

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA  
BACHARELADO EM FÍSICA**

**Ricardo Vianna Kuzminski Rizzon**

**Propriedades Eletrônicas e Espectroscópicas de um Isômero da Tiroxina**

Juiz de Fora

2021

**Ricardo Vianna Kuzminski Rizzon**

**Propriedades Eletrônicas e Espectroscópicas de um Isômero da Tiroxina**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Física da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Física.

Orientador: Prof. Dr. Valdemir Eneias Ludwig

Juiz de Fora

2021

Ficha catalográfica elaborada através do Modelo Latex do CDC da UFJF  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Vianna Kuzminski Rizzon, Ricardo.

Propriedades Eletrônicas e Espectroscópicas de um Isômero da Tiroxina  
/ Ricardo Vianna Kuzminski Rizzon. – 2021.

35 f. : il.

Orientador: Valdemir Eneias Ludwig

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal de Juiz de Fora,  
Departamento de Física. Bacharelado em Física, 2021.

1. Tiroxina. 2. UV-Vis. 3. Raman. I. Ludwig, Valdemir, orient. II.  
Título.

**Ricardo Vianna Kuzminski Rizzon**

**Propriedades Eletrônicas e Espectroscópicas de um Isômero da Tiroxina**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Física da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Física.

Aprovada em 14 de setembro de 2021

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Valdemir Eneias Ludwig - Orientador  
Departamento de Física  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Zélia Maria Da Costa Ludwig  
Departamento de Física  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Fernando Sato  
Departamento de Física  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho ao meu querido falecido pai Ricardo  
Kuzminski Rizzon

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe Patricia Vianna Kuzminski Rizzon pelo carinho, apoio e boa vontade em se comprometer com cada etapa do meu processo de formação. Agradeço imensamente à minha irmã Anna Carolina Vianna Kuzminski Rizzon e ao meu irmão Miguel Vianna Kuzminski Rizzon, pelo apoio e pelos bons momentos durante toda a jornada, que foram cruciais para seu bom andamento. Agradeço ao meu professor e orientador, Valdemir Eneias Ludwig, pela paciência, pelas oportunidades e pelo enorme compromisso com a meu aprendizado, tanto sobre a física em si, quanto no processo de pesquisa em física que frutificou este trabalho. Agradeço ao laboratório de computação e simulação do Departamento de Física e ao próprio Departamento, aos órgãos de fomento à pesquisa FAPEMIG e CNPq, às instalações de informática de alto desempenho do Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC/MCTI, Brasil) e à equipe de professores que participaram direta ou indiretamente do meu caminho de graduação através do compartilhamento de experiências e conhecimento.

"Macte virtute sic itur ad astra."

## RESUMO

A análise, tanto teórica quanto experimental, dos espectros vibracionais de uma molécula pode ser considerada sua "impressão digital", pois a caracterização resultante é intrínseca e única no sentido de diferenciação entre moléculas e na sua utilidade em qualquer área de estudo de materiais e compostos orgânicos. Portanto, neste trabalho, estudamos sistematicamente, as propriedades estruturais, vibracionais e eletrônicas do estado fundamental da molécula tiroxina (IUPAC L-3,5,3', 5'-tetraiodotironina) isolada. Devido á grande complexidade de sistemas moleculares, causado tanto pelo grande número de partículas presentes no sistema quanto pelos efeitos de interação destas partículas, usamos algoritmos construídos com métodos de química quântica que visam reduzir o custo computacional enquanto produzem resultados suficientemente precisos para a pesquisa em física molecular. utilizamos o método Hartree-Fock para o tratamento das funções de onda eletrônica e a Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* - DFT) com o objetivo de obter a correlação eletrônica do sistema, o funcional B3LYP foi selecionado pois é um funcional bastante utilizado na área de simulação de moléculas devido à ótima descrição que o seu caráter híbrido é capaz de produzir; o outro funcional que foi utilizado é o funcional BP86, ainda não testado para descrever a molécula tiroxina. Dessa forma, é possível comparar um funcional menos utilizado com outro já conhecido nas produções científicas. Os resultados para ambos foram comparados a resultados experimentais de referências citadas. Por fim, os resultados obtidos através dos funcionais foram estudados em casos de excitação vibracional produzida por simulação de espectroscopia no infravermelho e Raman; e em casos de excitação eletrônica, em que a espectroscopia no UV-Vis foi utilizada. Vale ressaltar que existem poucos estudos anteriores a este na literatura para a molécula de tiroxina principalmente quando trata-se do seu caráter transicional. Palavras-chave: Tiroxina. UV-Vis. Raman. Teoria do Funcional de Densidade. Simulação. L-tiroxina. Tetraiodotironina.

## ABSTRACT

The analysis, both theoretical and experimental, of the vibrational spectra of a molecule can be considered its "fingerprint", as the resulting characterization is intrinsic and unique in the sense of differentiation between molecules and its usefulness in any area of study of materials and organic compounds. Therefore, in this work, we systematically study the structural, vibrational and electronic properties of the ground state of the isolated thyroxine molecule (IUPAC L-3,5,3', 5'-tetraiodothyronine). Due to the great complexity of molecular systems, caused both by the large number of particles present in the system and by the interaction effects of these particles, we use algorithms built with quantum chemistry methods that aim to reduce the computational cost while producing sufficiently accurate results for research in physics. We used the Hartree-Fock method for the treatment of electronic wave functions and the Density Functional Theory in order to obtain the electronic correlation of the system, the functional B3LYP was selected as it is a functional widely used in molecular simulation due to the excellent description that its hybrid character is capable of producing; the other functional that was used is the BP86 functional, not yet tested to describe the thyroxine molecule. In this way, it is possible to compare a functional less used with another one already known in scientific productions. The results for both were compared to experimental results from cited references. Finally, the results obtained through the functionals were studied in cases of vibrational excitation produced by simulation of infrared and Raman spectroscopy; and in cases of electronic excitation, in which UV-Vis spectroscopy was used. It is noteworthy that there are few studies prior to this one in the literature for the thyroxine molecule, especially when it comes to its transitional character.

Keywords: Thyroxine. UV-Vis. Raman. Density Functional Theory. Simulation. L-thyroxine. Tetraiodothyronine.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

A tireoide, localizada no pescoço, sob a pele, atrás do pomo-de-adão. . . . .	10
Fluxograma do método Hartree-Fock. . . . .	16
Fluxograma do método DFT. . . . .	18
Estrutura bidimensional da molécula. . . . .	22
Estrutura tridimensional dos confórmeros estáveis da tiroxina. . . . .	23
Gráficos experimental e resultados convolutos para o espectro infravermelho. . . . .	26
Gráficos experimental e calculados para o espectro Raman. . . . .	27
Ilustração dos modos de estiramento das ligações C-I em baixas frequências. . . . .	28
Modos de estiramentos das ligações O-H, N-H e C-H relacionados à região de altas frequência. . . . .	29
Gráfico experimental e convoluções para os funcionais B3LYP e BP86 dos espectros UV-Vis. . . . .	31
Orbitais moleculares de estados eletrônicos presentes nas transições relacionadas aos picos mais intensos . . . . .	32

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução e Motivação</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Fundamentação Teórica e Metodologia</b>	<b>12</b>
2.1	Aproximação de Born-Oppenheimer	12
2.2	Método Hartree-Fock-Roothan	14
2.3	Teoria do Funcional de Densidade	17
2.4	Métodos Espectroscópicos	19
2.5	Metodologia empregada	20
<b>3</b>	<b>Resultados</b>	<b>22</b>
3.1	Estrutura Molecular	22
3.2	Propriedades Vibracionais	25
3.3	Transições Eletrônicas e Espectro UV-Vis	30
<b>4</b>	<b>Conclusões e Perspectivas Futuras</b>	<b>33</b>
	<b>Referências</b>	<b>34</b>

## 1 Introdução e Motivação

A tiroxina, também denominada tetraiodotironina (T4), é um dos hormônios sintetizados na glândula tireoide e lançado na corrente sanguínea (TAYLOR et al., 2018). Essa pequena glândula, que mede cerca de 5 *cm* de diâmetro, localiza-se no pescoço humano sob a pele, por trás do pomo-de-adão (SANTINI; PINCHERA, 2011). As duas metades estão ligadas na sua parte central, dando-lhe o aspecto de um laço. Além do hormônio T4, a tireoide também lança na corrente sanguínea a triiodotironina (T3) em uma proporção quase igual à T4 <sup>1</sup>.

Figura 1: A tireoide, localizada no pescoço, sob a pele, atrás do pomo-de-adão.



Este hormônio possui diversas funções ao entrar na corrente sanguínea: a regulação do metabolismo celular no corpo humano, e por consequência, a regulação das funções vitais do organismo como a frequência cardíaca, transporte do oxigênio, etc... Outras funções importantes associadas à tiroxina são a regulação do apetite e a transformação dos alimentos em energia. Podemos também destacar que a regulação das secreções de hormônios responsáveis pela ansiedade, sintetizadas por glândulas endócrinas, está relacionada à quantidade de tiroxina liberado pela tireoide.

Distúrbios nas funções da tireoide causam um desequilíbrio na produção de hormônios da tireoide, levando à ocorrência de doenças metabólicas e disfunções em todo o corpo, que são diagnosticadas através por sintomas clínicos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de disfunção da tireoide, embora mais da metade não saiba. No Brasil, cerca de 15% da população sofre de problemas de tireoide, de acordo com dados lançados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), sendo os idosos e as mulheres mais suscetíveis a disfunções <sup>2</sup>.

Quando a glândula se encontra em hiperatividade, produz excesso de hormônios, podendo causar hipertireoidismo; com sintomas como taquicardia, nervosismo, perda de

<sup>1</sup> fonte <https://mundoeducacao.uol.com.br/doencas/tireoide.htm> acessado em 29-07-2021

<sup>2</sup> <https://www.spdm.org.br/saude/noticias/item/1755-tireoide-a-maestrina-das-celulas>

peso, sudorese excessiva e menstruação irregular em mulheres. O seu extremo oposto, o hipotireoidismo, é causado pela produção insuficiente de hormônios, trazendo com consequência, fadiga, ganho de peso, intolerância ao frio, pele seca, perda de cabelos e aumento do fluxo menstrual.

