grupo aceptor estão próximos à hidroxila do grupo doador, conforme discutido por Liang e

colaboradores (2023) e Arthen-Engeland e colaboradores (1992) (ARTHEN-ENGELAND et al., 1992; LIANG et al., 2023). No caso da BTD-4AS, a hidroxila encontra-se muito distante para permitir um ESIPT para o núcleo BTD, sendo viável apenas o canal reativo de transferência protônica para o nitrogênio imínico.

Em solventes pouco polares, confórmeros que sofrem relaxação normal podem competir com o confórmero enol responsável pelo mecanismo de ESIPT, em muitos casos levando a uma dupla emissão de fluorescência em um mesmo solvente. (RODEMBUSCH, 2005) Desta forma, buscamos investigar a possibilidade de mudança conformacional do cromóforo para justificar o ‘ombro’ do espectro de fluorescência mostrado na Figura 13.

### **Confórmeros**

A origem da banda de emissão de fluorescência dual poderia ser atribuída à presença de confórmeros distintos, como aponta Fabiano Rodembusch (RODEMBUSCH, 2005). Entretanto, após uma busca conformacional a 298 K na faixa de 0-12 kcal·mol<sup>-1</sup> foi verificado que conformações sem a interação de hidrogênio intramolecular (conformações “mais abertas”) são menos estáveis. A Figura 21 ilustra essa busca conformacional, destacando os confórmeros mais e menos estáveis para a BTD-4AS em todos os casos.

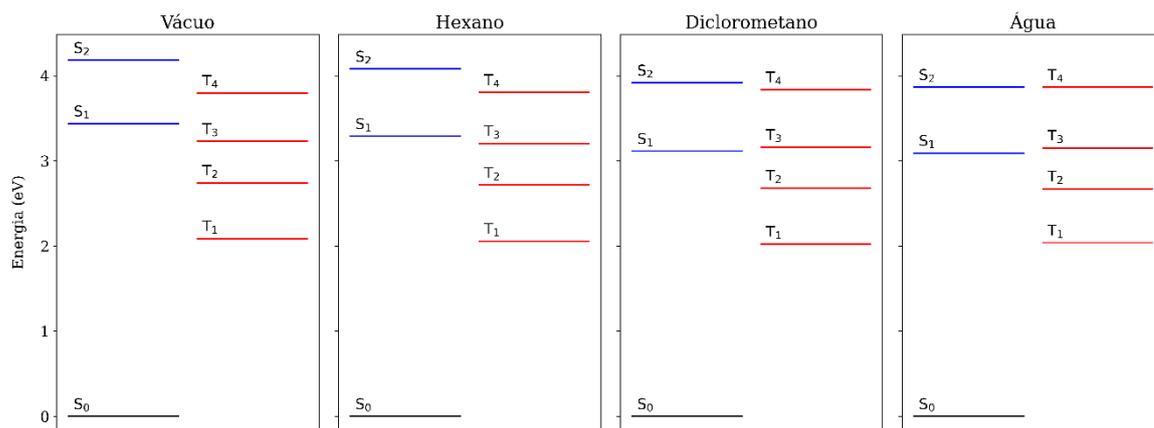


**Figura 21.** Análise conformacional da BTD-4AS em vácuo, hexano, DCM e água a 298 K calculados. Nível de cálculo GFN2-xTB (ALPB).

A análise da Figura 21 mostra que, em vácuo e em água, a molécula é mais de 6 kcal·mol<sup>-1</sup> menos estável para romper a interação de hidrogênio intramolecular. Já em diclorometano e hexano, os conformeros mais abertos, que não possuem a interação de hidrogênio intramolecular, sequer foram encontrados na faixa de 0-12 kcal·mol<sup>-1</sup>. Embora essas conformações possam ser refinadas em nível DFT, a grande diferença energética entre o conformero mais estável com ligação de hidrogênio intramolecular e as conformações abertas calculadas em nível semiempírico é suficiente para descartarmos a possibilidade de que o “ombro” no espectro de emissão em hexano seja plausível para justificar esse mecanismo por trás da emissão distinta em hexano.

