

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

INSTITUTO DE FÍSICA

TESE DE DOUTORADO

**Estudo Dinâmico, Eletrônico e Cinético dos
Complexos Curcumina-Metanol e Teobromina-Água**

Por

Lauriane Gomes Santin

2018

TESE DE DOUTORADO

**Estudo Dinâmico, Eletrônico e Cinético dos
Complexos Curcumina-Metanol e Teobromina-Água**

Por

Lauriane Gomes Santin

Orientador

Prof. Dr. Ricardo Gargano

**Estudo Dinâmico, Eletrônico e Cinético dos Complexos
Curcumina-Metanol e Teobromina-Água**

Por

Lauriane Gomes Santin

Tese apresentada ao Instituto de Física da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutora em Física.

Aprovada por:

Prof. Dr. Ricardo Gargano

(Orientador) IF – UnB

Prof. Dr. Luiz Antônio Ribeiro Júnior

IF – UnB

Dra. Mônica de Abreu Silva

ICB – UnB

Dra. Marilene Silva Oliveira

UEG

Brasília, 28 de março de 2018,

Prof. Dr. Geraldo Magela e Silva

Coordenador de Pós Graduação

Instituto de Física

Universidade de Brasília

Carinhosamente dedico estas páginas – e
tudo que a elaboração delas significa - aos
meus pais, ao meu irmão, e ao meu
esposo!

Agradecimentos

Primeiramente à Deus, por me permitir chegar até aqui.

Aos meus pais, Laurindo e Natércia Santin, e ao meu irmão, Lauriney Gomes Santin, pelo apoio constante e pelo incentivo que me dedicaram desde o início da minha vida acadêmica. Sem as palavras e as ações de apoio deles eu, certamente, não teria tido motivação nem condições de concluir os meus projetos.

Ao meu esposo, Solemar Oliveira, que, desde o início do nosso namoro, me incentivou e me apoiou durante as tantas dificuldades que passei. Pelo carinho que ele me dedicou mesmo nas situações em que eu talvez nem merecesse. E pela constante disponibilidade para ajudar.

Aos meus amigos de mestrado e de graduação, Nádia, Eduardo, Flaviane e Jeane, que me ouviram e me incentivaram em muitos momentos.

Aos queridos amigos conquistados durante a minha passagem pela UnB, Mônica, Andrielle, Tatiane, Thiago e todos os outros que não citei, mas que tive a oportunidade de conhecer que foram tão importantes ao longo dessa caminhada.

E ao meu Orientador, Prof. Dr. Ricardo Gargano, que, além de todo apoio, incentivo e ensinamentos, se tornou um grande e bom amigo. A ele todo o meu respeito e admiração.

“Bendita seja a clareza das palavras também quando ficamos no escuro da incompreensão, tateando as paredes deste cômodo pouco ventilado à procura de um interruptor qualquer que acenda o nosso entendimento.”

Ana Jácomo

Resumo

O estudo de moléculas biologicamente ativas é de particular importância em química, medicina, farmacologia e biologia molecular. Nesse trabalho são abordadas duas moléculas orgânicas que apresentam várias propriedades medicinais e são encontradas em alimentos muito consumidos pela população mundial. A primeira delas é a teobromina e a mesma é encontrada principalmente no chocolate, no chá verde e no café. A segunda é a curcumina que é o principal constituinte ativo do açafrão. Na primeira etapa desse trabalho realizamos um estudo de estrutura eletrônica da teobromina isolada e em solução aquosa para observarmos a influência da adição de moléculas de água nas propriedades eletrônicas e geométricas desse composto. Fizemos um estudo de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello da teobromina isolada e outro da hidratação dessa molécula. Nosso foco foi determinar as principais interações da teobromina com o solvente. Isso foi feito utilizando a função de distribuição radial de pares para investigar o efeito do número de moléculas de água na primeira camada de solvatação da teobromina e assim descrever melhor as propriedades dessa solução. O tempo médio de residência e análise das ligações de hidrogênio também foram abordadas. A análise do efeito solvente sobre o tautomerismo enol-enol da curcumina pode orientar a racionalização de sistemas de interesse químico e biológico. Embora o fenômeno seja amplamente estudado, a natureza do rearranjo de prótons envolvendo a solvatação explícita continua sendo uma questão importante. Neste estudo, descrevemos o fenômeno por meio de uma abordagem *ab initio* da curcumina isolada e em solução de metanol. O mecanismo envolvido no rearranjo de prótons foi investigado por dinâmica molecular de Car-Parrinello e pelo método estático M062X / DFT. O perfil de energia livre e a superfície de energia potencial no ambiente de metanol foram exploradas e comparados com a fase gasosa – curcumina isolada. O perfil de energia potencial em metanol mostra a distribuição assimétrica de prótons nas formas enol de curcumina e um comportamento simétrico foi observado na fase gasosa. A constante de velocidade da transferência intramolecular de prótons, determinada via Teoria do Estado de

Transição, indicou que o efeito de tunelamento desempenha um papel importante quando a molécula de curcumina está sob a influência do metanol. Estes resultados sugerem um critério para caracterizar a simetria do perfil de energia potencial para a transferência intramolecular de prótons.

Abstract

The study of biologically active compounds is particularly important in chemistry, medicine, pharmacology and molecular biology. In this study, we discuss two organic molecules that have several medicinal properties and are found in foods that are widely consumed by the world population. The first of them is theobromine and the same is found mainly in chocolate, green tea and coffee. The second is curcumin which is the main active constituent of saffron. In the first stage of this work we performed a study of the electronic structure of the theobromine isolated and in aqueous solution with intent to observe the influence of the addition of water molecules on the electronic and geometric properties of this compound. The residence time and the analysis of hydrogen bonds were also addressed. The analysis of the solvent effect on curcumin enol-enol tautomerism can guide the rationalization of systems of chemical and biological interest. Although the phenomenon is widely studied, the nature of proton rearrangement involving explicit solvation remains an important issue. In this study, we describe the phenomenon by means of an *ab initio* approach of curcumin isolated and in methanol solution. The mechanism involved in the rearrangement of protons was investigated by Car-Parrinello molecular dynamics and by the static method M062X / DFT. The free energy profile and the potential energy surface in the methanol environment were explored and compared with the gas phase – curcumin isolated. The potential energy profile in methanol shows the proton asymmetric distribution in the curcumin enol form and a symmetric behavior is observed in gas phase. Thermal rate constants of the intramolecular proton transfer, determined through the TST method, indicated that the tunneling effect plays an important role when the curcumin molecule is under the influence of methanol. These results suggest a criterion to characterize the symmetry of potential energy profile for the intramolecular proton transfer.

Lista de Figuras

Figura 1 - Árvore, fruto e sementes do cacau.	2
Figura 2 - Concentração de teobromina, cafeína e teofilina em diferentes variedades de cacau.	2
Figura 3 - Estrutura molecular da a) xantina, b) cafeína, c) teofilina e d) teobromina.	3
Figura 4 - Correlação entre o consumo de chocolate por ano, por pessoa e o número de premiados com o Nobel por cada 10 milhões de pessoas.	5
Figura 5 - Estrutura Química da teobromina ($C_7H_8N_4O_2$).	6
Figura 6 – Açafraão raiz e em pó.	8
Figura 7 – Estrutura química da curcumina enólica.	9
Figura 8 - Representação das coordenadas de um sistema molecular poliatômico. Os índices A e B indicam os núcleos, i e j se referem aos elétrons, $R_{AB}= R_A - R_B $ é a distância internuclear de A até B, $r_{iA}= r_i - R_A $ é a distância entre o elétron i e o núcleo A e $r_{ij}= r_i - r_j $ é a distância entre os elétrons i e j.	14
Figura 9 - Molécula de ozônio passando por um estado de transição e convergindo em um isômero, chamado de isoozone.	35
Figura 10 - Representação da SEP para a reação ozônio/isoozone em representação tri e bi-dimensional, respectivamente. O gráfico bi-dimensional representa o caminho de mínima energia e a estrutura de transição se encontra no ponto máximo de energia dessa representação. Os dois mínimos correspondem ao reagente e ao produto, respectivamente.	36
Figura 11 – O ponto de sela, ou estado de transição, é um máximo em relação ao caminho de reação, mas é um mínimo em relação aos outros pontos da superfície.	37
Figura 12 – Representação de um caminho de mínima energia de um processo colisional reativo.	39
Figura 13 – Numeração correspondente à a) teobromina isolada e b) teobromina solvatada.	47

Figura 14 – a) Energias dos orbitais moleculares de fronteira obtidas via cálculo com funcional B3LYP. b) Energias dos orbitais moleculares de fronteira obtidas via cálculo com funcional M06L.	50
Figura 15 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 0 - teobromina isolada.	52
Figura 16 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 1 - teobromina com uma molécula de água.	52
Figura 17 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 2 - teobromina com duas moléculas de água.	52
Figura 18 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 3 - teobromina com três moléculas de água.	53
Figura 19 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 4 - teobromina com quatro moléculas de água.	53
Figura 20 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 5 - teobromina com cinco moléculas de água.	53
Figura 21 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 6 - teobromina com seis moléculas de água.	53
Figura 22 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 7 - teobromina com sete moléculas de água.	54
Figura 23 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 0 - teobromina isolada.	54
Figura 24 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 1 - teobromina com uma molécula de água.	54
Figura 25 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 2 - teobromina com duas moléculas de água.	55
Figura 26 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 3 - teobromina com três moléculas de água.	55
Figura 27 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 4 - teobromina com quatro moléculas de água.	55
Figura 28 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 5 - teobromina com cinco moléculas de água.	55

Figura 29 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 6 - teobromina com seis moléculas de água.....	56
Figura 30 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 7 - teobromina com sete moléculas de água.	56
Figura 31 – Energias cinéticas eletrônica e iônica em função do tempo de simulação para a) o sistema teobromina-isolada e para b) o sistema teobromina-água.	60
Figura 32 – Energias Física, Conservada e Potencial (KS) em função do tempo de simulação para a) o sistema teobromina-isolada e para b) o sistema Teobromina-água.	61
Figura 33 – Representação gráfica dos valores médios dos comprimentos de ligação do sistema Teobromina-isolada obtidos via B3LYP, M06l e DMCP, bem como os valores experimentais dos comprimentos de ligação da Teobromina.....	65
Figura 34 – Representação gráfica dos valores médios dos ângulos de ligação do sistema Teobromina-isolada obtidos via B3LYP, M06l e DMCP, bem como os valores experimentais dos ângulos de ligação da Teobromina.	67
Figura 35 – FDRP para o átomo H87 com os todos os oxigênios da teobromina (curva em vermelho) e FDRP para o átomo H87 com os todos os hidrogênios da teobromina (curva em azul).....	69
Figura 36 – TMR para o átomo H87 com todos os oxigênios da água ($1,3 \leq r \leq 2,6 \text{ \AA}$).	70
Figura 37 – Distâncias de ligação entre o átomo H87 da teobromina e o átomo O1 do solvente. O gráfico interno é a função de distribuição de distâncias entre os átomos H87 e O1.....	71
Figura 38 – Ângulos de ligação entre os átomos N – H87 – O1. O gráfico interno é a função de distribuição para os ângulos envolvidos nessa interação.	72
Figura 39 – FDRP para o átomo O8 com os todos os hidrogênios da teobromina (curva em azul) e FDRP para o átomo O8 com os todos os oxigênios da teobromina (curva em vermelho).	73
Figura 40 – TMR para o átomo O8 com todos os hidrogênios da água ($1,4 \leq r \leq 2,5 \text{ \AA}$).	74
Figura 41 – Distâncias de ligação entre os átomos O8 – H2. O gráfico interno é a função de distribuição para as distâncias consideradas.....	75