Os biossensores (SEGATTO, 2017) surgem como uma alternativa promissora, pois apresentam vantagens e funcionam como uma ferramenta útil no diagnóstico de diversas doenças, comercialmente disponível para monitoramento e diagnóstico de diabetes. Assim, um diagnóstico simples, rápido e de baixo custo baseia-se na utilização de técnicas espectroscópicas para detecção de biomoléculas e biossensores. Em um trabalho de Prasad e autores (PRASAD et al., 2010), desenvolveram um novo método de geração sítios moleculares estáveis impressos para detecção dos enantiômeros L/D-tiroxina nos limites  $0,0060\text{ngmL}^{-1}$  para L-tiroxina e  $0,0062\text{ngmL}^{-1}$  para D-tiroxina.

Vários pesquisadores trabalharam em diferentes biomoléculas importantes, em particular, a caracterização dos modos vibracionais da tiroxina foi explorada por Alvarez e coautores (ALVAREZ; FARIÁS; HILDEBRANDT, 2004), usando espectroscopia Raman. Mais recentemente, um estudo teórico-experimental com a espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier, *fourier transform infrared spectroscopy* (FT-IR), e técnicas Raman têm sido usadas (BORAH; DEVI, 2017) para registrar os espectros da molécula de tiroxina e correlacioná-los com dados experimentais. Porém, há poucos estudos sobre seus aspectos conformacionais, vibracionais e eletrônicos, limitando o entendimento completo da sua funcionalidade no organismo. Assim, são necessários estudos sobre seu comportamento físico de maneira isolada para o estado fundamental e para estados excitados

## 2 Fundamentação Teórica e Metodologia

A análise computacional feita para a molécula de levotiroxina é embasada em teorias de física molecular e química quântica que buscam estudar as propriedades de conjuntos de átomos organizados de maneira complexa, através de ligações produzidas por interações coulombianas entre elétrons e núcleos. Portanto, uma descrição de tais teorias é necessária antes de se elaborar sobre a metodologia empregada. Geralmente, o tamanho de moléculas encontradas na natureza é da ordem de alguns nanômetros, enquanto os comprimentos das ligações dos átomos presentes nestas moléculas são da ordem de 1 angström (Å). Dessa forma, não podemos desprezar efeitos quânticos em sistemas moleculares. Portanto, começamos considerando a equação de Schrödinger, utilizada para tratar sistemas microscópicos como é o caso da molécula de tiroxina:

$$H(\mathbf{r})\psi(\mathbf{r}) = E\psi(\mathbf{r}). \quad (2.1)$$

Uma equação diferencial parcial que descreve o estado quântico de um sistema através dos autovalores de energia associados a tal estado, será o ponto de partida no estudo de sistemas moleculares. Na equação,  $\mathbf{r}$  se refere às coordenadas  $x$ ,  $y$  e  $z$  de um corpo, geralmente uma partícula,  $H(\mathbf{r})$  ao Hamiltoniano do sistema,  $E$  ao autovalor da energia e  $\psi(\mathbf{r})$  à função de onda da partícula. A solução analítica da equação para muitos corpos, como é o caso da molécula de tiroxina, é impossível de ser obtida, portanto precisamos de aproximações que sejam satisfatórias no sentido de cumprir com as condições físicas do sistema, e ao mesmo tempo, produzir resultados suficientemente precisos para o nível de pesquisa em física molecular.

### 2.1 Aproximação de Born-Oppenheimer

A primeira aproximação matemática utilizada é a aproximação de Born-Oppenheimer, que consiste em considerar que as funções de onda dos elétrons e dos núcleos podem ser tratadas separadamente com os núcleos considerados fixos, isto é devido à razão entre as massas do elétron e do núcleo atômico ser suficientemente pequena de forma que, para quaisquer mudanças na configuração nuclear, os elétrons adaptam-se quase que instantaneamente.

A equação (2.1) passa a ser escrita da seguinte forma:

$$H(\mathbf{r}, \mathbf{R})\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})\psi_N(\mathbf{r}) = E\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})\psi_N(\mathbf{r}). \quad (2.2)$$

Onde  $\mathbf{R} = (\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots)$  refere-se às posições dos núcleos e  $\mathbf{r} = (\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots)$  refere-se à posição dos elétrons.

Os potenciais envolvidos no sistema se manifestam devido às interações elétron-elétron, núcleo-núcleo e núcleo-elétron. Portanto, o Hamiltoniano é escrito como:

$$H = T_N + T_e + V_{ee} + V_{Ne} + V_{NN}. \quad (2.3)$$

Onde

- $T_N$  é o operador energia cinética dos núcleos.
- $T_e$  é o operador energia cinética dos elétrons.
- $V_{ee}$  é o potencial das interações elétron-elétron.
- $V_{Ne}$  é o potencial das interações núcleo-elétron.
- $V_{NN}$  é o potencial das interações núcleo-núcleo.

Logo, se substituirmos (2.3) em (2.2), teremos:

$$(T_N + T_e + V_{ee} + V_{Ne} + V_{NN})\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})\psi_N(\mathbf{r}) = E\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})\psi_N(\mathbf{r}). \quad (2.4)$$

Se considerarmos também a aproximação adiabática, comumente utilizada para reduzir a quantidade de operações matemáticas produzidas sobre a função de onda, justificada pela razão entre as massas do elétron e do núcleo ser suficientemente pequena, podemos dizer que o operador energia cinética dos núcleos não atua na equação de onda dos elétrons:

$$T_N\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})\psi_N(\mathbf{r}) \cong \psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})T_N\psi_N(\mathbf{r}). \quad (2.5)$$

E através do processo de separação de variáveis, obtemos duas equações diferenciais; uma relativa ao movimento dos elétrons:

$$(T_e + V_{ee} + V_{Ne} + V_{NN})\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E(\mathbf{r})\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}). \quad (2.6)$$

E outra relativa ao movimento dos núcleos

$$H_N\psi_N(\mathbf{r}) = (E(\mathbf{r}) + T_N)\psi_N(\mathbf{r}) = E\psi_N(\mathbf{r}). \quad (2.7)$$

A solução da equação (2.6) permite obter o autovalor  $E(\mathbf{r})$ , que é a energia eletrônica para uma dada disposição nuclear representada por  $R$ , ou seja, para cada movimento nuclear pode-se estabelecer o comportamento eletrônico. Segundo (TRZESNIAK, 2002) e referências contidas em seu trabalho, a solução da equação (2.7) revela os modos vibracionais e rotacionais da molécula. O próximo passo é resolver a equação eletrônica, um método muito utilizado com o objetivo de encontrar a função de onda dos elétrons  $\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  e os níveis de energia associados à equação (2.6) será descrito a seguir.

## 2.2 Método Hartree-Fock-Roothan

O Método Hartree-Fock-Roothaan, ou somente Hartree-Fock (HF), consiste na busca por uma solução aproximada para a equação (2.6), porém, é necessário que a função de onda total eletrônica  $\psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  seja escrita em termos das funções de onda de cada um dos  $n$  elétrons que compõem o sistema. Em outras palavras, podemos dizer que transformaremos um problema de  $n$  elétrons em  $n$  problemas de 1 elétron.

Deve-se considerar que nem toda combinação entre essas funções é permitida, pois os elétrons são partículas com spin semi-inteiro, e portanto, precisam respeitar o Princípio da Exclusão de Pauli. Ou seja, a função de onda total precisa ser antissimétrica com respeito a quaisquer trocas entre dois elétrons.

Com isso, o determinante da matriz composta pelas funções de onda de estados eletrônicos, pode ser um dos modos mais simples de escrever o estado do sistema:

$$\Phi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{bmatrix} \psi_1(1) & \psi_2(1) & \dots & \psi_m(1) \\ \psi_1(2) & \psi_2(2) & \dots & \psi_m(1) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(n) & \psi_2(n) & \dots & \psi_m(n) \end{bmatrix}. \quad (2.8)$$

Onde  $\Phi$  é chamado de determinante de Slater.

Cada função  $\psi_i$  representa a combinação do estado de spin  $\alpha$  ou  $\beta$  com  $\phi_i$ ; que representa o  $i$ -ésimo orbital molecular.

Além disso:

$$\begin{cases} \psi_i = \alpha\phi_i & \uparrow \\ \psi_i = \beta\phi_i & \downarrow \end{cases}. \quad (2.9)$$

Onde cada função  $\psi_i$  é ortonormal e representa o estado spin-orbital do respectivo elétron.

O objetivo final do método HF é determinar a forma dos orbitais moleculares  $\phi_i$  dados pela combinação linear de orbitais atômicos  $\chi_\mu$  provenientes de uma função base já conhecida:

$$\phi_i = \sum_{\mu} c_{i\mu} \chi_{\mu}. \quad (2.10)$$

Para isso, utiliza-se o princípio variacional para calcular-se a energia do orbital  $\phi_i$  utilizando-se uma matriz F, denominada matriz de Fock, que carrega informações sobre a

energia cinética dos elétrons no operador  $h_i$ , a interação coulombiana entre dois elétrons através do operador  $J_j$  e o operador  $K_j$  possui a informação da energia de troca.