### Mecanismo CIS

A Figura 22 ilustra a viabilidade da ocorrência de cruzamento intersistema na BTD-4AS em vácuo, hexano, diclorometano e água (LI et al., 2022).



**Figura 22.** Análise da viabilidade do mecanismo de cruzamento intersistema para a BTB-4AS em vácuo, hexano, diclorometano e água. Nível de cálculo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD).

De acordo com a Figura 22, observamos que o estado eletrônico  $S_1$  apresenta uma energia semelhante aos estados tripletos  $T_3$  ou  $T_2$ , dependendo da polaridade do meio. Essas similaridades energéticas sugerem a possibilidade de CIS, onde o estado eletrônico  $S_1$ , poderia transitar para o estado eletrônico  $T_3$  em vácuo e hexano,  $S_1 \rightarrow T_3$ , e para o estado eletrônico  $T_2$  em diclorometano e água,  $S_1 \rightarrow T_2$ . A proximidade energética entre os estados singletos e tripletos pode favorecer o CIS durante a ESIPT. O estado tripleto é crucial no mecanismo de luminescência do processo ESIPT. Quando o CIS ocorre, há um efeito de *quenching* significativo no fluoróforo. Para investigar essa possibilidade, é necessário construir a curva de energia potencial para o ESIPT também nos estados  $T_2$  e/ou  $T_3$ . Esses cálculos estão em andamento, mas, devido ao tempo necessário para a computação, não foram concluídos a tempo para serem incluídos neste Trabalho de Conclusão de Curso.

Após examinar os diferentes fenômenos no estado excitado para o cromóforo BTB-4AS, o CIS revelou-se o mecanismo mais provável para explicar os baixos rendimentos quânticos observados com o aumento da polaridade do sistema. Outro fator que pode estar contribuindo para a mitigação da luminescência é o mecanismo de Conversão Externa, CE (EC, do inglês *External Conversion*), no qual o soluto se estabiliza de forma não radiativa devido às interações com o solvente, especialmente em solventes próticos. No entanto, essa investigação permanecerá como uma perspectiva para futuras pesquisas.

## 5. Conclusão e Perspectivas Futuras

Neste Trabalho de Conclusão de Curso, foram investigados diversos fenômenos em estado excitado da molécula fluorescente denominada BTB-4AS, sintetizada pela equipe do LaQuiMeT do Instituto de Química-UnB. Utilizando cálculos DFT/TD-DFT com o modelo CAM-B3LYP/def2-TZVP (SMD), investigamos a natureza da transição eletrônica para o

primeiro estado excitado, as interações intramoleculares em estado excitado, a possibilidade de formação de estados zwitteriônicos, estados TICT e o mecanismo de ESIPT.

Os cálculos revelaram que a banda com maior comprimento de onda apresenta um caráter razoável de TCI, mas também uma contribuição significativa de estados de LE devido à forte ressonância entre o fragmento imínico e o anel aromático da BTD. O efeito do solvente não impactou a geometria nos diferentes estados eletrônicos. Os cálculos TD-DFT corroboraram a tendência experimental dos efeitos solvatocrômicos sobre a posição das bandas características, com maior concordância entre os espectros simulados e medidos ocorrendo em água, o que revela uma limitação do modelo implícito de solvatação.

Os cálculos TD-DFT não sustentaram a formação de estados zwitteriônicos, pois a reorganização de carga não foi significativa, devido à contribuição LE para a transição eletrônica  $S_0 \rightarrow S_1$ . O efeito mesomérico associado à excitação eletrônica levou a uma maior planaridade do fluoróforo em estado excitado, resultando em valores elevados para as barreiras de rotação do grupo doador e aceptor da BTD-4AS, permitindo descartar completamente o mecanismo TICT nesta molécula.