Figura 42 – Ângulos de ligação entre os átomos C – O8 – H2. O gráfico interno é a função de distribuição para os ângulos envolvidos nessa interação.	76
Figura 43 – FDRP para o átomo O9 com os todos os hidrogênios da teobromina (curva em azul) e FDRP para o átomo O9 com os todos os oxigênios da teobromina (curva em vermelho).	77
Figura 44 – TMR para o átomo O9 com todos os hidrogênios da água ($1,3 \leq r \leq 2,6$ Å).	78
Figura 45 – a) Distâncias de ligação entre o átomo O9 da teobromina e o átomo H3 da molécula de água. O gráfico interno é a função de distribuição correspondente. b) Distâncias de ligação entre o átomo O9 da teobromina e o átomo H4 da molécula de água. O gráfico interno é a função de distribuição de distâncias.	79
Figura 46 – a) Ângulos de ligação entre o átomo O9 da teobromina e o átomo H3 da molécula de água. O gráfico interno é a função de distribuição correspondente. b) Ângulos de ligação entre o átomo O9 da teobromina e o átomo H4 da molécula de água. O gráfico interno é a função de distribuição para os ângulos envolvidos nessa interação.	80
Figura 47 – FDRP para o átomo N234 com os todos os hidrogênios da teobromina (curva em azul) e FDRP para o átomo O9 com os todos os oxigênios da teobromina (curva em vermelho).	81
Figura 48 – TMR para o átomo N234 com todos os hidrogênios da água ($1,3 \leq r \leq 2,7$ Å).	82
Figura 49 – Distâncias de ligação entre os átomos N234 e o H5. O gráfico interno é a função de distribuição para as distâncias consideradas.	83
Figura 50 – Ângulos de ligação entre os átomos C – N234 – H5. O gráfico interno é a função de distribuição para os ângulos envolvidos nessa interação.	84
Figura 51 - Numeração utilizada nas discussões acerca da ressonância protônica. A caixa azul destaca a região da transferência de próton intramolecular, onde percebemos a formação de um pseudo anel. A caixa em vermelho destaca a ancoragem do metanol na molécula de curcumina.	88
Figura 52- Evolução temporal das distâncias interatômicas do pseudo anel para a) a curcumina isolada e para b) a curcumina em metanol. Coordenada de reação, Δr , para a) a curcumina isolada e para b) a curcumina em metanol.	91

Figura 53– Perfil de energia potencial calculado via DMCP para a a) curcumina isolada e para a b) curcumina em metanol. Perfil de energia potencial calculado via DFT para a c) curcumina isolada e para a d) curcumina em metanol.....	93
Figura 54 – Plote de Arrhenius ($\ln k$ em função da temperatura recíproca) da transferência de próton intramolecular convencional (TST) e com as correções de tunelamento de Wigner, Bell 1958, d-TST, Bell 1935 e Bell1958-2T para a a) curcumina isolada e para a b) curcumina em metanol. A linha roxa tracejada é a temperatura crítica. A temperatura varia de 4000 à 200 K.	94

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Funções de partição para os graus de liberdade molecular	35
Tabela 2 – Descrição dos sistemas moleculares analisados no estudo de EE	41
Tabela 3 – Os respectivos MPE para os sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, gerados com a utilização do funcional B3LYP e do funcional M06L.....	43
Tabela 4 – Valores das energias dos orbitais moleculares e GAP's, em Hartree, para os sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, gerados com a utilização do funcional B3LYP e do funcional M06L	46
Tabela 5 – Classificação segundo à simetria dos orbitais moleculares dos sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, gerados com a utilização do funcional B3LYP e do funcional M06L.....	51
Tabela 6 – Valores médios dos comprimentos de ligação do sistema teobromina-isolada, bem como os valores máximos e mínimos assumidos durante a DMCP e o desvio padrão de todos os valores assumidos durante a simulação computacional	55
Tabela 7 – Valores médios dos ângulos de ligação do sistema teobromina-isolada, bem como os valores máximos e mínimos assumidos durante a DMCP e o desvio padrão de todos os valores assumidos durante a simulação computacional	56
Tabela 8 – Valores médios dos comprimentos de ligação do sistema teobromina-isolada obtidos via B3LYP, M06l e DMCP, bem como os valores experimentais dos comprimentos de ligação da teobromina, e o erro relativo de todos os valores considerados	57
Tabela 9 – Valores médios dos ângulos de ligação do sistema teobromina-isolada obtidos via B3LYP, M06l e DMCP, bem como os valores experimentais dos ângulos da teobromina, e o módulo do erro relativo de todos os valores considerados.....	59
Tabela 10 – Valores médios das distâncias das ligações de hidrogênio obtidas via cálculo de estrutura eletrônica e DMCP	77
Tabela 11 – Valores médios dos ângulos das ligações de hidrogênio obtidas via cálculo de estrutura eletrônica e DMCP.	78

Tabela 12 – Critérios de caracterização da simetria do perfil de energia potencial das transferências de próton intramoleculares	87
--	----

Lista de Abreviaturas e Siglas

- DNA – *deoxyribonucleic acid* (Ácido desoxirribonucleico)
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SNP – Sistema Nervoso Periférico
- HF – Hartree-Fock
- CP – Car-Parrinello
- FDRP – Função de Distribuição Radial de Pares
- TMR – Tempo Médio de Residência
- ABO – Aproximação de Born-Oppenheimer
- SEP – Superfície de Energia Potencial
- SCF – *Self Consistent Field* (Campo Auto-Consistente)
- DFT – *Density Functional Theory* (Teoria do funcional da Densidade)
- DME – Dinâmica Molecular de Ehrenfest
- DMBO – Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer
- DMCP – Dinâmica Molecular de Car-Parrinello
- ECFE – Energia Cinética Fictícia dos Elétrons
- ECI – Energia Cinética Iônica
- TST – *Transition State Theory* (Teoria das Estruturas de Transição)
- TS – *Transition State* (Estrutura de Transição)
- ZPE – *Zero-Point Energy* (Energia de Ponto-Zero)
- EE – Estrutura Eletrônica
- MPE – Mapa de Potencial Eletrostático
- HOMO – *highest occupied molecular orbital* (Mais alto orbital molecular ocupado)
- LUMO – *lowest unoccupied molecular orbital* (Mais baixo orbital molecular não ocupado)
- KS – Kohn-Sham
- AMPc – 3'5'-adenosina-Monofosfato-Cíclico
- IUPAC – *International Union of Pure and Applied Chemistry* (União internacional de Química Pura e Aplicada)
- HIV – *Human Immunodeficiency Virus* – Vírus da Imunodeficiência Humana

Sumário

Agradecimentos.....	v
Epígrafe.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xvii
Sumário.....	xviii
Capítulo 1 – Introdução.....	1
1.1 Teobromina.....	1
1.2 Curcumina.....	7
Capítulo 2 – Metodologias.....	13
2.1 O Problema Molecular.....	13
2.1.1 Aproximação de Born-Oppenheimer.....	13
2.1.2 Teoria de Hartree.....	16
2.1.3 Teoria de Hartree-Fock.....	18
2.1.4 Teoria do Funcional da Densidade.....	22
2.2 Dinâmica Molecular de Car-Parrinello.....	27
2.2.1 Lagrangeana de Car-Parrinello.....	30
2.2.2 Equações de Movimento.....	31
2.2.3 Controle da Adiabaticidade.....	33
2.3 Teoria do Estado de Transição.....	34
2.3.1 Superfície de Energia Potencial.....	35
2.3.2 Cálculo da Taxa de Reação.....	38
2.3.3 Formulação de Arrhenius.....	41
2.3.3 Correções de Tunelamento.....	43
Capítulo 3 – Resultados.....	45
3.1 Teobromina.....	45
3.1.1 Estrutura Eletrônica.....	46
3.1.1.1 Mapas de potencial eletrostático.....	47
3.1.1.2 Orbitais moleculares de fronteira.....	49
3.1.2 Dinâmica Molecular de Car-Parrinello.....	58
3.1.2.1 Energias.....	59

3.1.2.2. Geometrias	61
3.1.2.3. Interações intermoleculares	67
3.1.2.3.1 Análise das interações intermoleculares do sítio H87.....	68
3.1.2.3.2 Análise das interações intermoleculares do sítio O8.....	73
3.1.2.3.3 Análise das interações intermoleculares do sítio O9.....	77
3.1.2.3.3 Análise das interações intermoleculares do sítio N234.....	81
3.1.2.4 Comparação entre os Valores Médios das Distâncias e Ângulos das Ligações de Hidrogênio Obtidas via Cálculo de EE e DMCP.....	85
3.2 Curcumina	87
3.2.1 Procedimentos Computacionais.....	88
3.2.1.1 Procedimentos para a DMCP.....	88
3.2.1.2 Procedimentos para o Cálculo de EE.....	89
3.2.1.3 Procedimentos para o Cálculo da Taxa de Reação.....	90
3.2.2 Parâmetros Geométricos da Ressonância Protônica Assistida	90
3.2.2 Perfil de Energia Potencial e Efeitos de Tunelamento Quântico	92
4 - Conclusões.....	97
5 – Perspectivas futuras	99
Bibliografia.....	100
Apêndice A.....	115

Capítulo 1 – Introdução

1.1 Teobromina

O chocolate, bebida tão apreciada desde o império Maia e levada para Europa anos depois pelos colonizadores da América é ainda muito utilizada nas civilizações modernas. Esta bebida, feita da semente do cacau (*Theobroma Cacao*), teve sua origem na América Central e já era consumida há 600 anos AC pelos povos maias (HURST et al., 2002). O nome “*Theobroma*” vem do latim e significa alimento dos deuses. O cacau foi inicialmente cultivado nas regiões tropicais da América Central e do Sul. A bebida feita da semente dessa árvore era consumida pela elite das civilizações pré-colombianas, que a tomavam como uma bebida fria e amarga. Com a vinda dos colonizadores europeus, a bebida se popularizou entre a nobreza europeia, onde passou a ser consumida também com açúcar, leite e na forma de barras. As sementes de cacau eram tão populares que chegaram a ser o dinheiro¹ na antiga Mesoamérica². Como muitas pessoas já sonharam, eles tinham o privilégio de dizer: “aqui o dinheiro cresce em árvores” (COE, S. D. AND COE, M, 1996; WILEY, 2008).