$$F = h_i + \sum_j (J_j - K_j). \quad (2.11)$$

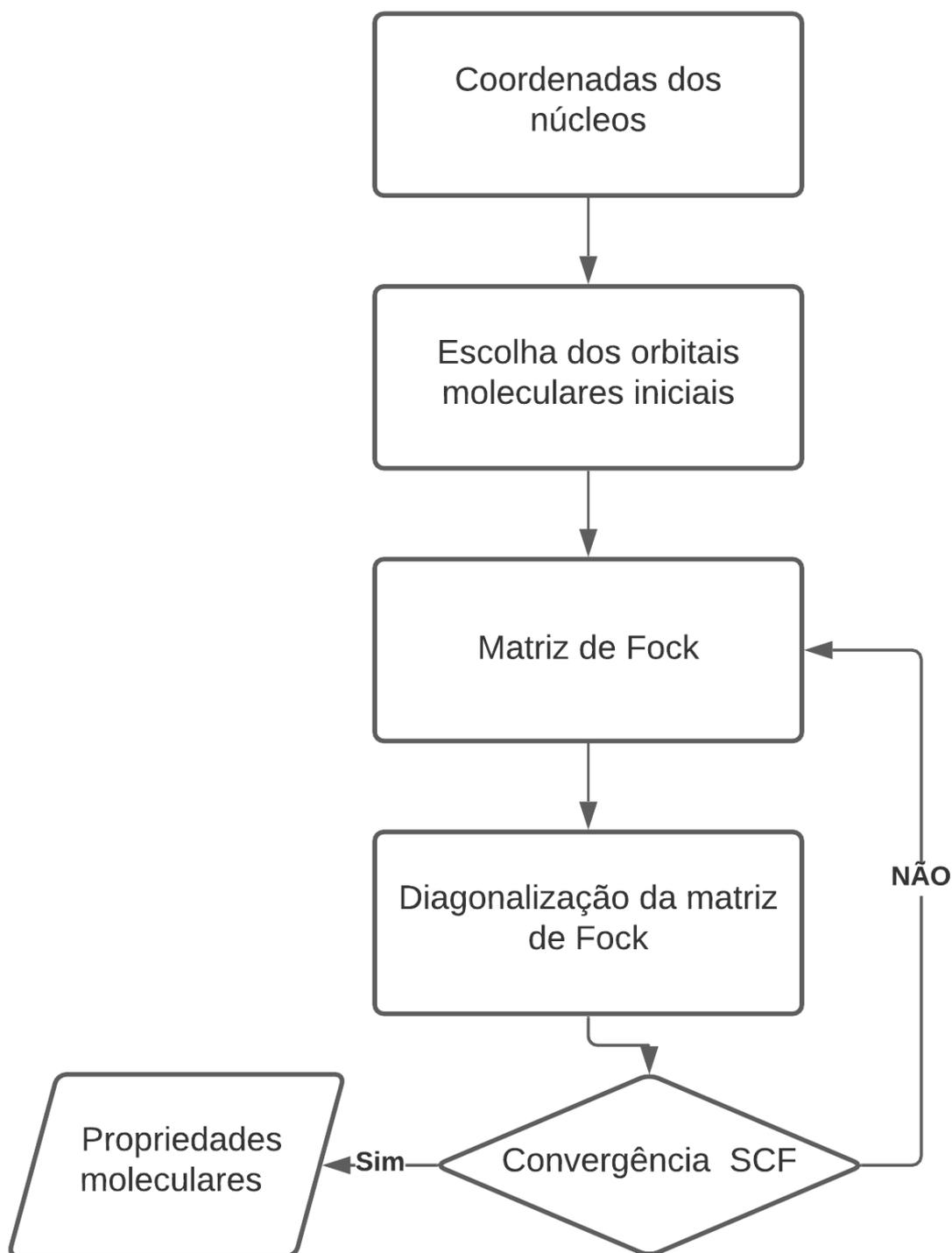
Sendo relacionada a uma equação de autovalores  $\epsilon_i$  relativos à energia total do orbital molecular a ser calculado:

$$F\phi_i = \epsilon_i\phi_i. \quad (2.12)$$

O processo de obtenção da matriz  $F$  e dos autovalores  $\epsilon_i$  é feito de forma iterativa e autoconsistente até que seus coeficientes estejam suficientemente próximos do valor de energia real estabelecido pelo princípio variacional.

Uma ilustração deste método pode ser observada através do fluxograma contido na Figura 2, onde as etapas mais importantes são mostradas.

Figura 2: Fluxograma do método Hartree-Fock.



Fonte: Elaborado pelo Autor.

No método de Hartree-Fock, o efeito de muitos elétrons é contabilizado através da teoria de campo médio, desta forma a informação da correlação eletrônica é perdida. Tal

efeito, é em parte, recuperado com métodos pós-HF (SZABO; OSTLUND, 2012). Um deles, é o método da teoria do funcional da densidade, discutido a seguir.

### 2.3 Teoria do Funcional de Densidade

A Teoria do Funcional de Densidade, mais conhecida como *Density Functional Theory* (DFT), é motivada pela necessidade da inclusão dos efeitos de correlação eletrônica além da redução significativa no custo computacional comparada com outros métodos pós-HF baseados na função de onda, principalmente no tratamento de grandes moléculas. Portanto, a função  $\psi$ , que depende das três coordenadas espaciais  $x, y, z$  para cada um dos  $n$  elétrons é transferida para uma função  $\rho(\mathbf{r})$ , denominada densidade eletrônica, que assimila as informações sobre as posições dos elétrons e passa a não depender mais do número de elétrons envolvidos, já que é escrita como uma função densidade que depende somente de  $r$ . Esta mudança é possível através de dois teoremas propostos por P. Hohenberg e W. Kohn (HK) (HOHENBERG; KOHN, 1964) em 1964 e inicialmente propostos para um sistema constituído por um número arbitrário de elétrons confinados numa caixa, sujeitos a um potencial externo e à repulsão coulombiana mútua. Aqui, vamos apenas citar os teoremas as provas podem ser encontradas em (VIANNA, 2004):

1. O potencial externo sentido pelos elétrons é um funcional único da densidade eletrônica.
2. A energia do estado fundamental é mínima para a densidade exata.

A energia do sistema passa a operar como um funcional sobre a função  $\rho(\mathbf{r})$ , semelhantemente à matriz de Fock no método HF, que é escrita em termos das interações coulombianas entre elétrons  $J[\rho]$ , da energia cinética  $T[\rho]$ , da energia de troca e correlação eletrônica  $E_{XC}[\rho]$ :

$$E[\rho] = J[\rho] + T[\rho] + E_{XC}[\rho] + V_{NN}[\rho(\mathbf{r})]. \quad (2.13)$$

Para escrever a função  $\rho(\mathbf{r})$  faz-se a soma até o número de elétrons  $n$  sobre os orbitais moleculares  $\phi_i(\mathbf{r})$ :

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n |\phi_i(\mathbf{r})|^2. \quad (2.14)$$

Assim, é possível construir um operador  $v^{KS}$  que possui as informações da equação (2.13) e pode ser associado a uma equação de autovalores  $\epsilon_i$ :

$$v^{KS} \phi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \phi_i(\mathbf{r}). \quad (2.15)$$

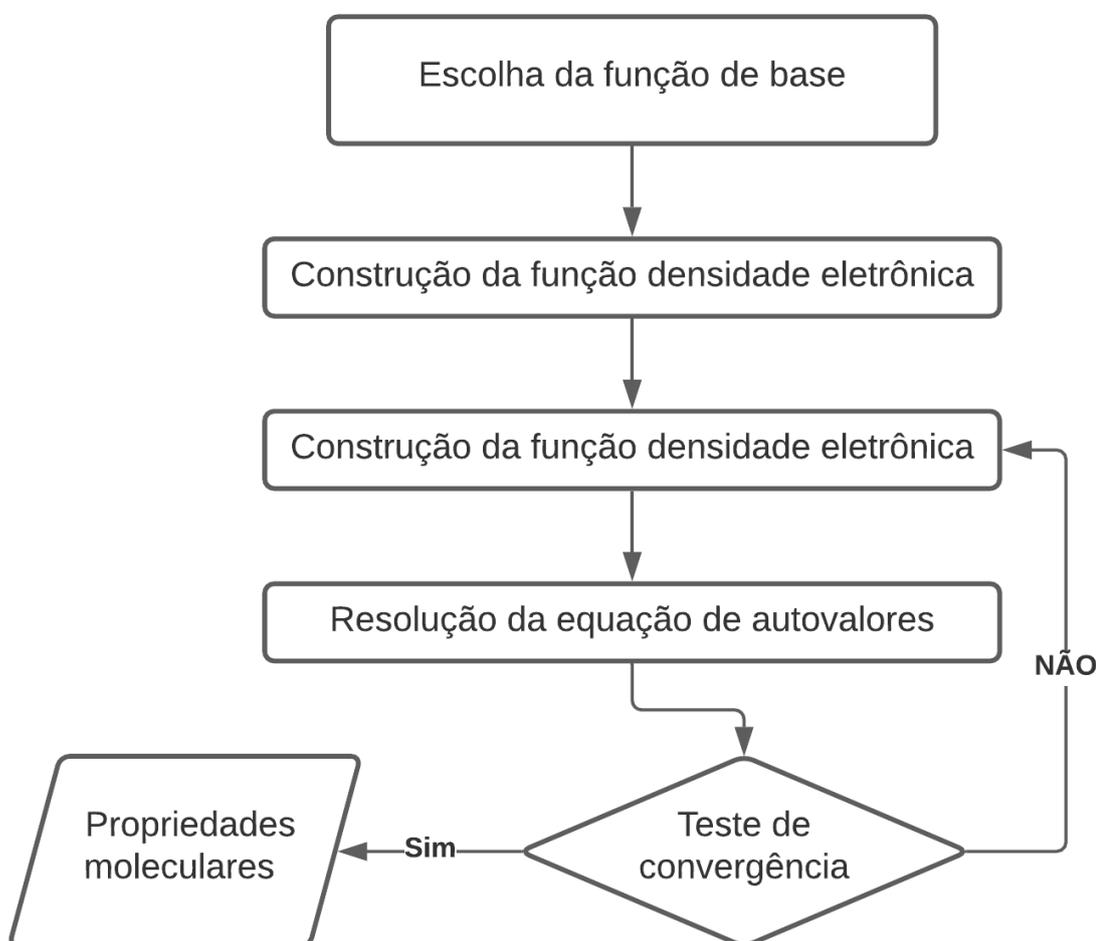
Chamada de equação de Kohn-Sham.

Sendo  $v^{KS}$  é escrito como:

$$v^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + V_{XC}. \quad (2.16)$$

A equação (2.15) é resolvida de maneira iterativa e autoconsistente de forma semelhante ao método HF até que os resultados obtidos sejam suficientemente próximos da energia mínima para o estado fundamental respeitando o princípio variacional, o fluxograma para o método DFT na Figura 3 mostra as etapas mais importantes do processo.

Figura 3: Fluxograma do método DFT.



Fonte: Elaborado pelo Autor.