O mecanismo de ESIPT, associado ao CIS, mostrou-se o mais plausível entre os mecanismos investigados para justificar teoricamente os baixos rendimentos quânticos da BTD-4AS em meios polares, observados experimentalmente. As barreiras energéticas teóricas para ESIPT diminuíram com o aumento da polaridade. Além disso, a grande similaridade de energia entre o estado excitado  $S_1$  e alguns estados tripletos sugere a possibilidade de CIS durante o mecanismo de ESIPT, o que provocaria uma forte atenuação da fluorescência em meios polares. Como perspectivas futuras, a investigação do fenômeno de ESIPT para confirmar a ocorrência de CIS na molécula BTD-4AS em diferentes solventes deverá ser conduzida. Devido ao tempo hábil para a conclusão deste trabalho e à onerosidade de cálculos em estados excitados tripletos, essa investigação será encaminhada para futuras pesquisas, com os cálculos já em andamento.

## 6. Referências

- ACD/LABS, INC. , A. C. D. **ChemSketch**. Toronto, ON, Canada, 2024. Disponível em: <www.acdlabs.com>. Acesso em: 2 ago. 2024
- ADAMO, C.; JACQUEMIN, D. The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. **Chem. Soc. Rev.**, v. 42, n. 3, p. 845–856, 2013.
- AHN, C. H.; KIM, D. A Comparison of the Density Functional Theory Based Methodologies for the Triplet Excited State of  $\pi$ -Conjugated Molecules: Time-Dependent DFT (TD-DFT), TD-DFT within Tamm-Dancoff Approximation (TDA-DFT), and Spin-Unrestricted DFT (UDFT). **Journal of The Korean Chemical Society**, v. 63, p. 73–77, 2019.
- AHUMADA, G.; BORKOWSKA, M. Fluorescent Polymers Conspectus. **Polymers**, v. 14, n. 6, p. 1118, 11 mar. 2022.
- ARTHEN-ENGELAND, TH. et al. Singlet excited-state intramolecular proton transfer in 2-(2'-hydroxyphenyl) benzoxazole: spectroscopy at low temperatures, femtosecond transient absorption, and MNDO calculations. **Chemical Physics**, v. 163, n. 1, p. 43–53, jun. 1992.
- BANNWARTH, C. et al. Extended tight-binding quantum chemistry methods. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 11, n. 2, 9 mar. 2021.
- BANNWARTH, C.; EHLERT, S.; GRIMME, S. GFN2-xTB—An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 15, n. 3, p. 1652–1671, 12 mar. 2019.
- BARONE, V.; POLIMENO, A. Integrated computational strategies for UV/vis spectra of large molecules in solution. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 11, p. 1724, 2007.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1 abr. 1993.
- BHAGWAT, A. A. et al. Viscosity-active D- $\pi$ -A chromophores derived from benzo[b]thiophen-3(2H)-one 1,1-dioxide (BTD): Synthesis, photophysical, and NLO properties. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 203, p. 244–257, out. 2018.
- BLASE, X.; DUCHEMIN, I.; JACQUEMIN, D. The Bethe–Salpeter equation in chemistry: relations with TD-DFT, applications and challenges. **Chemical Society Reviews**, v. 47, n. 3, p. 1022–1043, 2018.
- BRASLAVSKY, S. E. **Glossary of terms used in photochemistry 3rd edition: (IUPAC Recommendations 2006)**. **Pure and Applied Chemistry**, mar. 2007.
- BRÉMOND, E. et al. Accuracy of TD-DFT Geometries: A Fresh Look. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 14, n. 7, p. 3715–3727, 10 jul. 2018.
- BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361–373, 7 abr. 1990.
- CAMMI, R. et al. Electronic excitation energies of molecules in solution: State specific and linear response methods for nonequilibrium continuum solvation models. **The Journal of Chemical Physics**, v. 122, n. 10, 8 mar. 2005.