O cacau é cultivado no Brasil principalmente no estado da Bahia. Na Figura 1 podemos ver a árvore, o fruto e as sementes do cacau.

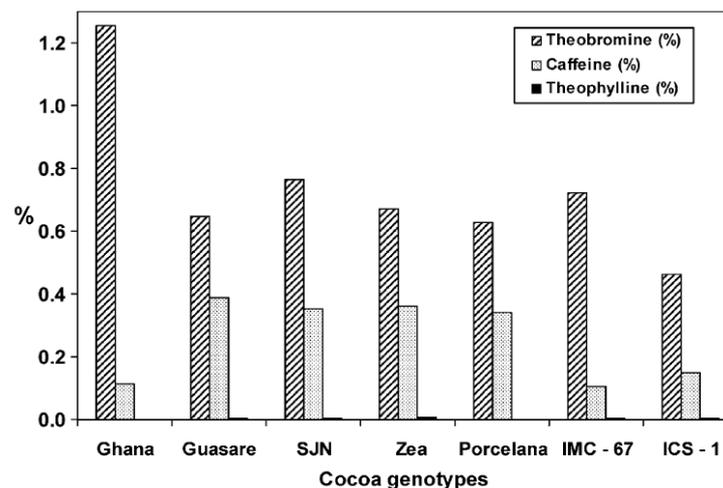
¹ Em função disso, na linguagem popular, adquiriu-se o hábito de chamar o dinheiro de “cacau”.

² Entende-se por Mesoamérica a região que abrigou as civilizações indígenas dos maias, dos astecas e de seus antecessores, que é basicamente o centro e o sul do México e a América Central.



Fonte: Portal Arapiraca e Zotter Chocolates.
 Figura 1 - Árvore, fruto e sementes do cacau.

A teobromina é a principal metilxantina presente no cacau. Em menores proporções podemos encontrar cafeína e teofilina, como foi mostrado por Brunetto (BRUNETTO et al., 2007) e pode ser visto na Figura 2. O estudo foi feito com sete variedades de cacau por cromatografia líquida de alta performance. As metilxantinas são derivados metílicos das xantinas e os três tipos mais comuns são a teobromina, a cafeína e a teofilina.



Fonte: BRUNETTO, M. R. *et al*, 2007.

Figura 2 - Concentração de teobromina, cafeína e teofilina em diferentes variedades de cacau.

As metilxantinas são pseudoalcaloides. Os alcaloides são substâncias formadas basicamente por carbono, oxigênio, nitrogênio e hidrogênio. As metilxantinas são formadas pelas mesmas espécies atômicas, mas são chamadas de pseudoalcaloides porque, na verdade, pertencem à classe das xantinas. Metilxantinas são derivados metílicos das xantinas, ou seja, observamos em cada uma delas uma variação nos locais onde os grupos metila (CH_3) estão localizados. Essas variações afetam o efeito biológico de cada composto. Na figura 3 podemos ver uma xantina e seus derivados metílicos mais conhecidos, a cafeína, a teofilina e a teobromina.

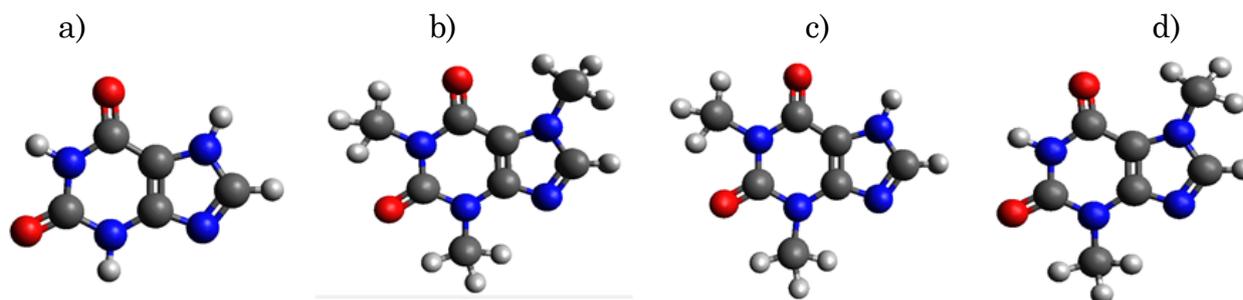


Figura 3 - Estrutura molecular da a) xantina, b) cafeína, c) teofilina e d) teobromina. As cores branca, cinza, azul e vermelha são usadas para representar os átomos de hidrogênio, carbono, nitrogênio e oxigênio, respectivamente.

As metilxantinas são purinas, que, por sua vez, são bases nitrogenadas muito comuns na natureza e encontradas em vários tecidos do corpo humano. As purinas são compostas por dois anéis principais: anel pirimidínico e anel imidazólico. Assim como as metilxantinas, a adenina e a guanina são purinas notáveis: elas se ligam às pirimidinas formando o DNA³ (do inglês *deoxyribonucleic acid*). Estudos que avaliam a afinidade de ligação das metilxantinas com DNA, mostram que as metilxantinas, principalmente a teobromina e a teofilina possuem uma capacidade de se ligarem ao DNA e portanto podem ser agentes envolvidos no desenvolvimento de processos de entrega específica de fármacos (JOHNSON et al., 2012).

A teobromina é um dos principais metabólitos da cafeína (HUQ, 2006) e também pode ser encontrada naturalmente, em maiores proporções, na noz-de-cola, uma semente que é encontrada na África Ocidental, e no chá verde (GUNASEKARAN; SANKARI; PONNUSAMY, 2005). Da mesma forma que acontece nas sementes de cacau, como vimos na Figura 2, normalmente essas metilxantinas são encontradas juntas na natureza, o que difere é a quantidade em que elas se apresentam. Outro exemplo é o café onde a cafeína é predominante, mas também são encontradas teobromina e teofilina em menores quantidades.

Inúmeros benefícios para saúde humana relacionados à teobromina são relatados na literatura. Em estudos desenvolvidos na Universidade Kanazawa, no Japão, pesquisadores mostraram que a teobromina tem atividade antitumoral e pode ser muito eficiente na prevenção do aparecimento de glioblastomas, tipo mais comum de tumor cerebral maligno, por possuir as propriedades de inibir a proliferação celular e induzir a apoptose. Ela aumenta os níveis de 3'5'-Adenosina-Monofosfato-Cíclico

³ Em português é o Ácido desoxirribonucleico.

(AMPC) intracelular, inibe a enzima fosfodiesterase 4 e inibe o crescimento do glioblastoma. Eles também mostraram que a teobromina inibe algumas vias de sinalização em células de glioblastoma humano e concluíram que dietas que contenham alimentos derivados da semente do cacau podem ser extremamente eficazes, principalmente, na prevenção desse tipo de câncer (SUGIMOTO et al., 2014).

A teobromina também possui efeito antitussígeno, diurético (USMANI et al., 2005), vasodilatador, reduz a pressão arterial, diminui o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (VAN DEN BOGAARD et al., 2010), inibe a cristalização do ácido úrico (GRASES; RODRIGUEZ; COSTA-BAUZA, 2014), é antioxidante, pró-oxidante e quimiopreventiva (AZAM et al., 2003).

O consumo de chocolate é frequentemente relacionado com sintomas de felicidade e melhoras no humor. Embora não seja possível confirmar (afirmar com propriedade) essas hipóteses, cientistas propuseram que a teobromina ou a combinação peculiar de teobromina e cafeína são os responsáveis pelo apelo ao chocolate (SMIT; GAFFAN; ROGERS, 2004). Diferente da cafeína, que atua no Sistema Nervoso Central (SNC)⁴ que, dentre outros sintomas, aumenta a atenção e a pressão sanguínea, a teobromina atua principalmente no Sistema Nervoso Periférico (SNP)⁵ aumentando a tensão, a atividade motora e diminuindo a pressão sanguínea (MITCHELL et al., 2011).

Baggott *et al.* (BAGGOTT et al., 2013) realizaram um estudo em que foram submetidos 80 voluntários adultos entre 18 e 35 anos a três doses diferente de teobromina (250, 500 e 1000 mg) e uma dose de cafeína (200 mg) e placebo em intervalos específicos. Nesse estudo eles concluíram que em taxas de ingestão normais (cerca de 250 mg) a teobromina pode contribuir para os efeitos positivos do chocolate, como o aumento da frequência cardíaca, sendo que a administração de maiores quantidades pode gerar efeitos negativos, como a diminuição da atenção e náuseas.

Apesar dos inúmeros benefícios que a teobromina pode trazer a partir do seu consumo, deve-se levar em consideração alguns relatos de toxicidade. O consumo

⁴ O SNC é o encéfalo e a medula espinhal, que tem a função de receber, analisar e repassar as informações, ou seja, é o local onde acontece a “tomada de decisões”. O crânio e a coluna vertebral são responsáveis por proteger os órgãos do SNC (CROSSMAN, 1997).

⁵O SNP é constituído por nervos e gânglios. É dada a este sistema a percepção dos estímulos externos e o processamento de informações sensoriais. Ele controla o funcionamento dos sistemas respiratório, cardiovascular, digestivo e urinário (CROSSMAN, 1997).

de teobromina apresenta baixa toxicidade em humanos, mas pode ser letal, a mamíferos como cães e gatos, provocando, entre outros efeitos, nervosismo, convulsões, vômito e alterações degenerativas (ALEXANDER et al., 2008). Estudos relacionam o consumo de cacau durante a infância e pré-natal com o risco de câncer testicular e hypospadias⁶. Discute-se a associação entre a ingestão do cacau e a prevalência de doenças reprodutivas masculinas (GIANNANDREA, 2009).

Em um artigo publicado em 2012 pelo *The New England Journal of Medicine*, foi divulgado um estudo curioso sobre a correlação entre a quantidade de chocolate consumida por ano por pessoa e a quantidade de laureados com o Nobel em diversos países. O curioso resultado mostra que os países que têm o maior número de contemplados com o prêmio Nobel também apresentam maior consumo dessa iguaria (kg/ano/pessoa), como pode ser visto na Figura 4 (MESSERLI, 2012).