O tratamento utilizado para o funcional de correlação-troca  $E_{XC}[\rho]$  é resolvido de maneira aproximada. A correção mais usada é a correção de primeira ordem, denominada

aproximação de gradiente generalizada (GGA):

$$E_{XC}[\rho] = \int f_{XC}^{GGA}(\rho, \nabla\rho)\rho dr. \quad (2.17)$$

Vários funcionais GGA foram desenvolvidos (ex.: BLYP, BP86, OLYP, HTBS, ...) com o intuito de resolver o termo de correlação-troca que varia em sua construção de acordo com a natureza de cada sistema molecular.

Em simulações de nível atômico e molecular a teoria do funcional da densidade apresenta vantagens em relação às demais metodologias, talvez a mais importante é o fato de descrever a correlação eletrônica com um custo computacional relativamente baixo ao compará-la com outras metodologias que têm esta propriedade. como por exemplo métodos de perturbação MP2, MP3, etc. Por outro lado ela possui a desvantagem de ser uma metodologia que não possui uma receita pronta para desenvolver os funcionais; cada novo funcional precisa ser testado. Atualmente, existe quase uma centena de funcionais que foram elaborados por especialistas na área. Devido ao intenso desenvolvimento de novos funcionais, alguns têm se destacado por descrever as propriedades estruturais e vibracionais com boa precisão entre eles podemos citar o B3LYP.

Na seção seguinte, comentaremos as propriedades principais de alguns dos métodos espectroscópicos utilizados neste trabalho para a molécula de tiroxina.

## 2.4 Métodos Espectroscópicos

Os processos espectroscópicos são definidos como análises de elementos da estrutura química através da absorção ou emissão de radiação eletromagnética pela substância. Para que tais efeitos ocorram, é necessário que a frequência (ou comprimento de onda) envolvida na incidência da luz esteja dentro dos valores discretos possíveis aos quais a energia associada a eles produza excitações vibracionais, para os casos da espectroscopia no infravermelho e Raman, ou transicionais, para o caso da espectroscopia no UV-Vis.

A espectroscopia no infravermelho consiste na interação dos dipolos elétricos presentes na molécula com o campo elétrico da onda eletromagnética proveniente do aparato espectroscópico. Essas interações produzem variações periódicas na intensidade destes dipolos na estrutura da molécula intensificando as vibrações já existentes no estado fundamental. Podemos classificar as vibrações resultantes em deformação axial, ou estiramentos (*stretching*) e deformação angular (*bending*). A primeira pode ser descrita como a variação nas distância relativa entre dois núcleos, enquanto a segunda é a variação dos ângulos entre ligações ou entre o plano que contém as ligações envolvidas e um plano de referência.

A espectroscopia Raman é descrita como uma dispersão Raman de luz monocromática incidente na amostra em estudo por um laser que emite ondas eletromagnéticas no

visível, infravermelho próximo ou ultravioleta próximo. Essa dispersão por ser inelástica, caracteriza efeitos de absorção dos fótons incidentes pela amostra. Tais efeitos podem ser interpretados como perturbações na molécula devido à interação do campo elétrico incidente produzindo momentos de dipolo induzidos. A análise é feita observando-se os fótons após as colisões.

A espectroscopia no UV-Vis é caracterizada pela absorção de radiação eletromagnética com comprimentos de onda na região do visível e do ultravioleta próximo por elétrons da amostra. Os elétrons da molécula são promovidos para estados excitados durante o processo de incidência descrevendo as mudanças conformacionais das nuvens eletrônicas. As análises do comportamento de cada tipo de molécula são feitas através do cálculo da absorbância, dada pela Lei de Beer-Lambert, descrita pelo logaritmo da razão entre a intensidade da luz incidente e a intensidade da luz transmitida pela amostra.

## 2.5 Metodologia empregada

Podemos dizer que a aplicação do método HF em conjunto com o método DFT permite tratar o problema de muitos elétrons, presente principalmente em grandes moléculas como a tiroxina, resultando em informações sobre a conformação da molécula, ou seja, sua estrutura para o nível fundamental, através da consideração de todas as características relativas aos elétrons, como sua natureza fermiônica, os efeitos de correlação e os efeitos de troca presentes. Após o nível de energia mínimo ser encontrado e a simulação estar de acordo com resultados experimentais, pode-se aplicar a próxima etapa em que investiga-se os estados excitados de vibração utilizando métodos espectroscópicos com incidência de ondas eletromagnéticas com frequências relativas à região do espectro infravermelho e as transições eletrônicas em que se utiliza ondas com frequências relativas à região dos espectros ultravioleta e visível.

Os cálculos baseados em DFT relatados para a tiroxina foram realizados usando o software Orca (NEESE, 2012). As moléculas foram inicialmente desenhadas e as coordenadas x, y e z dos átomos foram gerados através do software Avogadro (HANWELL et al., 2012). Tais parâmetros geométricos foram usados como entrada para as principais otimizações realizadas com os funcionais híbridos B3LYP e não híbridos BP86 de aproximação de gradiente generalizado (GGA). A base duplo zeta de polarização de valência dividida (SVP) definida para átomos de C, O e H foi utilizada; e para o átomo de iodo, o potencial do núcleo efetivo (ECP-28) foi aplicado para substituir os 28 elétrons do núcleo e os 25 elétrons restantes foram tratados explicitamente. Para os 25 elétrons restantes, a função de conjunto de base de polarização zeta triplo foi usada da família de conjuntos de base def2 de Ahlrich. As frequências vibracionais harmônicas foram verificadas para as estruturas otimizadas para confirmar que o mínimo de energia real foi encontrado. Os modos vibracionais de infravermelho e Raman foram calculados e uniformemente escalados

por um fator de 0,98 e 0,96 conforme (KESHARWANI; BRAUER; MARTIN, 2015), para os funcionais B3LYP e BP86, respectivamente. Os espectros simulados foram calculados para esses modelos seguidos por uma convolução de meia largura de  $10 \text{ cm}^{-1}$

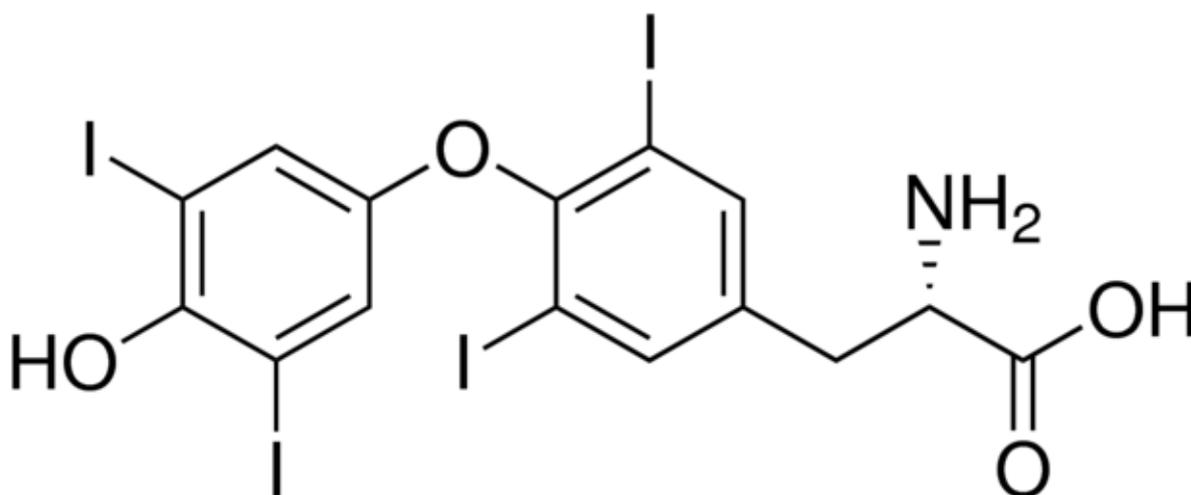
### 3 Resultados

#### 3.1 Estrutura Molecular

O nosso estudo, que produziu a publicação (RIZZON et al., 2020), teve como objetivo analisar a estrutura e o espectro vibracional da molécula tiroxina, também chamada de T4 ou tiroxina, nome IUPAC L-3,5,3', 5'-tetraiodotironina, fazendo uma análise sistemática da estrutura dos espectros infravermelho, Raman e UV-Vis da molécula. Sua estrutura no estado fundamental é caracterizada por dois anéis aromáticos rotacionados  $\approx 90$  graus entre si, ligados cada um a dois átomos de iodo e conectados entre si por um átomo de oxigênio. Um dos anéis está ligado por uma hidroxila, enquanto o outro está ligado a uma cadeia composta por um grupo carboxila e um grupo amino, formando uma ligação peptídica; tais grupos configuram dois isômeros para a molécula: a Levotiroxina ou L-tiroxina e a Dextrotiroxina ou D-tiroxina.

A Figura 4 ilustra a estrutura no formato planar onde vemos realçado os dois anéis aromáticos, com os átomos de iodo ligados diretamente, à esquerda o grupo NH<sub>2</sub> e o grupo carboxila que são melhor representados em uma geometria 3D e são responsáveis pelos dois isômeros opticamente ativos L-tiroxina e a D-tiroxina.

Figura 4: Estrutura bidimensional da molécula.