- CARICATO, M. et al. Formation and relaxation of excited states in solution: A new time dependent polarizable continuum model based on time dependent density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 124, n. 12, 28 mar. 2006.
- CARSTEA, E. M. et al. In situ fluorescence measurements of dissolved organic matter: A review. **Science of The Total Environment**, v. 699, p. 134361, jan. 2020.
- CASIDA, M. E.; HUIX-ROTLLANT, M. Many-Body Perturbation Theory (MBPT) and Time-Dependent Density-Functional Theory (TD-DFT): MBPT Insights About What Is Missing In, and Corrections To, the TD-DFT Adiabatic Approximation. **Topics in Current Chemistry**, v. 368, p. 1–60, 2015.
- CASTELLANO, F. N. Altering Molecular Photophysics by Merging Organic and Inorganic Chromophores. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 3, p. 828–839, 17 mar. 2015.
- CHEN, Y.; WANG, S.; ZHANG, F. Near-infrared luminescence high-contrast in vivo biomedical imaging. **Nature Reviews Bioengineering**, v. 1, n. 1, p. 60–78, 19 jan. 2023.
- CHERINKA, B. et al. Marvin: A Tool Kit for Streamlined Access and Visualization of the SDSS-IV MaNGA Data Set. v. 158, n. 2, p. 74, ago. 2019.
- COHEN, N. C. et al. Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 3, p. 883–894, 1 mar. 1990.
- COHEN, N. C. **Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design**. 1. ed. [s.l: s.n.].
- DEMCHENKO, A. P. **Introduction to Fluorescence Sensing**. [s.l: s.n.].
- DENNINGTON, R.; KEITH, T. A.; MILLAM, J. M. **GaussView Version 6**. , 2019.
- DUANGKAMOL, C. et al. Polarity and viscosity-sensitive fluorescence probes for lipid droplet imaging in cancer cells. **Dyes and Pigments**, v. 216, 1 ago. 2023.
- EHLERT, S. et al. Robust and Efficient Implicit Solvation Model for Fast Semiempirical Methods. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 17, n. 7, p. 4250–4261, 13 jul. 2021.
- FRIESNER, R. A. Ab initio quantum chemistry: Methodology and applications. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 19, p. 6648–6653, 10 maio 2005.
- FRISCH, M. J. et al. **Gaussian~16 Revision C.01**. , 2016.
- GOERIGK, L.; GRIMME, S. Assessment of TD-DFT methods and of various spin scaled CIS(D) and CC2 versions for the treatment of low-lying valence excitations of large organic dyes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 18, 14 maio 2010.
- GORGES, J. et al. Towards understanding solvation effects on the conformational entropy of non-rigid molecules. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 24, n. 20, p. 12249–12259, 2022.
- GRABOWSKI, Z. R.; ROTKIEWICZ, K.; RETTIG, W. Structural Changes Accompanying Intramolecular Electron Transfer: Focus on Twisted Intramolecular Charge-Transfer States and Structures. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 10, p. 3899–4032, 1 out. 2003.
- GRABOWSKI, Z. R.; ROTKIEWICZ, K.; SIEMIARCZUK, A. Dual fluorescence of donor-acceptor molecules and the Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT) states. **Journal of Luminescence**, v. 18–19, p. 420–424, jan. 1979.

GRIMME, S. Exploration of Chemical Compound, Conformer, and Reaction Space with Meta-Dynamics Simulations Based on Tight-Binding Quantum Chemical Calculations. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 15, n. 5, p. 2847–2862, 14 maio 2019.

GRIMME, S. et al. Efficient Quantum Chemical Calculation of Structure Ensembles and Free Energies for Nonrigid Molecules. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 125, n. 19, p. 4039–4054, 20 maio 2021.

GRIMME, S.; BANNWARTH, C.; SHUSHKOV, P. A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Systems Parametrized for All spd-Block Elements ( $Z = 1-86$ ). **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 5, p. 1989–2009, 9 maio 2017.

GUIDO, C. A. et al. Electronic Excitations in Solution: The Interplay between State Specific Approaches and a Time-Dependent Density Functional Theory Description. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 11, n. 12, p. 5782–5790, 8 dez. 2015.

GUILBAULT, G. G. **Practical Fluorescence**. 2nd ed. ed. New Orleans, Louisiana: MARCEL DEKKER, INC., 1973.

GUO, Z.; CUI, Z. Fluorescent nanotechnology for in vivo imaging. **WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 13, n. 5, 8 set. 2021.

HALES, J. M. et al. Design of Organic Chromophores for All-Optical Signal Processing Applications. **Chemistry of Materials**, v. 26, n. 1, p. 549–560, 14 jan. 2014.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, 9 nov. 1964.