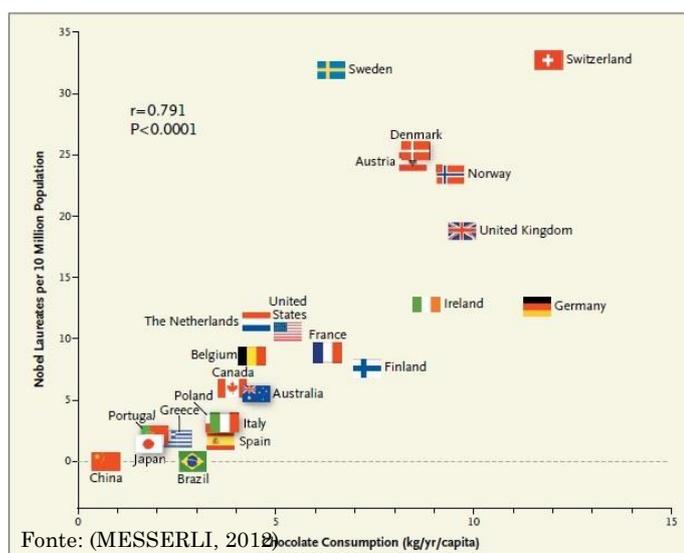


Figura 4 - Correlação entre o consumo de chocolate por ano, por pessoa e o número de premiados com o Nobel por cada 10 milhões de pessoas.

A fórmula molecular da teobromina é $C_7H_8N_4O_2$ e o nome no IUPAC (do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*) 3,7-dimetilxantina ou 3,7-diidro-3,7-dimetil-1H-purina-2,6-diona. Sua estrutura química pode ser vista na Figura 5. A teobromina foi isolada pela primeira vez pelo químico russo Alexandr

⁶ Condição masculina congênita em que a abertura da uretra se dá na parte inferior do pênis.

Abramovich Voskresenskii, considerado o “avô dos químicos russos”. Alexandr viveu entre 1809 e 1880. Ele isolou a teobromina das sementes do cacau em 1841 (STEINBERG, 1965).

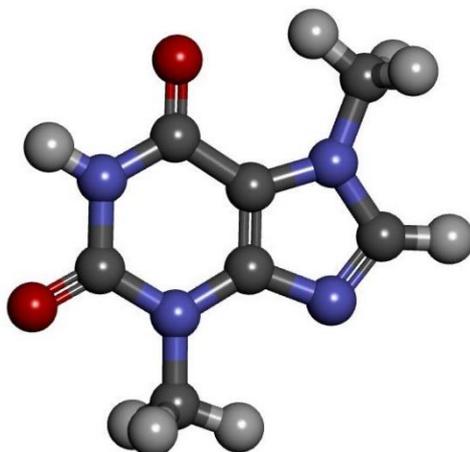


Figura 5 - Estrutura Química da teobromina (C₇H₈N₄O₂).

A análise experimental do espectro vibracional da cafeína, teofilina e teobromina foi feita via espectroscopia Raman e no Infravermelho (GUNASEKARAN; SANKARI; PONNUSAMY, 2005; RIBEIRO-CLARO; AMADO, 2005). Cálculos *ab initio* que reproduzem os espectros experimentais foram feitos com Hartree-Fock e Teoria do Funcional da Densidade, para as metilxantinas mais conhecidas (HUQ, 2006).

Tendo em vista que a teobromina é um dos principais constituintes ativos do chocolate e este é muito consumido pela população em geral, conhecer o processo de hidratação da teobromina é de fundamental importância para alicerçar estudos mais específicos sobre as consequências do consumo desse composto. Sabe-se que cerca de 70% dos organismos vivos é feita de água e que os primeiros organismos multicelulares surgiram em ambientes aquáticos, consequentemente conhecer o processo de hidratação de moléculas biologicamente ativas é também de fundamental importância para os campos da biologia molecular e da farmacologia. Devido ao fato de que as principais reações químicas que acontecem no interior das células são mediadas por moléculas de água, o comportamento dos compostos reconhecidos como potenciais fármacos deve ser bem descrito, primordialmente, em água. A presença de

água pode, por exemplo, aumentar ou diminuir a estabilidade de biomoléculas (LANG, E. W., 1986; WHITE, R. H. 1984). Diversos estudos foram feitos no sentido de investigar o comportamento de moléculas com significativa importância em processos químicos e biológicos em ambiente aquoso (DA SILVA et al., 2015; DAS; PAUL, 2015; RICCARDO et al., 2006; RIVARD et al., 2014; STARE et al., 2011; WERNET et al., 2012).

Com o objetivo de complementar os estudos sobre a teobromina fizemos: Um estudo de estrutura eletrônica comparativo entre alguns métodos (B3LYP, M06L) de cálculo com a base 6-31G(d,p) descrevendo a teobromina isolada e sistemas com moléculas de água; Um estudo de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP) com a teobromina no vácuo e outro em solução aquosa, a fim de investigar o efeito do número de moléculas de água na primeira camada de solvatação da teobromina e assim descrever melhor as propriedades dessa solução. Adicionalmente, fizemos um estudo cienciométrico para avaliar o interesse da comunidade científica no chocolate e na teobromina, avaliando indicadores como número de publicações, país de origem dos pesquisadores, número de citações, dentre outros. Mostramos como o interesse pelo chocolate e pela teobromina evoluiu nos últimos anos e quais os países possuem maior interesse nessas pesquisas, bem como a qualidade das publicações avaliadas. Informações mais detalhadas sobre este estudo encontram-se em uma publicação cuja referência poder ser vista no apêndice A.

1.2 Curcumina

Existem, desde o aparecimento da linguagem escrita, registros de que as sociedades humanas buscam nas plantas alternativas para o tratamento das enfermidades que assolam a população. O açafrão é citado nos tratados médicos há mais de 5 mil anos e é conhecido na medicina informal por ser eficiente no tratamento de diversas doenças (AGGARWAL et al., 2007; SHARMA; GESCHER; STEWARD,

2005). Essa planta é cultivada nas regiões tropicais da Ásia, na Índia, na China e em alguns outros países que apresentam clima tropical, inclusive o Brasil⁷. O açafrão é uma raiz amarela (Figura 6) que é utilizada principalmente como tempero, corante de alimentos e agente terapêutico.



Fonte: asplantasmedicinais.com

Figura 6 – Açafrão raiz e em pó.

A curcumina é o principal constituinte ativo do açafrão, planta que é usada pela população indiana e asiática há vários séculos, tanto como tempero quanto como na medicina informal, sem apresentar efeitos colaterais a curto ou longo prazo. A curcumina também é a responsável pela pigmentação amarela do açafrão. Desde o auge da Ayurveda⁸ os benefícios do açafrão são conhecidos e aplicados no tratamento de diversas enfermidades (AGGARWAL et al., 2007). Diante das evidências geradas pelo uso informal dessa raiz, muitos estudos foram desenvolvidos e o seu potencial biológico e terapêutico é muito explorado pela ciência moderna. Desde então uma vasta gama de atividades biológicas foram comprovadas e inúmeros artigos relatam as mais diversas aplicabilidades dessa molécula na medicina moderna (BASNET;

⁷ A região do cerrado apresenta solo e clima muito propícios ao cultivo dessa raiz e, em função disso, a região de Mara Rosa possui Indicação Geográfica, na modalidade indicação de procedência, para o açafrão cultivado. Esse selo confere valor intrínseco ao produto (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, [s.d.]).

⁸ Ciência da saúde e longevidade. Conhecimento médico desenvolvido na Índia há cerca de 7 mil anos.

SKALKO, 2011; ESATBEYOGLU et al., 2012; HATCHER et al., 2008; PANDEY; GUPTA; SRIVASTAVA, 2011; SALEM; ROHANI; GILLIES, 2014).

A curcumina foi descoberta em 1842 por Vogel e Pelletier que isolaram o corante amarelo a partir do rizoma do açafrão. No entanto, somente em 1910 Milobedzka e Lampe realizaram a síntese e a caracterização desse composto (GUPTA et al., 2012). Esta molécula apresenta um tautomerismo ceto-enólico e é encontrada na natureza nas duas formas. Neste trabalho utilizamos a forma enólica da curcumina, visto que ela apresenta maior estabilidade e que o equilíbrio enol-enol é de fundamental importância nas várias atividades medicinais atribuídas à curcumina. A fórmula molecular da curcumina [1,7-bis(hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] enólica é $C_{21}H_{20}O_6$ e seu peso molecular é 368,37 g/mol. Sua estrutura química pode ser vista na figura 7.

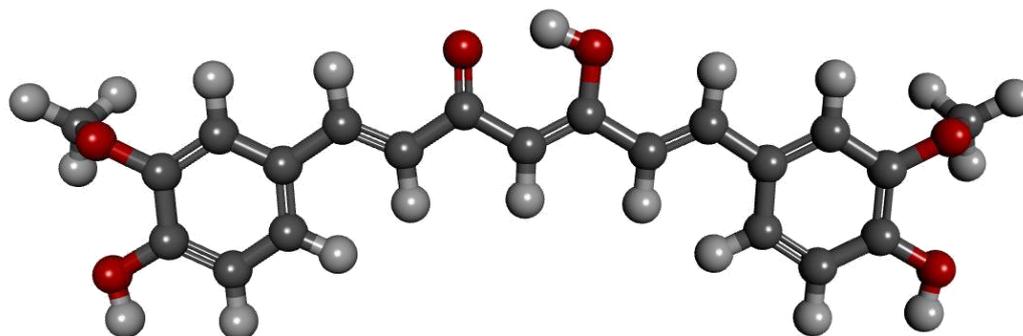


Figura 7 – Estrutura química da curcumina enólica.

Sabe-se que a curcumina apresenta atividades anti-inflamatória (BASNET; SKALKO, 2011; SUN et al., 2010; TIZABI et al., 2014), antioxidante (BARZEGAR, 2012; JEE et al., 1998; SUN et al., 2002), antibactericida, antiviral (MAZUMDER et al., 1995; SAHU et al., 2016; VON RHEIN et al., 2016; YANG; MEI LI; HUANG, 2016), antifúngica (MOGHADAMTOUSI et al., 2014), anticarcinogênica (CHEN et al., 2016), antimetástica, etc. (AGGARWAL et al., 2007; AGGARWAL; ANUSHREE; ALOK C., 2003; AGGARWAL; HARIKUMAR, 2009; BANDGAR et al., 2012; ZHANG et al., 2016). Essa molécula também apresenta potencial no tratamento de diversas doenças, entre elas podemos citar o mal de Parkinson (KHUWAJA et al., 2011), colesterol alto, hipertensão, diabetes, psoríase, epilepsia, úlcera, vitiligo, diversos tipos de câncer (AL-WABLI; ABOULWAFI; YOUSSEF, 2012), artrite

(AGGARWAL et al., 2007; GUPTA et al., 2012; HATCHER et al., 2008), alzheimer⁹ (BALASUBRAMANIAN, 2006; BEGUM et al., 2008; OCHIISHI et al., 2016; PICCIANO; VADEN, 2013; SHEN et al., 2016; YANG et al., 2005), HIV¹⁰ (GANDAPU et al., 2011; PRASAD; TYAGI, 2015), esclerose múltipla (XIE; LI; TAKAHARA, 2011), etc. Algumas das aplicações medicinais citadas anteriormente são feitas com o auxílio de nanopartículas (AHMAD et al., 2015) associadas à curcumina, o que ajuda a contornar as dificuldades de administração decorrentes da sua baixa biodisponibilidade e solubilidade e em água (AGGARWAL et al., 2007).