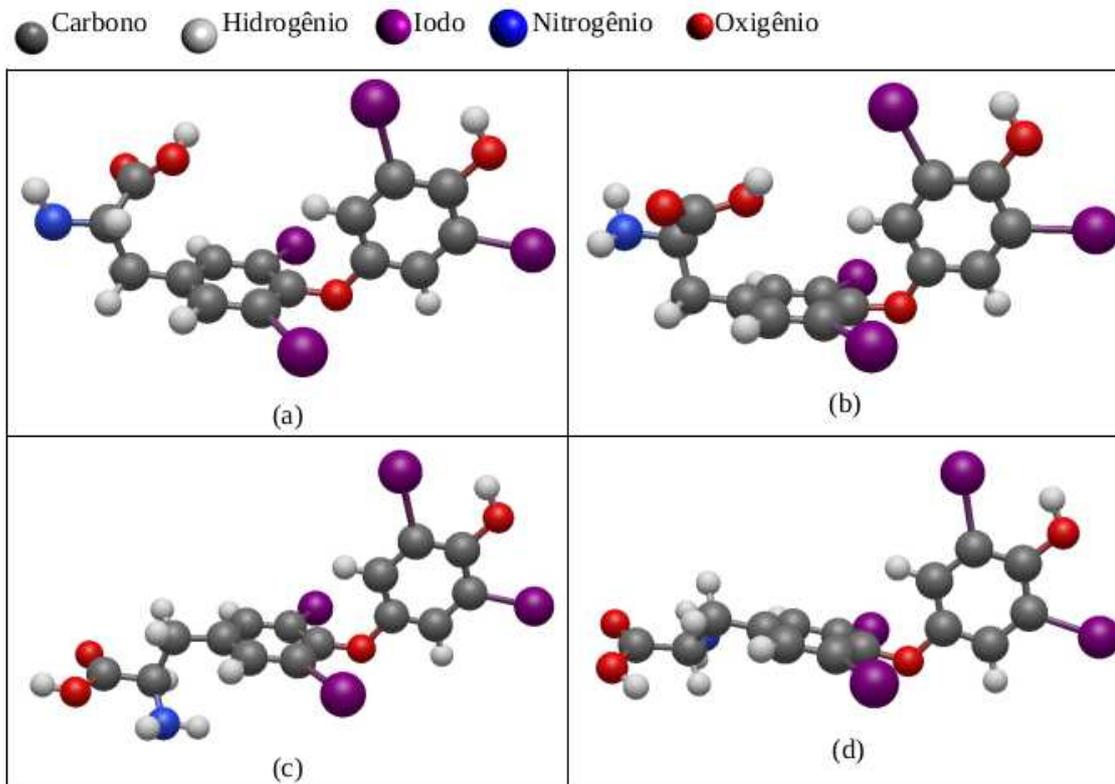


Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Figura 5 reunimos as estruturas da tiroxina estáveis otimizadas por nós ilustradas numa geometria 3D, as formas (a) e (b) são a L-tiroxina e a D-tiroxina respectivamente. As formas (c) e (d) são isômeros estáveis encontrados neste estudo. Em particular, este trabalho se concentrou na forma da figura (d), isto porque no início dos dados relacionados,

as estruturas eram escassas e não tínhamos conhecimento dos diferentes formas para a molécula.

Figura 5: Estrutura tridimensional dos conforméros estáveis da tiroxina.



Fonte: Elaborado pelo autor utilizando o software Avogadro (HANWELL et al., 2012)

Nesta figura podemos ver que a estrutura dos anéis aromáticos permanece a mesma em cada conformérom com as alterações principais nos grupos amina e carboxila. O nível de cálculo usado nesta otimização foi B3LYP/G com os mesmos parâmetros usados do funcional implementado def2-SVP. O tratamento que utilizamos para o átomo de Iodo com configuração eletrônica  $[Kr]4d^105s^25p^5$ , pertencente à família 7A da tabela periódica, a classe dos halogênios, foi diferente da base utilizada para os átomos C, N, O e ; pois, devido aos seus 53 elétrons, a descrição através das funções base se torna mais complexa. Portanto, usamos a base def2-TZVP combinada com potenciais de caroço, esta combinação reduz o número de funções base tornando o total de funções base igual a 50.

As estruturas para cada um dos conforméroms são estáveis, para confirmar isso, calculamos as frequências vibracionais e verificamos a ausência de frequência negativas o que é um indicativo de que neste nível de cálculo estas estruturas possuem um mínimo global. As energias dos mínimos apresentadas na Tabela 1 indicam que o conformérom mais estável é a D-tiroxina enquanto o menos estável é a geometria do isômero (d) na Figura 5.

As estruturas conformacionais da molécula de tiroxina foram otimizadas através

Tabela 1: Energias totais e momentos de dipolo para as estruturas otimizadas.

Estrutura	Energia (Hartree)	Momento de Dipolo (D)
(a)	-2124.393095	3.65
(b)	-2124.393766	0.91
(c)	-2124.392352	3.49
(d)	-2124.385399	1.78

Fonte: Elaborado pelo autor.

do emprego de cálculos DFT. Os parâmetros geométricos de entrada usados foram obtidos a partir da minimização de energia realizada por métodos de mecânica molecular. As estruturas foram inicialmente desenhadas no programa Avogadro (HANWELL et al., 2012) e em seguida otimizadas usando os métodos baseados em campo de força UFF (*Universal Force Field*) (RAPPÉ et al., 1992) Os parâmetros otimizados obtidos para os funcionais B3LYP e BP86 foram apresentados na Tabela 2 e os efeitos de difração de raios-x, XRD, foram apresentados para as distâncias de ligação conforme (CAMERMAN; CAMERMAN, 1974). As primeiras 10 linhas da Tabela 2 foram relacionadas às ligações internas dos anéis de benzeno, os valores correspondentes obtidos pelo cálculo mostram uma variação de 1.396 a 1.416 Å para os dois funcionais usados, onde o funcional BP86 fornece um valor ligeiramente superior em comparação com o funcional B3LYP. As variações obtidas estão na terceira casa decimal e são da ordem de 0.001 Å a 0.003 Å. Comparando com os valores otimizados por Borah e Devi (BORAH; DEVI, 2017) vemos que nossos valores são, em geral, inferiores por 0.01-0.02 Å. Os valores experimentais de difração de raios-x mostram-se ligeiramente diferentes na ordem de 0,04 Å para a maioria das ligações, exceto para a ligação C12-C13 onde há uma diferença de mais de 0,1 Å. Valores mais altos, obtidos para as ligações carbono-carbono associadas às cadeias carbônicas ligadas ao carbono C5 do anel, são listados nos próximos 3 parâmetros da Tabela 2. As ligações entre os carbonos e átomos de iodo têm ligações maiores que 2 Å e os valores calculados estão próximos aos resultados experimentais. Comparado com os valores experimentais, foi descoberto que a distância da ligação C1-I19 é aproximadamente maior em 0,044 Å em relação ao valor calculado anteriormente para este título por Borah e Devi (BORAH; DEVI, 2017). O comprimento das ligações entre carbono-oxigênio demonstra uma pequena variação, com valores mais baixos para ligações C28-O33 e C28-O35. Em geral, as estruturas obtidas estão em um intervalo comparável com os resultados experimentais e teóricos anteriores.

Tabela 2: Comprimentos calculados das ligações da molécula de tiroxina.

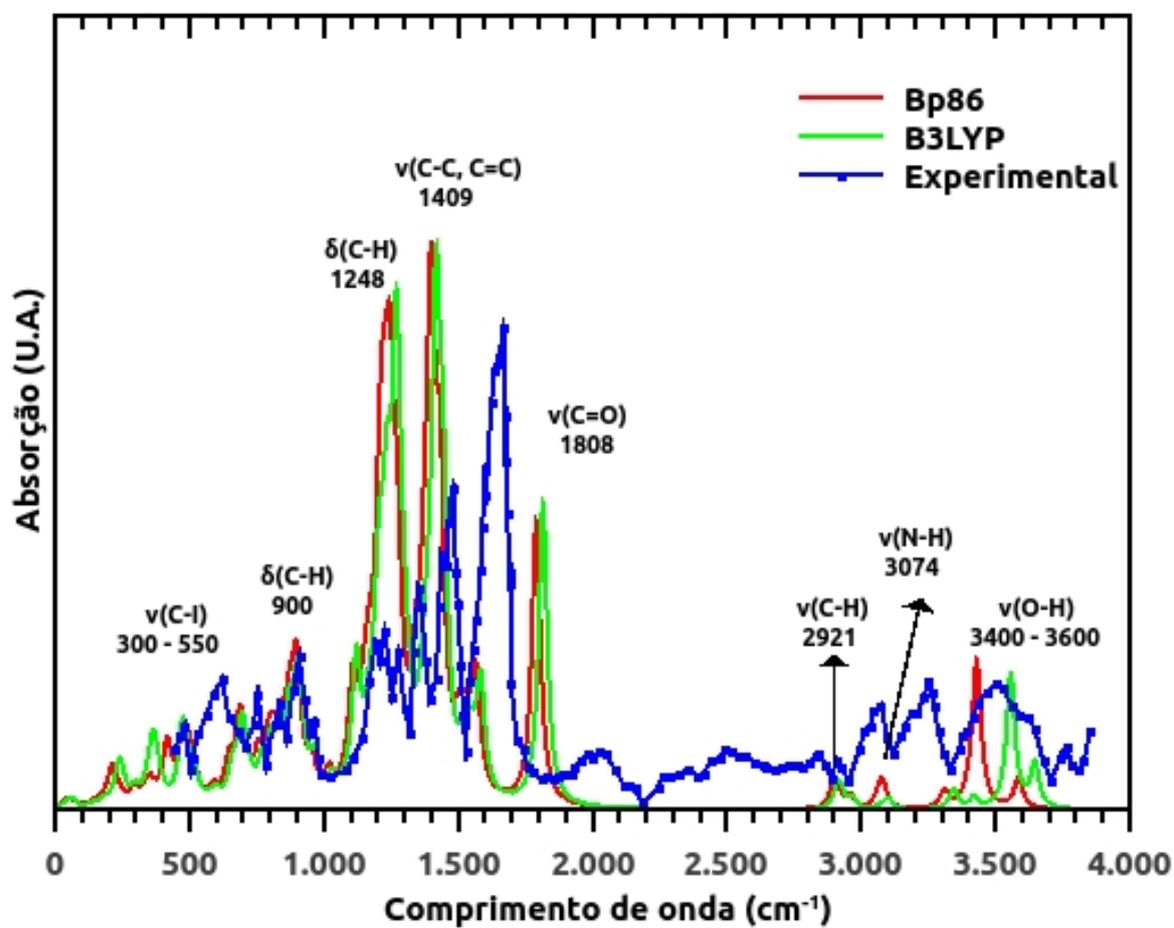
Ligação	B3LYP	BP86	XRD	(BORAH; DEVI, 2017)
C13-C12	1.406	1.407	1.26	1.42
C12-C11	1.398	1.400	1.47	1.40
C11-C10	1.394	1.394	1.39	1.40
C10-C9	1.398	1.399	1.42	1.40
C1-C3	1.405	1.406	1.38	1.41
C3-C6	1.408	1.408	1.38	1.41
C6-C4	1.396	1.397	1.49	1.40
C4-C5	1.404	1.404	1.35	1.41
C5-C2	1.401	1.401	1.49	1.41
C2-C1	1.398	1.399	1.45	1.41
C5-C24	1.514	1.514	1.52	1.52
C24-C25	1.556	1.556	1.56	1.56
C25-C28	1.544	1.545	1.54	1.53
C12-I23	2.113	2.126	2.15	2.15
C1-I19	2.103	2.114	2.06	2.13
C6-I18	2.104	2.114	2.11	2.13
C13-O21	1.346	1.348	1.34	1.39
C10-O17	1.380	1.380	1.41	1.41
C3-O17	1.367	1.366	1.41	1.40
C28-O33	1.351	1.354	1.28	1.39
C28-O35	1.200	1.200	1.24	1.24
C25-N29	1.449	1.450	1.52	1.47

Fonte: Elaborado pelo autor.