HÖLTJE, H.-D. et al. **Molecular Modeling: Basic Principles and Applications**. Third ed. New York: WILEY-VCH, 2008.

HONG, G. et al. A Brief History of OLEDs—Emitter Development and Industry Milestones. **Advanced Materials**, v. 33, n. 9, 18 mar. 2021.

HU, B. et al. The effect of diphenylamine on the electronic, optical, and charge transport properties of BTD-based derivative: Insights from theory. **Chinese Chemical Letters**, v. 22, n. 11, p. 1383–1386, nov. 2011.

HU, B.; YAO, C.; WANG, Q. ELECTRON-WITHDRAWING SUBSTITUTED BTD-BASED DERIVATIVE: ELECTRONIC AND OPTICAL PROPERTIES, CHARGE TRANSFER, STABILITY STUDY. **Journal of Theoretical and Computational Chemistry**, v. 10, n. 06, p. 829–838, 30 dez. 2011.

HU, W.; CHEN, M. Editorial: Advances in Density Functional Theory and Beyond for Computational Chemistry. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, 12 jul. 2021.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33–38, fev. 1996.

HUNTER, J. D. Matplotlib: A 2D graphics environment. **Computing in Science & Engineering**, v. 9, n. 3, p. 90–95, 2007.

- JACQUEMIN, D. et al. Comparison of theoretical approaches for predicting the UV/Vis spectra of anthraquinones. **Molecular Physics**, v. 105, n. 2–3, p. 325–331, 20 jan. 2007.
- JACQUEMIN, D.; ADAMO, C. Computational Molecular Electronic Spectroscopy with TD-DFT. **Topics in current chemistry**, v. 368, p. 347–375, 2015.
- JACQUEMIN, D.; PELTIER, C.; CIOFINI, I. On the Absorption Spectra of Recently Synthesized Carbonyl Dyes: TD-DFT Insights. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 114, n. 35, p. 9579–9582, 9 set. 2010.
- JIANG, Y. et al. Experimental and Theoretical Investigations of Solvent Polarity Effect on ESIPT Mechanism in 4'-N,N-diethylamino-3-hydroxybenzoflavone. **Acta Physico Chimica Sinica**, v. 0, n. 0, p. 2309027, 2023.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 15 nov. 1965.
- LAUGHLIN, R. G. Fundamentals of the Zwitterionic Hydrophilic Group. **American Chemical Society**, v. 7, n. 5, p. 842–847, 21 jun. 1991.
- LAURENT, A. D. et al. ESIPT or not ESIPT? Revisiting recent results on 2,1,3-benzothiadiazole under the TD-DFT light. **RSC Adv.**, v. 4, n. 27, p. 14189–14192, 2014.
- LAURENT, A. D.; ADAMO, C.; JACQUEMIN, D. Dye chemistry with time-dependent density functional theory. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 16, n. 28, p. 14334–14356, 2014.
- LAURENT, A. D.; JACQUEMIN, D. TD-DFT benchmarks: A review. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 113, n. 17, p. 2019–2039, 5 set. 2013.
- LEACH, A. **Molecular Modelling: Principles and Applications**. second ed. [s.l.] Pearson, 2001.
- LEE, L. C.; LO, K. K. Strategic Design of Luminescent Rhenium(I), Ruthenium(II), and Iridium(III) Complexes as Activity-Based Probes for Bioimaging and Biosensing. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 17, n. 22, 16 nov. 2022.
- LI, H. et al. Turning ON/OFF the fluorescence of the ESIPT state by changing the hydrogen bond distance and orientation in quinoline–pyrazole derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1252, p. 132146, mar. 2022.
- LIANG, R. et al. Exploring Solvent Effects on the Proton Transfer Processes of Selected Benzoxazole Derivatives by Femtosecond Time-Resolved Fluorescence and Transient Absorption Spectroscopies. **ACS Physical Chemistry Au**, v. 3, n. 2, p. 181–189, 22 mar. 2023.
- LIU, Q. Theoretical research on the dye molecules with different  $\pi$ -bridge structures. **Journal of Molecular Modeling**, v. 29, n. 8, p. 248, 14 ago. 2023.
- LIU, Z.; LU, T.; CHEN, Q. An sp-hybridized all-carboatomic ring, cyclo[18]carbon: Electronic structure, electronic spectrum, and optical nonlinearity. **Carbon**, v. 165, p. 461–467, set. 2020.
- LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580–592, 15 fev. 2012.
- MALLAH, R. R. et al. Non-linear optical response of meso hybrid BODIPY: Synthesis, photophysical, DFT and Z scan study. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 209, p. 126–140, fev. 2019.