Vale ressaltar que diversos trabalhos têm reconhecido o papel do equilíbrio enol-enol nas atividades anti-inflamatória, anti-cancerígena, antioxidante e na agregação de amiloide (BALASUBRAMANIAN, 2006; ESATBEYOGLU et al., 2012; MAITI; SAHA; DEVI, 2016; MAZUMDER et al., 1995; MOCK; JORDAN; SELVAM, 2015; SIKORSKI et al., 2004; SUN et al., 2010; YANG et al., 2005; ZEITLIN; PH, 2004). Os resultados experimentais e teóricos sugerem que a curcumina inibe a formação de agregados amilóides, apoiando a sua utilização em ensaios clínicos para prevenir ou tratar a doença de Alzheimer. Além disso, estudos indicam que as características de ligação da forma enólica da curcumina facilitam a sua penetração na barreira sangue-cérebro e a ligação a amilóide.

Uma vasta literatura sobre transferência de prótons intramolecular indica um tema desafiador em processos químicos. O rearranjo de prótons é um assunto particularmente importante nos ramos da química, medicina, farmacologia e biologia molecular, onde ele desempenha um papel determinante na velocidade das reações, na síntese orgânica e em mecanismos bioquímicos e enzimáticos (GRAHAM et al., 2013; LIMBACH; MIGUEL LOPEZ; KOHEN, 2006; STEINER, 2002). Atenção especial tem sido dada ao tautomerismo ceto-enólico, especificamente nas ligações de hidrogênio intramoleculares das formas enólicas de β -dicetonas (specifically in the intramolecular enol forms of β -diketones) (BELOVA; OBERHAMMER; GIRICHEV, 2004; DURLAK; LATAJKA, 2014; GHOSH; MONDAL; PALIT, 2010; GILLI et al., 1994; KAWASHIMA; TACHIKAWA, 2014; PÉREZ; TORO-LABBÉ, 2000; PERRIN, 1994, 2010; TSUKAHARA et al., 2015; YAMABE; TSUCHIDA; MIYAJIMA, 2004).

⁹ Inibe a agregação de fragmentos da proteína beta-amiloide. A agregação da beta-amiloide é uma das hipóteses mais amplamente aceitas como causadora do Alzheimer.

¹⁰ Atua inibindo a replicação do HIV.

Um problema comum associado à curcumina enólica é a forma do perfil de energia potencial. Diferenças substanciais no perfil de energia potencial em diferentes estados da matéria tem instigado um debate sobre os parâmetros relacionados com esse comportamento. Uma série de estudos tem discutido a influência da ressonância de hidrogênio intramolecular, o estado excitado, o tunelamento e o efeito solvente neste comportamento em moléculas “curcumina-like” no entanto, nenhum consenso foi alcançado (DURLAK; LATAJKA, 2014; GHOSH; MONDAL; PALIT, 2010; GILLI et al., 1994; PÉREZ; TORO-LABBÉ, 2000; PERRIN, 1994, 2009).

Em função disso, percebe-se a necessidade de uma maior compreensão da influência do efeito do solvente sobre as simetrias de ligações de hidrogênio em formas enol. O solvente tem um efeito importante sobre a formação de tautômeros, porque pode interagir com o doador e o aceitador da curcumina. Uma substancial literatura sobre este assunto sugere assimetrias na ligação de hidrogênio em solução, uma vez que a posição do hidrogênio é sempre localizado no oxigênio menos solvatado. Um ambiente semelhante em torno do grupo β -dicetona em solução não garante a equidistribuição do proton, considerando que a solução é um sistema desorganizado (PERRIN, 2009). Perrin e colaboradores (PERRIN, 1994, 2009) apresentam diversos trabalhos que descrevem as técnicas experimentais para justificar o papel do meio líquido em maleato, ftalato e em ânions de naftalenodiamina. Mais recentemente, Hupper (EREZ et al., 2011, 2012) empregou técnicas fotofísicas para estudar a luminescência da curcumina em metanol e etanol, e ele encontrou uma ligação entre a luminescência e o rearranjo de prótons no estado excitado. Além disso, a utilização de curcumina como fotossensibilizante em células solares vem despertando o interesse da comunidade científica devido à sua ampla faixa de absorção no visível (420 - 580 nm) (FURUKAWA et al., 2009; HARIHARAN et al., 2012; KIM et al., 2013).

Considerando o número limitado de estudos sobre a transferência de prótons intramolecular em solvente explícito, neste estudo descrevemos o tautomerismo enol-enol da molécula curcumina em fase gasosa e em solução de metanol usando simulações de dinâmica molecular *ab initio* e cálculos estáticos de estrutura eletrônica. Em ambas as abordagens, e em ambos os solventes, descrevemos os perfis de energia potencial do rearranjo de próton e discutimos o efeito do solvente

sobre a quebra de simetria no perfil de energia potencial. Devido a importância do efeito de tunelamento na conversão entre as forma enólicas, aplicamos a Teoria do Estado de Transição (TST – do inglês *transition state theory*) com correções de tunelamento para quantificar o tunelamento para pequenas barreiras de potencial e baixas temperaturas. A referência do artigo que foi publicado com esse estudo está disponível no apêndice A. No apêndice A também se encontra a referência do terceiro artigo fruto deste doutorado, mas que não será abordado nesta tese para não estendermos demais as discussões.

Capítulo 2 – Metodologias

2.1 O Problema Molecular

O cálculo da estrutura eletrônica de sistemas moleculares é feito resolvendo a equação de Schrödinger para um estado estacionário. No entanto, para sistemas com muitos elétrons a solução dessa equação não é factível. Para contornar este problema, várias aproximações foram introduzidas na literatura. Neste capítulo discutiremos somente as aproximações utilizadas neste trabalho.

2.1.1 Aproximação de Born-Oppenheimer

Para descrever um sistema molecular qualquer, fazemos o uso da equação de Schrödinger não relativística e independente do tempo dada por:

$$\hat{H}\psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}) = E\psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}), \quad (1)$$

sendo $\psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\})$ a função de onda do sistema, $\{\mathbf{r}\}$ o conjunto de todas as coordenadas eletrônicas e $\{\mathbf{R}\}$ todas as coordenadas nucleares dos átomos da molécula, conforme sugere a figura abaixo

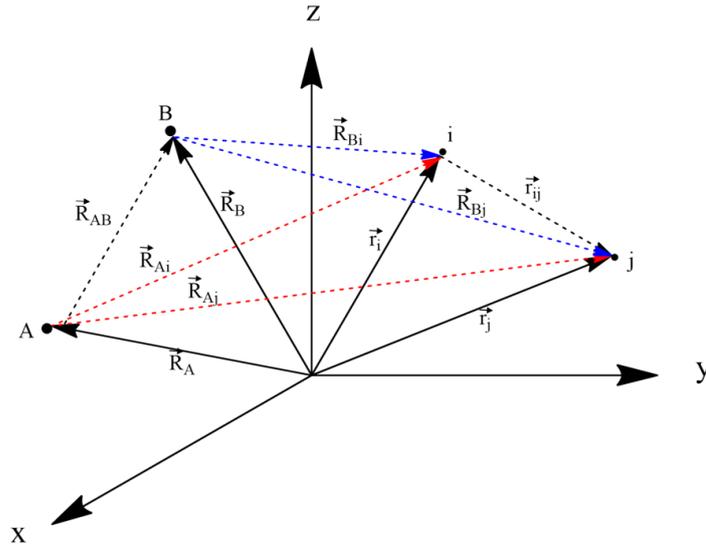


Figura 8 - Representação das coordenadas de um sistema molecular poliatômico. Os índices A e B indicam os núcleos, i e j se referem aos elétrons, $R_{AB}=|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|$ é a distância internuclear de A até B, $r_{iA}=|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|$ é a distância entre o elétron i e o núcleo A e $r_{ij}=|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$ é a distância entre os elétrons i e j.

O hamiltoniano não relativístico, em unidades atômicas, para N elétrons e M núcleos é dado pela seguinte expressão:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2}{M_A} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{R_{Ai}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (2)$$

que representa a soma dos operadores de energia cinética e potencial, cujos termos são, respectivamente, energia cinética eletrônica, energia cinética nuclear, energia potencial de interação elétron-núcleo, energia potencial de interação elétron-elétron e energia potencial de interação núcleo-núcleo. M_A é a massa do núcleo normalizada pela massa do elétron.

Levando em consideração o fato de que os núcleos são sempre bem mais maciços que os elétrons, podemos dizer que, em relação ao movimento eletrônico, os núcleos praticamente não se movem. Então consideramos que o movimento eletrônico evolui adiabaticamente a cada nova configuração nuclear. Em outras palavras, os elétrons se readaptam quase que instantaneamente a cada novo movimento nuclear. Assim, os núcleos são considerados “frios” e a energia cinética nuclear pode ser desprezada considerando que os elétrons se movem em um campo de núcleos fixos

com energia potencial de interação núcleo-núcleo constante (SZABO; OSTLUND, 1996).

Dessa forma, podemos escrever a função de onda do sistema como o produto de duas outras funções (expansão adiabática):

$$\Psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}) = \varphi(\{\mathbf{r}\}; \{\mathbf{R}\})\chi(\{\mathbf{R}\}). \quad (3)$$

Temos que $\varphi(\{\mathbf{r}\}; \{\mathbf{R}\})$ é a função de onda eletrônica e depende explicitamente das distâncias eletrônicas $\{\mathbf{r}\}$ e parametricamente das distâncias nucleares $\{\mathbf{R}\}$. E $\chi(\{\mathbf{R}\})$ é a função de onda nuclear que depende explicitamente das distâncias nucleares.

Substituindo a equação (2) e (3), na equação (1), podemos desacoplar a equação de Schrödinger original em duas outras, ou seja, uma eletrônica

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{R_{Ai}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \right] \varphi(\{\mathbf{r}\}; \{\mathbf{R}\}) = \mathcal{E}(\{\mathbf{R}\})_{\text{ele}} \varphi(\{\mathbf{r}\}; \{\mathbf{R}\}) \quad (4)$$

e outra nuclear

$$\left[\frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2}{M_A} + V(\mathbf{R}) \right] \chi(\{\mathbf{R}\}) = \mathcal{E}(\{\mathbf{R}\})_{\text{ele}} \chi(\{\mathbf{R}\}), \quad (5)$$

onde

$$V(\mathbf{R}) = \mathcal{E}(\{\mathbf{R}\})_{\text{ele}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (6)$$

Esse desacoplamento é conhecido como a aproximação de Born-Oppenheimer (ABO) (BORN; OPPENHEIMER, 1927) e é uma das aproximações mais importante dentro da área de física atômica e molecular. A equação de Schrödinger eletrônica é a responsável pela descrição de todas as propriedades eletrônicas da molécula, enquanto que a equação nuclear descreve toda a cinética e a dinâmica do

sistema molecular (vibração, rotação e translação). A Eq. (6) descreve o comportamento eletrônico do sistema em uma determinada configuração nuclear. Quando resolvida para um conjunto de configurações específicas, descreve a Superfície de Energia Potencial (SEP) do sistema molecular. Essa superfície caracteriza eletronicamente o problema molecular, visto que fornece um conjunto de energias relacionadas à cada configuração dos núcleos.