### 3.2 Propriedades Vibracionais

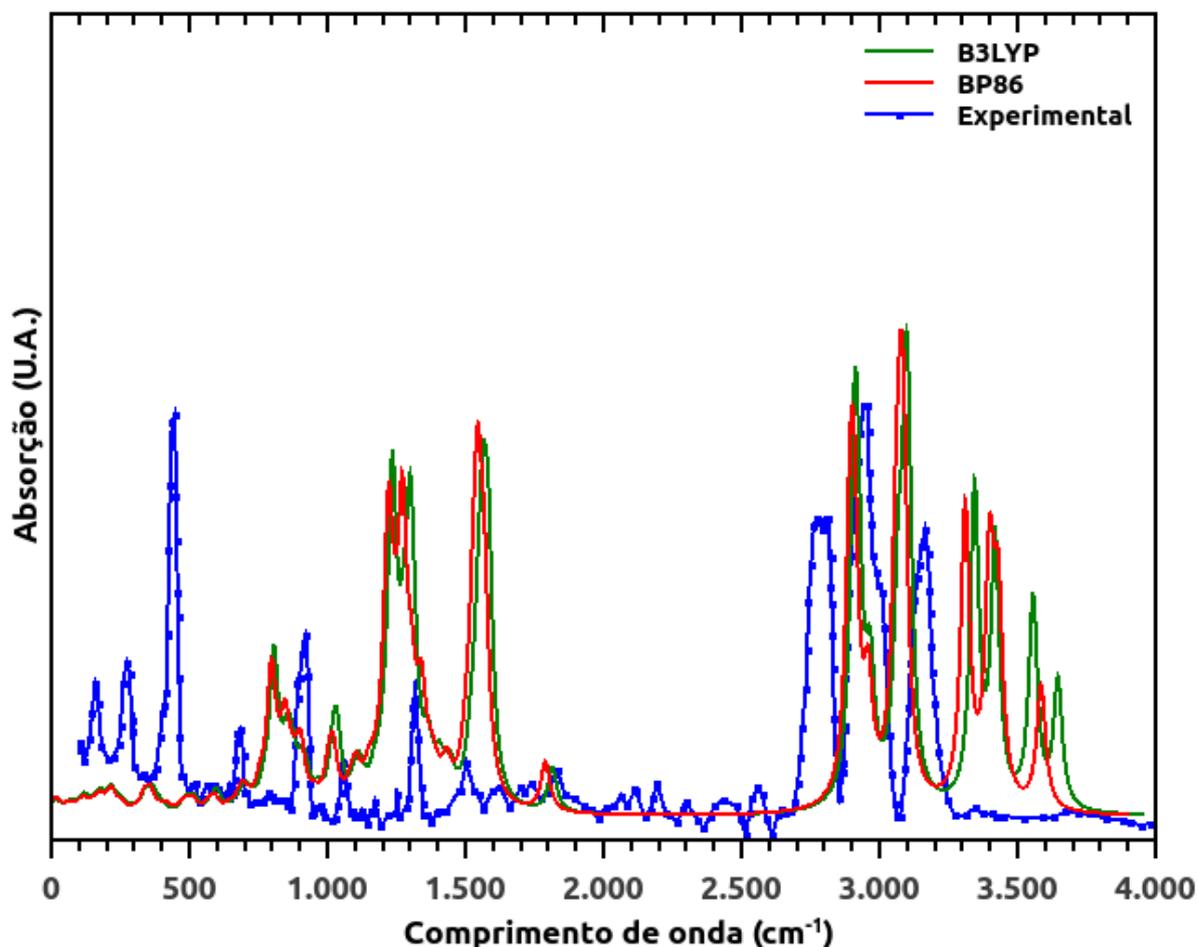
A molécula de tiroxina possui 35 átomos e, portanto, resulta em 99 modos vibracionais, todos ativos em ambos os espectros infravermelho e Raman. As principais bandas de absorção para a molécula de tiroxina obtidas pelos funcionais B3LYP e BP86 estão em bom acordo, portanto, percebe-se que com o funcional BP86, sendo não-híbrido, é possível obter resultados muito semelhantes ao funcional híbrido B3LYP para espectros infravermelho e Raman, mas com uma redução de 50% no tempo de processamento computacional. O FT-IR calculado e os espectros Raman de tiroxina foram comparados com o espectro experimental extraído do experimento relatado por Borah e Devi (BORAH; DEVI, 2017) para o monômero de tiroxin. Os resultados comparados ao trabalho mencionado estão apresentados nas Figuras 6 e 7.

Figura 6: Gráficos experimental e resultados convolutos para o espectro infravermelho.



Fonte: Elaborado pelo autor

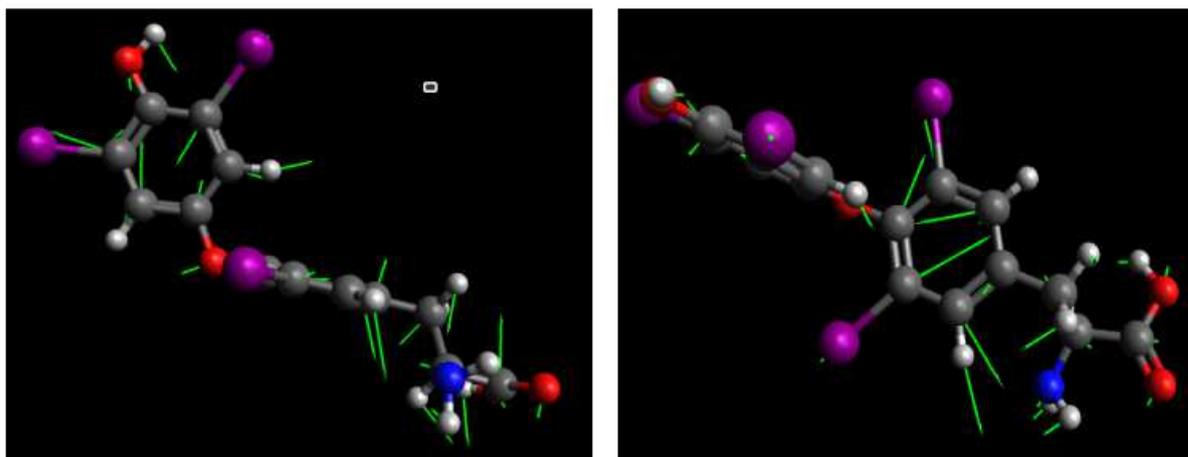
Figura 7: Gráficos experimental e calculados para o espectro Raman.



Fonte: Elaborado pelo autor

As análises para os modos vibracionais começam nas baixas frequências, onde picos para o valor calculado para o estiramento das quatro ligações C-I, presentes no monômero da tiroxina, se encontram na região de 300-550  $\text{cm}^{-1}$  com baixas intensidades para o espectro Raman. Os modos de estiramento do iodo para o espectro infravermelho são de baixa intensidade, e portanto, difíceis de serem observados, isso se deve ao fato do iodo ser um átomo pesado. Na literatura encontramos o valor para o estiramento da molécula I<sub>2</sub> é de 255  $\text{cm}^{-1}$  (SALA, 2008). Nossos valores para estes modos vibracionais foram obtidos de 704  $\text{cm}^{-1}$  e 696  $\text{cm}^{-1}$  com o funcional B3LYP; 675  $\text{cm}^{-1}$  e 670  $\text{cm}^{-1}$  com o funcional BP86. O valor medido por Borah e Devi (BORAH; DEVI, 2017) para o espectro Raman foi de 676  $\text{cm}^{-1}$ . Na Figura 8 ilustramos os modos vibracionais, representados pelas setas verdes, relativos aos estiramentos das ligações C-I nas regiões de baixo comprimento de onda.

Figura 8: Ilustração dos modos de estiramento das ligações C-I em baixas frequências.