- MARENICH, A. V. et al. Practical computation of electronic excitation in solution: vertical excitation model. **Chemical Science**, v. 2, n. 11, p. 2143, 2011.
- MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 7 maio 2009.
- MEIJERING, E. et al. Imagining the future of bioimage analysis. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 12, p. 1250–1255, 7 dez. 2016.
- MENG, X. et al. Solvent polarity dependent ESIPT behavior for the novel flavonoid-based solvatofluorochromic chemosensors. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 265, 15 jan. 2022.
- MIEOG, J. S. D. et al. Fundamentals and developments in fluorescence-guided cancer surgery. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 19, n. 1, p. 9–22, 7 jan. 2022.
- MORADPOUR, B.; OMIDYAN, R. DFT/TD-DFT study of electronic and phosphorescent properties in cycloplatinated complexes: implications for OLEDs. **RSC Advances**, v. 12, n. 53, p. 34217–34225, 2022.
- MÜLLER, A. V. et al. A importância do estado excitado 3MLCT de compostos de Ru(II), Re(I) e Ir(III) no desenvolvimento de fotossensores, OLEDs e fotorredução de CO<sub>2</sub>. **Química Nova**, 22 set. 2016.
- NETO, B. A. D. **Síntese de novas moléculas fotoluminescentes com conjugações  $\pi$ -estendidas com potencial para aplicações em sistemas OLEDs**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, jun. 2006.
- NETO, B. A. D. et al. 2,1,3-benzothiadiazole and derivatives: Synthesis, properties, reactions, and applications in light technology of small molecules. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 2, p. 228–255, jan. 2013.
- NETO, B. A. D.; CORREA, J. R.; SPENCER, J. Fluorescent Benzothiadiazole Derivatives as Fluorescence Imaging Dyes: A Decade of New Generation Probes. **Chemistry – A European Journal**, v. 28, n. 4, 19 jan. 2022.
- PEACH, M. J. G. et al. Excitation energies in density functional theory: An evaluation and a diagnostic test. **The Journal of Chemical Physics**, v. 128, n. 4, 28 jan. 2008.
- PETTERSEN, E. F. et al. UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605–1612, out. 2004.
- PRACHT, P. et al. CREST—A program for the exploration of low-energy molecular chemical space. **The Journal of Chemical Physics**, v. 160, n. 11, 21 mar. 2024.
- PRACHT, P.; BOHLE, F.; GRIMME, S. Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 22, n. 14, p. 7169–7192, 2020.
- PRACHT, P.; GRIMME, S. Calculation of absolute molecular entropies and heat capacities made simple. **Chemical Science**, v. 12, n. 19, p. 6551–6568, 2021.

PRAMANIK, S. K.; DAS, A. Fluorescent probes for imaging bioactive species in subcellular organelles. **Chemical Communications**, v. 57, n. 91, p. 12058–12073, 2021.

REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. Natural population analysis. **The Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 2, p. 735–746, 15 jul. 1985.

REFAAT, A. et al. In vivo fluorescence imaging: success in preclinical imaging paves the way for clinical applications. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 20, n. 1, p. 450, 15 out. 2022.

REN, T. et al. A General Strategy for Development of Activatable NIR-II Fluorescent Probes for In Vivo High-Contrast Bioimaging. **Angewandte Chemie**, v. 133, n. 2, p. 813–818, 11 jan. 2021.

RODEMBUSCH, F. S. **Síntese, caracterização e estudo fotofísico de heterocíclis fluorescentes por ESIPT e suas aplicações na preparação de novos materiais**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 21 fev. 2005.