Utilizando a ABO diminuimos consideravelmente o caminho que nos leva à solução da equação 1. Contudo, para explorarmos o problema eletrônico, precisamos da solução da equação de Schrödinger eletrônica. Em sistemas de muitos elétrons, a utilização de métodos exatos para solucionar essa equação é computacionalmente muito dispendioso. Em função disso lançamos mão de outros métodos aproximativos.

2.1.2 Teoria de Hartree

O principal problema relacionado ao cálculo da estrutura eletrônica de átomos multieletrônicos é resolver uma equação de onda para um sistema de muitas partículas – lembrando que, para um átomo com N elétrons é necessária a utilização de funções com $3N$ variáveis. Sistemas representativos possuem, pelo menos, milhares de elétrons, o que torna o problema analiticamente insolúvel. Neste sentido, lançamos mão de algumas aproximações que contornem essas dificuldades. Uma das possibilidades é tratar o problema de partículas interagentes como um problema de partículas não interagentes. Dentro desse formalismo podemos citar as aproximações de Hartree e de Hartree-Fock (ANTUNES et al., 1999; BLINDER, 1965; FOCK, 1935; HARTREE, 1958; SZABO; OSTLUND, 1996).

A princípio escrevemos o hamiltoniano de um sistema molecular de M núcleos e N elétrons não interagentes como sendo o somatório do hamiltoniano $\hat{h}(i)$, de cada elétron i , ou seja

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \hat{h}(i), \quad (7)$$

onde

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{R_{Ai}} + V_H. \quad (8)$$

O primeiro termo da equação (8) é a energia cinética do i -ésimo elétron, o segundo termo é o potencial central devido a carga nuclear e V_H é potencial de repulsão médio sentido pelo i -ésimo elétron devido à presença dos outros elétrons, que é tratado como uma distribuição de cargas. A solução mais simples para a equação de Schrödinger do hamiltoniano (7) se dá considerando que o hamiltoniano total foi escrito como uma soma de hamiltonianos, então a função de onda total pode ser escrita como um produto de funções de onda de um elétron, na forma:

$$\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = \psi_1(\mathbf{r}_1)\psi_2(\mathbf{r}_2) \dots \psi_N(\mathbf{r}_N). \quad (9)$$

Esse produto é conhecido como produto de Hartree ou modelo das partículas independentes, onde cada função ψ_i é normalizada e representa um orbital atômico. Nesse modelo as partículas deixam de ser indistinguíveis ao se atribuir um estado específico a cada elétron. Então, o autovalor relacionado ao hamiltoniano total é dado pela soma das autoenergias de cada orbital, dado por

$$E = \sum_i \varepsilon_i. \quad (10)$$

Com base nessas definições podemos montar a equação de onda de Hartree

$$\hat{h}(i)\psi_i(\mathbf{r}_i) = \left(-\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{R_{Ai}} + V_H \right) \psi_i(\mathbf{r}_i) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}_i), \quad (11)$$

onde ele substituiu o potencial de repulsão do i -ésimo elétron com os outros elétrons por um potencial central médio dado por

$$V_H = \sum_{i \neq j} \int \frac{|\psi_i(\mathbf{r}_i)|^2}{|\mathbf{r}_{ij}|} d\mathbf{r}_i. \quad (12)$$

Deste modo, cada elétron interage com a distribuição eletrônica $|\psi_i(\mathbf{r}_i)|^2$ de cada um dos outros elétrons do sistema. O potencial V_H é calculado de forma autoconsistente, de modo que se escolhe um conjunto de funções iniciais e se resolve o conjunto de equações. Com as novas funções de onda calcula-se o novo potencial médio. Com o novo potencial, novas funções são calculadas e assim procede-se até que a energia ε_i não mais varie a cada nova interação.

Dentro da teoria de Hartree a descrição dos orbitais $\psi_i(\mathbf{r}_i)$ depende apenas das coordenadas espaciais de cada elétron e não considera os efeitos de *spin*. Dessa forma, não leva em conta o fato de se tratar de partículas fermiônicas indistinguíveis que obedecem ao princípio de exclusão de Pauli. Por esse motivo a função de onda total do sistema deve ser antissimétrica na troca de coordenadas espaciais e de *spin*. Essa abordagem é feita pela teoria de Hartree-Fock (HF).

2.1.3 Teoria de Hartree-Fock

Fock modificou a teoria de Hartree escrevendo a função de onda total do estado fundamental como um determinante de Slater, incluindo assim a condição de antissimetria. Com essa modificação e com a utilização do método variacional para minimizar o funcional de energia essa teoria ficou conhecida como teoria de HF (FOCK, 1935; HARTREE, 1958).

Para incluirmos os efeitos de *spin* a função de onda dependerá das coordenadas espaciais (\mathbf{r}) e de *spin* (ω), na forma:

$$\mathbf{x} = (\mathbf{r}, \omega). \quad (13)$$

Para especificar os efeitos de *spin* fazemos uso de duas funções ortonormais, $\alpha(\omega)$ e $\beta(\omega)$, que dizem respeito ao *spin up* e ao *spin down*, respectivamente. Então, para cada orbital espacial podemos formar dois diferentes orbitais de *spin*

$$\chi(\mathbf{x}) = \begin{cases} \psi(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \psi(\mathbf{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (14)$$

Dessa forma, as funções χ são um produto das funções orbitais com as funções de *spin*. A função de onda total deve ser antissimétrica, portanto deve mudar de sinal ao permutar as coordenadas de duas partículas

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = -\Psi(\mathbf{x}_2, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N). \quad (15)$$

A solução proposta para obtenção de uma função de onda antissimétrica é escrevê-la como um determinante de Slater, na forma

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\mathbf{x}_N) & \chi_j(\mathbf{x}_N) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix}, \quad (16)$$

em que os N elétrons ocupam os orbitais $(\chi_i, \chi_j, \dots, \chi_k)$ e o termo que multiplica o determinante é um fator de normalização. Na ocasião de uma troca de coordenadas (*spin* e espacial) a função de onda troca de sinal e, portanto, é antissimétrica.

Visto que não conhecemos os orbitais de *spin*, podemos calcular a energia usando o teorema variacional. Esse princípio nos permite encontrar a energia aproximada do estado fundamental. Assim, o melhor conjunto de orbitais de *spin* que representa o estado fundamental é aquele que minimiza a energia eletrônica. Aplicando o teorema variacional a um sistema caracterizado pelo Hamiltoniano H , temos,

$$E = \langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle, \quad (17)$$

sujeita à condição de ortonormalidade

$$\langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij}. \quad (18)$$

Para encontrar o melhor conjunto de orbitais de *spin* que representa o estado fundamental do sistema com a condição de vínculo da Equação 18, lançamos mão de um funcional auxiliar, também chamado de método dos multiplicadores de Lagrange.

$$\delta \left[E[\Psi] - \sum_i \varepsilon_i \int |\chi_i(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r} \right] = 0. \quad (19)$$

Esse formalismo leva à equação de HF

$$\hat{F}(i)\chi(\mathbf{x}_i) = \varepsilon\chi(\mathbf{x}_i), \quad (20)$$

onde

$$\hat{F}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{R_{Ai}} + v^{HF} \quad (21)$$

é o operador de Fock e v^{HF} é o potencial efetivo de HF, dado por

$$v^{HF}(\mathbf{x}_i) = V_H(\mathbf{x}_i) + k_b. \quad (22)$$

Esse potencial é a soma do potencial de Hartree, dado pela equação 12, com um potencial não local de troca k_b , que surge da antissimetria da função de onda e indica a correlação entre elétrons de *spins* paralelos, dado por

$$k_b(\mathbf{x}_i)\chi_a(\mathbf{x}_i) = \sum_b \int d\mathbf{x}_j \chi_b^*(\mathbf{x}_j) \frac{1}{r_{ij}} \chi_a(\mathbf{x}_j). \quad (23)$$

Quando, posteriormente, Roothaan (ROOTHAAN, 1951) desenvolveu um método que transforma as equações algébricas de HF, computacionalmente muito dispendiosas, em equações matriciais, o método de HF acabou se tornando mais

popular. Nesse formalismo os orbitais moleculares são descritos como uma combinação linear de orbitais atômicos,

$$\chi_i = \sum_k c_{ik} \phi_k, \quad (24)$$

onde ϕ_k representa os orbitais atômicos e c_{ik} são coeficientes de expansão. Assim, temos uma expansão de orbitais espaciais em termos de funções de base. Como não é possível considerar um conjunto infinito de funções de base, devemos nos preocupar em escolher as funções que melhor representem a energia do sistema em questão. Neste momento, o objetivo é encontrar um conjunto de coeficientes para os quais a energia é mínima. Dessa forma, a melhor função de onda para representar o estado fundamental do sistema analisado é exatamente aquela que minimiza a energia desse sistema. Assim, obtemos as equações de Hartree-Fock-Roothaan

$$\sum_n c_{in} (F - \epsilon_i S) = 0, \quad (25)$$

ou simplesmente,

$$Fc = \epsilon Sc \quad (26)$$

onde F é o chamado operador de Fock e S é uma matriz de sobreposição (do inglês *overlap*). Essa equação é resolvida autoconsistentemente, pelo método de Campo Auto-Consistente, (SCF - do inglês *Self Consistent Field*).

Dentro deste formalismo, o efeito de correlação eletrônica não é totalmente contemplado. O determinante de Slater contempla a correlação de troca, visto que o movimento de dois elétrons de mesmo spin (paralelos) é correlacionado, mas elétrons de spins opostos continuam descorrelacionados. Outra limitação desse método é o fato de que cada elétron está sujeito a um potencial efetivo médio da sua interação com os outros elétrons. Dessa forma as interações entre cada par de elétrons ficam perdidas. O truncamento do conjunto de funções de base também corrobora para a perda de informações no cálculo da energia, assim como as dúvidas com relação à qual o tipo

de função base representará melhor os orbitais e qual o número de funções base utilizar.

Considerando que temos mais de uma escolha possível para o determinante de Slater (podemos ocupar os orbitais moleculares de diferentes formas) e que usaremos uma combinação linear desses determinantes, caímos no método de interação de configurações, que nos leva à um problema relacionado ao custo computacional, que muitas vezes é impraticável (BAIERLE; ROSSO, 2007). Nesse momento, lançamos mão dos chamados métodos pós HF, que nos permitem calcular as energias dos sistemas com maior precisão. Dentre os métodos pós HF, o mais utilizado atualmente em cálculos de estrutura eletrônica é a teoria do funcional da densidade DFT (do inglês *Density Functional Theory*). Este método leva em consideração a correlação eletrônica e possui um baixo custo computacional comparado a outros métodos, tornando-o viável para tratar sistema moleculares mais complexos com uma boa acurácia. Estas características foram decisivas para a escolha deste método para a elaboração do presente Projeto.