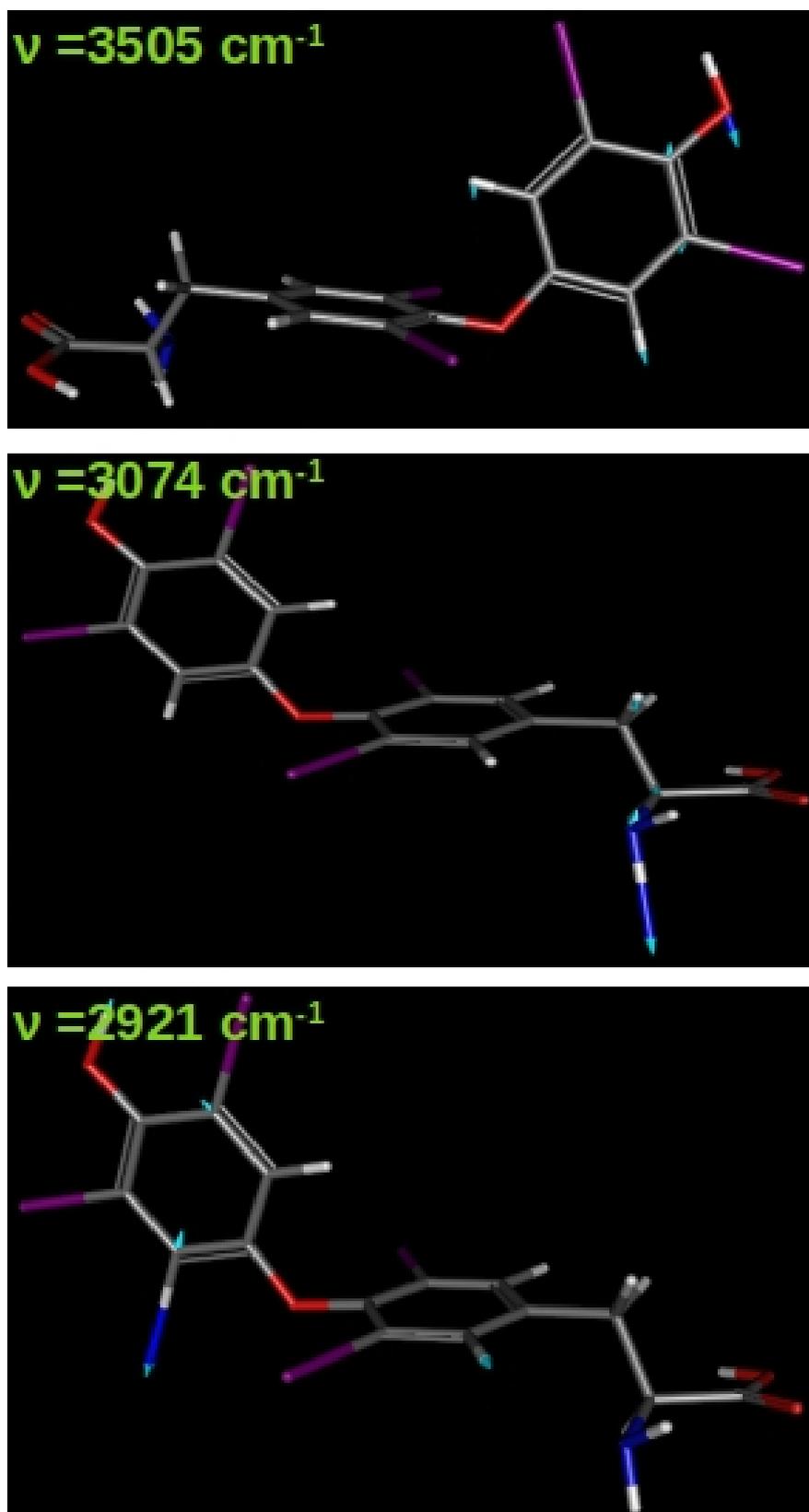
Fonte: Elaborado pelo autor utilizando o software Avogadro (HANWELL et al., 2012)

Os modos vibracionais de deformação foram localizados com intensidades médias na região de  $700\text{-}900\text{ cm}^{-1}$  e também em linhas intensas na região de  $1220\text{-}1320\text{ cm}^{-1}$  para o espectro Raman. Esses modos vibracionais podem ser relacionados a linhas meio intensas nos espectros Raman experimentais em  $900\text{ cm}^{-1}$  e  $1300\text{ cm}^{-1}$ . No espectro infravermelho, pequenos picos se encontram na região de  $800\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$  e  $1200\text{ cm}^{-1}$  em coincidência com os espectros convolutos para os funcionais B3LYP e BP86.

Linhas intensas para o espectro infravermelho foram calculadas com um pico em  $1409\text{ cm}^{-1}$  para os alongamentos vibracionais das ligações C-C e C=C e um pico meio intenso localizado em  $1808\text{ cm}^{-1}$  para o modo de vibração da ligação C=O. As linhas experimentais para a ligação C=O foram observadas em frequências menores em  $1700\text{ cm}^{-1}$  com intensidades máximas.

Três grupos diferentes foram claramente identificados na região de alta frequência, as forças de ligação C-H, N-H e O-H foram calculadas em  $2921\text{ cm}^{-1}$ ,  $3074\text{ cm}^{-1}$  e na região  $3400\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$  para o espectro infravermelho com baixas intensidades e apresentadas na Figura 9. No espectro experimental, os mesmos modos vibracionais foram obtidos em  $3065\text{ cm}^{-1}$ ,  $3261\text{ cm}^{-1}$  e  $3515\text{ cm}^{-1}$ . Picos de grande intensidade foram observados para o espectro Raman, ilustrado na Figura 7, complementando nossa análise das frequências e modos vibracionais. Claramente alguns modos são agora mais intensos e facilitam análise, podemos citar os estiramentos C-H, N-H e O-H separados em três picos intensos facilmente visíveis. Neste caso os valores teóricos são super estimados pelo fato de considerarmos a aproximação harmônica. Por outro lado, os estiramentos e deformações são menos intensos no espectro experimental, que estão aproximadamente  $100\text{-}200\text{ cm}^{-1}$  menores em comparação com nossos valores calculados.

Figura 9: Modos de estiramentos das ligações O-H, N-H e C-H relacionados à região de altas frequência.



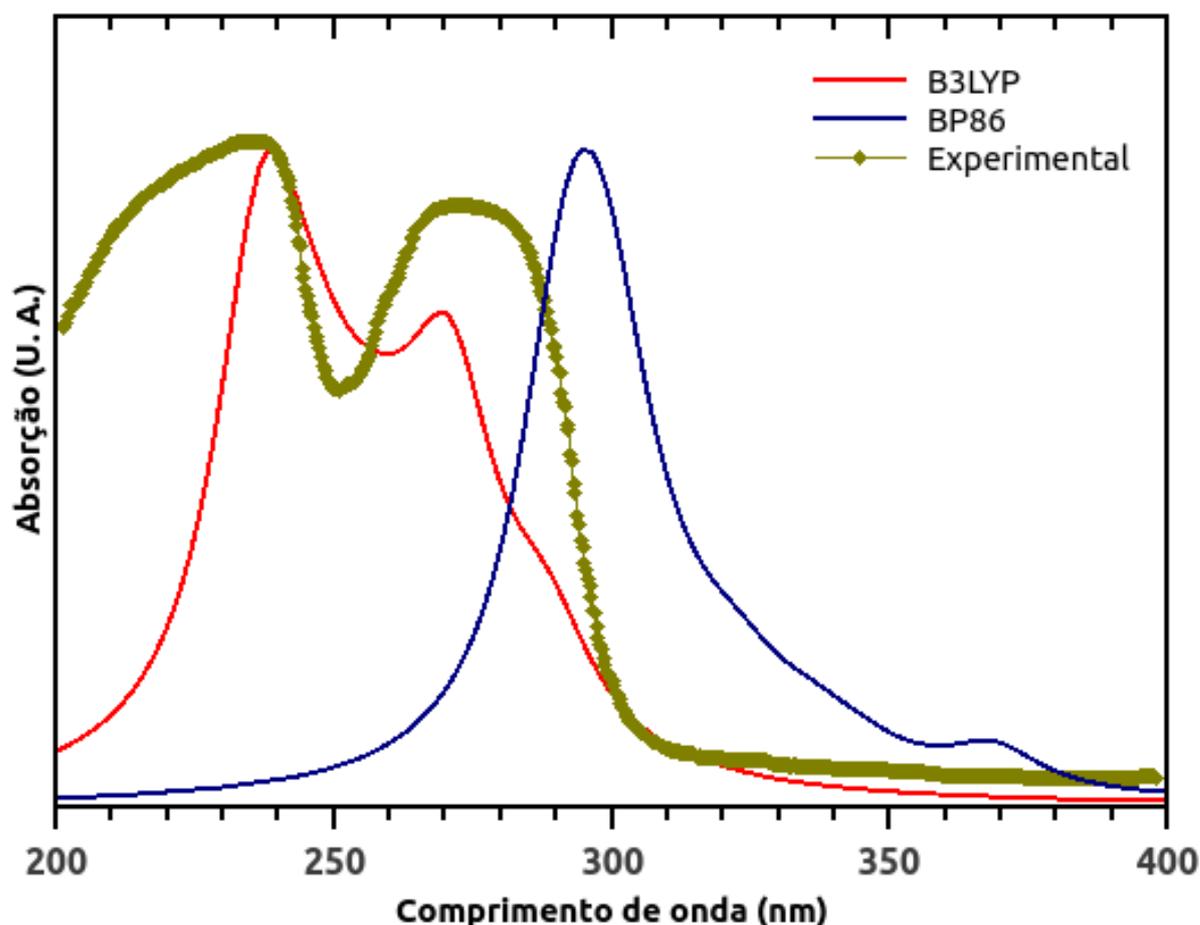
Fonte: Elaborado pelo autor através do software Avogadro (HANWELL et al., 2012)

### 3.3 Transições Eletrônicas e Espectro UV-Vis

As estruturas moleculares no estado fundamental calculadas para os dois funcionais foram empregadas para o cálculo das excitações eletrônicas e para a obtenção das energias de transição da molécula tiroxina na região ultravioleta-visível do espectro eletromagnético.

O espectro UV-vis medido usando espectroscopia de absorção em água destilada à temperatura de 300 K (AL-KAZZAZ; M.R., 2012) é mostrado na Figura 10. Na região de 200 a 400 *nm*, o espectro apresenta dois picos amplos principais em 238 *nm* e 280 *nm*. Os resultados para cada um dos modelos, B3LYP e BP86 são formados pela convolução de gaussianas com 10 *nm* de meia largura em relação às excitações individuais, mostrando uma baixa energia de excitação, em torno de 370 *nm*. O número de raízes usadas para produzir as curvas do espectro foram cuidadosamente testados a fim de obter curvas que estavam em melhor acordo com as curvas experimentais. O funcional B3LYP é o que melhor corresponde à curva experimental, com o formato do seu espectro convoluto correspondente à forma do espectro experimental em que a banda é ampla, apresentando duas bandas com máximos localizados em 239 *nm* e 270 *nm*. A curva obtida para o funcional BP86 está deslocada para comprimentos de onda mais longos, com a banda mais intensa surgindo em 305 *nm*. Ambos modelos teóricos mostram a mesma banda com um ombro em comprimentos de onda mais elevados. Essa discrepância nos resultados teóricos revela a sensibilidade de alguns funcionais nas descrições das excitações dos níveis eletrônicos. Na literatura, não foram encontrados resultados teóricos utilizando métodos semelhantes para esta molécula.

Figura 10: Gráfico experimental e convoluções para os funcionais B3LYP e BP86 dos espectros UV-Vis.