RUNGE, E.; GROSS, E. K. U. Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems. **Physical Review Letters**, v. 52, n. 12, p. 997–1000, 19 mar. 1984.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 505–512, maio 2002.

SANT'ANNA, C. M. R. Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, 2009.

SASAKI, S.; DRUMMEN, G. P. C.; KONISHI, G. Recent advances in twisted intramolecular charge transfer (TICT) fluorescence and related phenomena in materials chemistry. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 4, n. 14, p. 2731–2743, 2016.

SCALMANI, G. et al. Geometries and properties of excited states in the gas phase and in solution: Theory and application of a time-dependent density functional theory polarizable continuum model. **The Journal of Chemical Physics**, v. 124, n. 9, 7 mar. 2006.

SEDGWICK, A. C. et al. Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT) based fluorescence sensors and imaging agents. **Chemical Society Reviews**, v. 47, n. 23, p. 8842–8880, 2018.

STELZER, E. H. K. et al. Light sheet fluorescence microscopy. **Nature Reviews Methods Primers**, v. 1, n. 1, p. 73, 3 nov. 2021.

TEAM, T. M. D. **Matplotlib: Visualization with Python**. Zenodo, , ago. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.5281/zenodo.13308876>>

THIEL, W. Semiempirical quantum–chemical methods. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 4, n. 2, p. 145–157, 19 mar. 2014.

TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999–3094, 1 ago. 2005.

UDHAYAKUMARI, D.; INBARAJ, V. A Review on Schiff Base Fluorescent Chemosensors for Cell Imaging Applications. **Journal of Fluorescence**, v. 30, n. 5, p. 1203–1223, 31 set. 2020.

VALEUR, B. **Molecular Fluorescence: Principles and Applications**. 1. ed. [s.l.] Wiley-VCH, 2001.

VALEUR, B.; BERBERAN-SANTOS, M. N. A Brief History of Fluorescence and Phosphorescence before the Emergence of Quantum Theory. **Journal of Chemical Education**, v. 88, n. 6, p. 731–738, 1 jun. 2011.

WANG, C. et al. Quantitative Design of Bright Fluorophores and AIEgens by the Accurate Prediction of Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT). **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 59, n. 25, p. 10160–10172, 15 jun. 2020.

WANG, S. et al. Fluorescence imaging of pathophysiological microenvironments. **Chemical Society Reviews**, v. 50, n. 16, p. 8887–8902, 2021.

WANG, Z. et al. Conjugated Aggregation-Induced Fluorescent Materials for Biofluorescent Probes: A Review. **Biosensors**, v. 13, n. 2, p. 159, 19 jan. 2023.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297, 2005.

WILL, P.-A.; REINEKE, S. Organic light-emitting diodes. Em: **Handbook of Organic Materials for Electronic and Photonic Devices**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 695–726.

XIAO, H. et al. Versatile Fluorescent Probes for Imaging the Superoxide Anion in Living Cells and In Vivo. **Angewandte Chemie**, v. 132, n. 11, p. 4244–4258, 9 mar. 2020.

YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, n. 1–3, p. 51–57, jul. 2004.

ZHANG, S. et al. Molecular conformation induced 2D self-assembled polymorph of benzothiadiazole-based  $\pi$ -conjugated fluorophore modified by cyano groups. **Applied Surface Science**, v. 638, p. 158071, nov. 2023.

ZHAO, J. et al. Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT): from principal photophysics to the development of new chromophores and applications in fluorescent molecular probes and luminescent materials. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 14, n. 25, p. 8803–8817, 2012a.

ZHAO, J. et al. Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT): from principal photophysics to the development of new chromophores and applications in fluorescent molecular probes and luminescent materials. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 14, n. 25, p. 8803–8817, 2012b.

ZHAO, M. et al. Activatable fluorescence sensors for in vivo bio-detection in the second near-infrared window. **Chemical Science**, v. 12, n. 10, p. 3448–3459, 2021.

ZHU, Z.; WEI, X.; LIANG, W. A theoretical investigation of benzothiadiazole derivatives for high efficiency OLEDs. **Journal of Computational Chemistry**, v. 45, n. 18, p. 1603–1613, 5 jul. 2024.