2.1.4 Teoria do Funcional da Densidade

Como já mencionado, para encontrar a solução aproximada da equação de Schrödinger eletrônica de um sistema de elétrons que interage entre si e se move sob a ação de um potencial externo, o método de cálculo mais utilizado hoje em dia é o da DFT. Esse modelo foi formulado por P. Hohenberg e W. Kohn em 1964 (HOHENBERG; KOHN, 1964) e foi fundamentalmente baseado nos trabalhos de L. Thomas, publicado em 1927, e E. Fermi, publicado em 1928. Esses trabalhos deram origem ao popularmente conhecido modelo de Thomas-Fermi. Em 1965, W. Kohn e L. J. Sham introduziram ao método da DFT os efeitos de troca e correlação eletrônica com um formalismo de partículas independentes que incluem os efeitos das interações de muitos corpos (KOHN; SHAM, 1965). Mundialmente conhecido e com aplicações em vários campos da ciência, sua contribuição para o estudo de sistemas moleculares rendeu ao autor Walter Kohn o prêmio Nobel de Química em 1998 (VIANNA; FAZZIO; CANUTO, 2004).

Essa teoria é frequentemente utilizada para calcular energia de ligação em moléculas e estrutura de bandas em sólidos (CAPELLE, 2006). O que torna esse método mais interessante é que ele inclui os efeitos de correlação eletrônica inclusive para elétrons de *spins* opostos. Outro motivo deve-se ao fato de ser computacionalmente menos dispendioso que o método de HF (CUSTODIO; MORGON, 1995), porque descreve com muita precisão as propriedades eletrônicas de sistemas grandes com a utilização da densidade eletrônica ao invés da função de onda. Em função da existência de vasta literatura muito bem detalhada sobre o tema, faremos aqui uma breve síntese dos pontos mais importantes acerca do método de DFT.

A premissa fundamental desse método é que a energia é um funcional da densidade de carga $\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \psi_i^*(\mathbf{r})\psi(\mathbf{r})$, e fornece propriedades exatas do estado fundamental do sistema. Hohenberg e Kohn propuseram esse modelo através de dois teoremas fundamentais que alicerçam a DFT, são eles:

Teorema 1: O potencial externo $v(\mathbf{r})$ sentido pelos elétrons é um funcional único da densidade eletrônica.

Teorema 2: A energia do estado fundamental $E_0[\rho]$ é mínima para a densidade $\rho(\mathbf{r})$ exata,

$$E[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U} + \hat{V} | \psi \rangle. \quad (27)$$

Na eq. 27 $\rho(\mathbf{r})$ é a densidade de um determinado estado ψ em um sistema hipotético de elétrons não interagentes. Rescrevendo essa equação, temos

$$E[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U} | \psi \rangle + \langle \psi | \hat{V} | \psi \rangle \quad (28)$$

e

$$E[\rho] = F[\rho] + \langle \psi | \hat{V} | \psi \rangle, \quad (29)$$

onde $F[\rho]$ é um funcional válido para qualquer sistema coulombiano e o último termo é dependente do sistema estudado. Sabendo que as interações coulombianas são de longo alcance, separamos a parte clássica do funcional $F[\rho]$:

$$F[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + G[\rho]. \quad (30)$$

Desse modo, no contexto da DFT, a energia total do sistema pode ser escrita como um funcional da densidade de carga, na forma

$$E[\rho] = \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + G[\rho], \quad (31)$$

onde $v(\mathbf{r})$ é um potencial estático externo devido aos núcleos e $\rho(\mathbf{r})$ é a densidade de carga. O primeiro e o segundo termos são, respectivamente, o funcional da atração eletrostática elétron-núcleo e o funcional da repulsão elétron-elétron de Coulomb e $G[\rho]$ é um funcional universal, definido como

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (32)$$

O primeiro termo representa a energia cinética de um sistema de elétrons não interagentes (mas com a mesma densidade ρ de um sistema de elétrons interagentes) e o segundo é a energia de troca e correlação de um sistema interagente, que inclui também a energia cinética residual $T[\rho] - T_s[\rho]$. Kohn e Sham assumem que, se ρ varia de forma suficientemente lenta, a energia de troca e correlação pode ser escrita como

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r}, \quad (33)$$

onde ε_{xc} é a energia de troca e correlação por elétron em um gás de elétrons uniforme.

Sabemos que a verdadeira densidade eletrônica do sistema é aquela para a qual a energia é mínima. Portanto, minimizando o funcional de energia em relação à densidade eletrônica e utilizando o método dos multiplicadores de Lagrange, chegamos à equação de Kohn e Sham (KOHN and SHAM, 1965)

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ef}\right)\psi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS}\psi_i^{KS}, \quad (34)$$

onde ψ_i^{KS} são as autofunções, escritas como um determinante de Slater, ϵ_i^{KS} são os autovalores de energia e V_{ef} é um funcional da densidade de carga que pode ser escrito como

$$V_{\text{ef}} = v(\mathbf{r}) + \frac{\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + \mu_{\text{ex}}[\rho]. \quad (35)$$

O parâmetro μ_{ex} é o potencial de troca e correlação, também chamado de potencial químico e é definido em termos da derivada da energia $E_{\text{xc}}[\rho]$ em relação a densidade eletrônica, na forma

$$\mu_{\text{ex}}[\rho] = \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho]}{\delta \rho} = \frac{d}{d\rho}(\rho \epsilon_{\text{ex}}[\rho]). \quad (36)$$

Assim podemos reescrever o funcional de energia como

$$E[\rho] = \sum_i^N \epsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + \int \rho(\mathbf{r})(\epsilon_{\text{ex}}[\rho] - \mu_{\text{ex}}[\rho]) d\mathbf{r}. \quad (37)$$

A solução desse problema é feita de modo autoconsistente, de forma que para uma determinada densidade de carga calcula-se um potencial efetivo. Usando esse potencial efetivo no hamiltoniano da equação de Kohn e Sham (eq. 34) e diagonalizando esse hamiltoniano, obtemos os autovalores e as autofunções, que por sua vez, nos permitem calcular uma nova densidade eletrônica e assim procede-se até encontrarmos a densidade que nos fornece o mínimo para a energia total do sistema. Observa-se que é possível adotar diferentes critérios de convergência, como a energia ou a densidade eletrônica.

Aproximações recorrentes

Como essas soluções não são triviais, novas aproximações são frequentemente utilizadas para simplificar os cálculos e diminuir o custo

computacional. Dentre essas aproximações podemos citar a utilização de conjuntos de funções de base na descrição matemática dos orbitais atômicos e a utilização dos pseudopotenciais para representar o potencial dos elétrons do caroço iônico (BAIERLE; ROSSO, 2007; MEYER, 2006).

Fazer a expansão dos autoestados em um conjunto de funções de base é uma estratégia eficiente utilizada no cálculo da energia eletrônica. As ondas planas são muito utilizadas para essa expansão, pois simplificam o tratamento matemático e descrevem muito precisamente uma grande quantidade de sistemas físicos devido ao fato de serem autofunções exatas do gás de elétrons homogêneo. A sua utilização é favorecida também por serem independentes das posições nucleares e conseqüentemente as forças atômicas poderem ser calculadas diretamente pelo teorema de Hellmann-Feynman. As funções gaussianas também são muito utilizadas (BAIERLE; ROSSO, 2007; MEYER, 2006).

A descrição dos orbitais moleculares é totalmente dependente do conjunto de funções de onda escolhido. Para uma boa representação das características eletrônicas de determinado sistema, um número muito grande de funções de onda se faz necessário. Adicionalmente, na região do núcleo atômico as funções de onda possuem estrutura nodal, onde a amplitude é igual a zero. Em contrapartida utiliza-se a aproximação dos pseudopotenciais. A utilização de pseudopotenciais para representar o potencial do caroço iônico¹¹ diminui consideravelmente a quantidade de ondas planas a serem utilizadas e substitui a função de onda dessa região por outra, sem nós. Dessa forma, apenas os elétrons de valência participam efetivamente dos cálculos e conseqüentemente as funções de onda podem ser expandidas em conjuntos relativamente pequenos de ondas planas, diminuindo consideravelmente o custo computacional envolvido (BAIERLE; ROSSO, 2007; MEYER, 2006).

Outra importante aproximação utilizada no método da DFT está relacionada ao funcional da energia de troca e correlação. A forma exata desse funcional não é conhecida e é um dos principais motivos de crítica ao método. Como esse funcional é construído de diversas maneiras na literatura e uma forma exata para sua construção está longe de ser desenvolvida, a escolha dele deve ser feita com base no sistema estudado. Ou seja, temos diversos funcionais já construídos à nossa

¹¹ O caroço iônico representa as interações entre os núcleos e os elétrons que estão mais fortemente ligados à ele. Esses elétrons estão mais perto do núcleo e, em tese, não participam diretamente das ligações interatômicas.

disposição, mas escolher o funcional certo para o problema é uma tarefa que depende das características do sistema e das propriedades que serão calculadas e analisadas. As principais aproximações utilizadas na construção dos funcionais são a Aproximação da densidade local LDA (do inglês *Local Density Approximation*), proposta no trabalho de Kohn e Shan (KOHN; SHAN, 1965), e a Aproximação de gradiente Generalizado GGA (do inglês *Generalized Gradient Approximation*) (LANGRETH; MEHL, 1983; PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996a, 1996b; PERDEW; WANG, 1992).

Entre os funcionais mais utilizados e bem referenciados na literatura podemos citar PBE (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996a, 1996b), B3LYP (LEE; YANG; PARR, 1988) e M06L (ZHAO; TRUHLAR, 2006a). O funcional PBE, quando comparado com LDA, melhora as energias de ligação e atomização, bem como parâmetros de rede e propriedades magnéticas, mas não apresenta significativas mudanças nos parâmetros geométricos. Ele é considerado *ab initio* por alguns autores. Já o funcional B3LYP, um funcional híbrido¹², tem sido muito utilizado para cálculos de moléculas orgânicas e é consenso entre a comunidade científica que ele fornece muito boa concordância, de um modo geral, quando comparado com os valores experimentais (BECKE, 1993; DEVLIN et al., 1995; STEPHENS et al., 1994). O pacote M06L, outro funcional híbrido, é mais indicado para cálculos envolvendo cinética termoquímica e interações não covalentes¹³. Ele é eficiente para calcular geometrias e frequências e apresenta boa performance para cálculos de sistemas grandes. Segundo os seus desenvolvedores, o funcional M06L também apresenta uma performance geral melhor que a do B3LYP (ZHAO; TRUHLAR, 2006a).