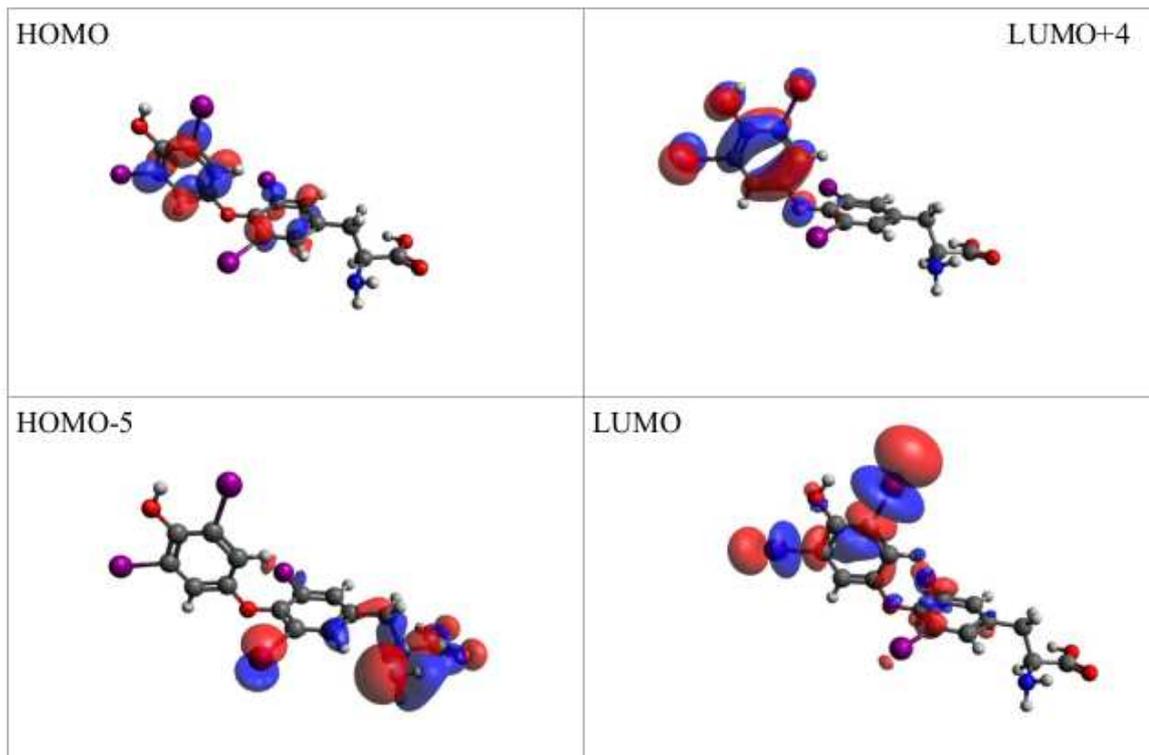
Fonte: Elaborado pelo autor

Em um trabalho recente, vários funcionais de correlação-troca populares foram usados para a previsão dos espectros UV-Vis e infravermelho-próximo, mais conhecido como *Near-Infrared* (NIR), de ftalocianinas (MARTYNOV et al., 2019) e concluíram que os funcionais híbridos são necessários para se descrever, da melhor maneira possível, o espectro UV-visível.

O caráter dos orbitais moleculares de Kohn-Sham envolvidos na maioria das transições intensas, mais especificamente, no primeiro pico em  $237\text{ nm}$ , correspondente à 29ª transição, é formado por uma parcela mais dominante (32%), caracterizada pela transição de HOMO-5 a LUMO, que está relacionada a transições envolvendo a cadeia e o grupo carbonila, apresentados na Figura 11; e as transições nos átomos de iodo do outro anel, como é possível verificar na imagem da Figura 11 onde também identificamos uma transferência de carga. Para o segundo pico em  $270\text{ nm}$ , a transição mais intensa é dominada por HOMO para LUMO + 4 (78%). Esta transição envolvendo orbitais do anel

do lado esquerdo, entre os átomos de iodo para o anel interno.

Figura 11: Orbitais moleculares de estados eletrônicos presentes nas transições relacionadas aos picos mais intensos



Fonte: Elaborado pelo autor através do software Orca (NEESE, 2012)

## 4 Conclusões e Perspectivas Futuras

Apresentamos os resultados de propriedades vibracionais e eletrônicas para a molécula de tiroxina usando os funcionais B3LYP e BP86 relativos ao método DFT com conjuntos de bases adequadas para o tratamento tanto dos átomos mais comuns no estudo de moléculas quanto dos átomos de iodo caracterizado pelo grande número de elétrons em sua estrutura de valência e seu alto valor mássico. A estrutura de energias mínimas calculados por ambos os métodos são próximos e estão em acordo com os valores experimentais anteriores.

Os modos vibracionais e os espectros convolutos para ambas as técnicas de infravermelho e Raman produziram resultados semelhantes aos resultados experimentais, o que indica que a função BP86 teve sucesso em descrever a energia mínima da estrutura para tiroxina.

As excitações eletrônicas e o espectro UV-Vis indicaram que o funcional B3LYP apresenta melhores resultados de maneira significativa, com dois picos observados semelhantes aos picos identificados nos gráficos experimentais. Estes resultados, para o espectro UV-vis, são os primeiros para a molécula de tiroxina calculados sob o modelo DFT e a análise das transições entre os níveis eletrônicos, em particular, nos estados de transferência de carga, é um indicativo de que o conhecimento das propriedades eletrônicas do sistema podem melhorar o desenvolvimento de sensores para diagnósticos envolvendo hormônios tireoidianos em plataformas construídas com materiais modificados como o grafeno.

Nosso trabalho é a porta de entrada para estudos de simulação e espectroscopia para a molécula de tiroxina, tendo em vista a escassez de pesquisas que analisem as propriedades dos seus diversos isômeros e suas propriedades espectroscópicas. Pretendemos ampliar as análises das diferentes conformações que obtivemos ao longo do estudo, assim como observar os diferentes efeitos que ocorrem ao utilizar funcionais menos utilizados para estudar biomoléculas, como o BP86. Além disso, produzir, com mais detalhes, trabalhos onde descreve-se os níveis eletrônicos da molécula sob efeito de espectroscopia no UV-Vis, pois existem poucos estudos na literatura que investiguem o comportamento da molécula para esta região do espectro devido à sensibilidade na seleção do funcional para o seu tratamento.

## Referências

- ALVAREZ, Rosa MS; FARIÁS, Ricardo N; HILDEBRANDT, Peter. Comparative vibrational analysis of thyronine hormones using infrared and Raman spectroscopy and density functional theory calculations. **Journal of Raman Spectroscopy**, Wiley Online Library, v. 35, n. 11, p. 947–955, 2004.
- BORAH, Mukunda Madhab; DEVI, Th Gomti. Vibrational studies of thyroxine hormone: Comparative study with quantum chemical calculations. **Journal of Molecular Structure**, Elsevier, v. 1148, p. 293–313, 2017.
- CAMERMAN, Arthur; CAMERMAN, N. Thyroid hormone stereochemistry. I. The molecular structures of 3, 5, 3'-triiodo-l-thyronine (T3) and l-thyroxine (T4). **Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, International Union of Crystallography, v. 30, n. 7, p. 1832–1840, 1974.
- HANWELL, Marcus D et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of cheminformatics**, BioMed Central, v. 4, n. 1, p. 1–17, 2012.
- HOHENBERG, Pierre; KOHN, Walter. Inhomogeneous electron gas. **Physical review**, APS, v. 136, 3B, b864, 1964.
- AL-KAZZAZ, Fatin Fadhel; M.R., Dhalia. Biophysical Study on Thyroxine (T4) and its crude receptors in thyroid tissues. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 2, p. 673–685, 2012.
- KESHARWANI, Manoj K; BRAUER, Brina; MARTIN, Jan ML. Frequency and zero-point vibrational energy scale factors for double-hybrid density functionals (and other selected methods): can anharmonic force fields be avoided? **The Journal of Physical Chemistry A**, ACS Publications, v. 119, n. 9, p. 1701–1714, 2015.
- MARTYNOV, Alexander G et al. Methodological survey of simplified TD-DFT methods for fast and accurate interpretation of UV–Vis–NIR spectra of phthalocyanines. **ACS omega**, ACS Publications, v. 4, n. 4, p. 7265–7284, 2019.
- NEESE, Frank. The ORCA program system. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, Wiley Online Library, v. 2, n. 1, p. 73–78, 2012.
- PRASAD, Bhim Bali et al. Layer-by-layer assembled molecularly imprinted polymer modified silver electrode for enantioselective detection of d-and l-thyroxine. **Analytica chimica acta**, Elsevier, v. 681, n. 1-2, p. 16–26, 2010.
- RAPPÉ, Anthony K et al. UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. **Journal of the American chemical society**, ACS Publications, v. 114, n. 25, p. 10024–10035, 1992.

RIZZON, Ricardo VK et al. Thyroxine: A Theoretical Study of the Vibrational and Electronic Properties. **Quarks: Brazilian Electronic Journal of Physics, Chemistry and Materials Science**, v. 3, n. 1, p. 31–40, 2020.

SALA, Oswaldo. I2: uma molécula didática. **Química nova**, SciELO Brasil, v. 31, p. 914–920, 2008.

SANTINI, Ferruccio; PINCHERA, Aldo. Causes and laboratory investigation of hypothyroidism. In: OXFORD Textbook of Endocrinology and Diabetes (2 edn). Oxford: Oxford University Press, 2011. P. 530–610.

SEGATTO, MS. **Development of the functionalized graphite platform with poly (4-hydroxyphenylacetic acid) on reduced graphene oxide - gold nanoparticles for the detection of the hormone triiodothyronine**. [S. l.: s. n.], 2017.

SZABO, Attila; OSTLUND, Neil S. **Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory**. [S. l.]: Courier Corporation, 2012.

TAYLOR, Peter N et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nature Reviews Endocrinology**, Nature Publishing Group, v. 14, n. 5, p. 301–316, 2018.

TRZESNIAK, Daniel Rodrigo Ferreira. **Modelagem quântica de inibidores enzimáticos**. [S. l.: s. n.], 2002.

VIANNA, José David M. **Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos: simulação computacional**. [S. l.]: Livraria da Física, 2004.