2.2 Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

¹² É dito híbrido todo funcional construído com uma parte da energia de troca e correlação da teoria de Hartree-Fock e outra parte de aproximações *ab initio* ou semiempíricas.

¹³ São interações não covalentes todas aquelas que não apresentam partilha de elétrons entre os átomos da interação. Como por exemplo as ligações de hidrogênio e as interações de van der Waals, que são as interações que efetivamente acontecem no sistema teobromina-água.

Compreender os arranjos moleculares e as contribuições energéticas envolvidas nos processos que ocorrem em escalas nanométricas é o principal objetivo das simulações computacionais em física atômica e química quântica. A constante busca por dados mais precisos sobre o comportamento de sistemas moleculares significa constantes avanços nas técnicas de modelagem molecular e significativas melhoras no entendimento desses sistemas. O conceito de Dinâmica Molecular é a base teórica para a construção inicial da compreensão do método de Dinâmica de Car e Parrinello. Portanto, de um modo geral, entende-se por Dinâmica Molecular a técnica computacional que simula o comportamento de sistemas moleculares em função do tempo fazendo uso de cálculos computacionais e visualização gráfica (SCHNEIDER; SHARMA; RAI, 2008). Nesse sentido, a evolução das descobertas científicas acerca dos sistemas moleculares é tão rápida quanto mais rápidos e poderosos forem os recursos computacionais. O comportamento dos sistemas moleculares é previsto por meio da integração no tempo das equações de movimento do sistema (ALLEN, 2004; JAROSAW MELLER, 2001).

A Dinâmica Molecular Clássica realiza cálculos integrando as equações de movimento dentro de uma aproximação onde sejam válidas as equações de Newton e, assim, descreve o comportamento dinâmico dependente do tempo dos átomos de um sistema molecular. Esse método foi primeiramente proposto por Alder e Wainwright em 1957. O modelo apresentado usava um potencial de esferas rígidas e realizava a dinâmica segundo o formalismo Newtoniano para uma caixa retangular com condições periódicas de contorno (ALDER; WAINWRIGHT, 1957). Porém, é sabido que a análise de um sistema molecular básico depende de uma boa descrição da sua configuração eletrônica e iônica¹⁴. Entretanto, com as ferramentas e técnicas computacionais existentes se torna inviável a realização da dinâmica quântica de um sistema poliatômico. Pensando nisso, técnicas aproximativas de dinâmica foram desenvolvidas para associar uma boa descrição eletrônica e iônica de um sistema atômico que fosse computacionalmente tratável. Eis que surge a Dinâmica Molecular *ab initio* (DMAI) que descreve mais precisamente a estrutura eletrônica do sistema por meio da solução da equação de Schrödinger eletrônica, mas continua tratando os

¹⁴ Os núcleos atômicos são tratados juntamente com os elétrons que estão mais fortemente ligados aos mesmo, dessa forma o termo iônico se torna uma definição mais próxima. Isso porque, no cálculo da estrutura eletrônica, apenas os elétrons de valência são levados em consideração.

elétrons através das equações de movimento de Newton. Temos então um modelo híbrido quântico-clássico onde os elétrons são tratados quantum-mecanicamente e os núcleos são aproximados como partículas clássicas (BORNEMANN; SCHUTTE, 1998; MARX, D. and HUTTER, J, 2009). Dentre os vários modelos de DMAI bem apresentados na literatura, podemos citar a Dinâmica Molecular de Ehrenfest (DME), a Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO) e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP), no entanto este trabalho se dedica ao modelo desenvolvido por Car e Parrinello em 1985 (CAR; PARRINELLO, 1985).

Na DME a minimização do funcional da energia é feita apenas uma vez no início da simulação de modo que a função de onda se propaga minimizada durante toda a simulação, diminuindo consideravelmente o custo computacional. Entretanto, neste modelo, é necessário que se estabeleça um passo de integração bem pequeno já que ele deve estar na escala de tempo do movimento eletrônico, o que ocasiona um “gasto” de tempo computacional considerável. Na DME resolve-se a equação de Schrödinger dependente do tempo. Já na DMBO resolve-se a equação de Schrödinger independente do tempo e o mínimo de energia deve ser alcançado em cada passo da dinâmica, diminuindo significativamente a eficiência computacional desse método. Em contrapartida, o passo de tempo da integração das equações de movimento estabelecido na DMBO pode ser relativamente grande, porque deve estar na escala de tempo do movimento nuclear, bem maior que a escala de tempo do movimento eletrônico. A DMCP reúne as duas maiores vantagens desses dois modelos: A minimização do funcional da energia é feita apenas no início da simulação e o passo de tempo da integração das equações de movimento está na escala de tempo nuclear. Isso resulta em uma DMAI bem menos dispendiosa do ponto de vista computacional (MARX, D. and HUTTER, J, 2009).

O método de Car-Parrinello realiza a DMAI utilizando a aproximação de Born-Oppenheimer para separar as coordenadas nucleares e eletrônicas. Além disso, realiza cálculos de estrutura eletrônica do estado fundamental, fornecendo propriedades eletrônicas de vários tipos de sistemas, e trata o movimento iônico dentro do formalismo da mecânica clássica. Dessa forma, resolve a equação de Schrödinger eletrônica utilizando a aproximação da DFT e, simultaneamente, utiliza

a mecânica clássica, via Lagrangeana de Car-Parrinello (CP), para descrever o movimento iônico¹⁵ (CAR; PARRINELLO, 1985).

2.2.1 Lagrangeana de Car-Parrinello

O cálculo de dinâmica molecular fornece todas as posições atômicas assumidas durante a simulação e informações sobre o comportamento eletrônico do sistema. A integração das equações de movimento descreve muito precisamente a evolução do comportamento do sistema em função do tempo. O modelo de CP trata o problema quântico dentro de um formalismo da mecânica clássica, por meio da Lagrangeana de Car-Parrinello, que fornece a dinâmica real dos íons e a dinâmica fictícia dos elétrons, como abaixo descrito

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_{\text{CP}} = & \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^n \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 - E[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] \\ & + \sum_{ij}^n \Lambda_{ij} (\langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_j(\mathbf{r}) \rangle - \delta_{ij}). \end{aligned} \quad (38)$$

O primeiro termo da equação 38 é a Energia Cinética Fictícia Eletrônica (ECFE), que é a grande novidade apresentada pelo método de DMCP, onde as funções de onda eletrônicas ($\{\psi_i(\mathbf{r})\}$) são consideradas como se fossem campos clássicos, devido a utilização da primeira derivada da função de onda eletrônica ($\{\dot{\psi}_i(\mathbf{r})\}$) como um análogo à velocidade clássica. Oportunamente, inseriu-se um parâmetro de adiabaticidade intitulado massa fictícia, que é representado por μ , dando à esse termo uma estrutura básica ainda mais semelhante à da energia cinética clássica. Embora o parâmetro de massa fictícia não possua dimensão de massa¹⁶ e a velocidade esteja associada com os graus de liberdade eletrônicos ($\{\psi_i(\mathbf{r})\}$), esse termo apresenta uma

¹⁵ Os íons são os núcleos e os elétrons mais fortemente ligados à ele, que são aqui tratados pelo método dos pseudopotenciais.

¹⁶ O parâmetro μ possui dimensão de energia vezes tempo ao quadrado: 1 hartree x 1 atu²; atu significa unidade atômica de tempo, do inglês *atomic time units*; 1 atu = 2.42 x 10⁻¹⁷ s.

configuração muito semelhante à da energia cinética clássica então sua denominação é condicionada ao termo “fictícia” para que fique clara a natureza não clássica da entidade por ele representada. O termo de ECFE possui dimensão de energia (BORNEMANN; SCHUTTE, 1998; CAR; PARRINELLO, 1985; CAR; PARRINELLO; PAINE, 1991; PASTORE; SMARGIASSI; BUDA, 1991; MARX, D. and HUTTER, J, 2009).

O segundo termo da equação 38 é a Energia Cinética Iônica (ECI), onde M_I é a massa dos íons e \dot{R}_I representa a velocidade dos mesmos. A energia potencial da Lagrangeana, terceiro termo da equação 38, é o funcional de energia de Kohn-Sham, abordado na seção 2.1.4. O quarto termo dessa equação garantirá as restrições de ortonormalidade aos orbitais de Kohn-Sham (KS), se os núcleos estiverem fixos, através dos multiplicadores de Lagrange. Nesse modelo a equação de Schrödinger eletrônica é resolvida a cada nova configuração nuclear calculada classicamente, via Lagrangeana de CP.

2.2.2 Equações de Movimento

No método de CP as equações de movimento são obtidas das equações de Euler-Lagrange (EL) para as posições nucleares (R) e orbitais (ψ), conforme abaixo descritas.

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \dot{R}_I} = \frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial R_I}; \quad (39)$$

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \dot{\psi}_I^*} = \frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \psi_I^*}. \quad (40)$$

Substituindo a Lagrangeana estendida de CP, equação 38, nas equações associativas de EL, equações 39 e 40, obtemos as equações de movimento de CP,

$$M_I \ddot{\mathbf{R}}_I(t) = - \frac{\partial E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\partial \mathbf{R}_I} \quad (41)$$

e

$$\mu \ddot{\psi}_i(\mathbf{r}, t) = - \frac{\delta E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\delta \psi_i^*(\mathbf{r}, t)} + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j(\mathbf{r}, t). \quad (42)$$

As equações 41 e 42 representam a força sobre os núcleos e sobre os orbitais e serão válidas somente quando as forças do sistema forem deriváveis de uma energia potencial. Assim temos à disposição um modelo que trata simultaneamente a estrutura eletrônica e a otimização da geometria. A integração das equações de movimento no método de CP é feita por meio de algoritmos específicos. Inicialmente Car e Parrinello propuseram o uso do algoritmo *Verlet* (CAR; PARRINELLO, 1985; VERLET, 1967) e posteriormente o algoritmo *Velocity Verlet* (ALLEM; TILDESLEY, 1991; ANDERSEN, 1983; SWOPE et al., 1982; TUCKERMAN; PARRINELLO, 1994) começa a ser utilizado para o mesmo fim. O algoritmo *Verlet* é o mais utilizado nas simulações de CP porque é computacionalmente menos dispendioso, quando comparado com o *Velocity Verlet*. Este último é vantajoso por acoplar mais facilmente o termostato de Nosé-Hoover (HOOVER, 1985; NOSÉ, 1984a, 1984b), que faz o controle de temperatura dos sistemas eletrônico e iônico.

É possível verificar a precisão do algoritmo de integração das equações de movimento de CP quando conhecemos algumas constantes inerentes à evolução da dinâmica desse sistema. Uma vez que a Lagrangeana de CP é independente do tempo, temos que a energia do sistema é uma constante desse movimento, como definida abaixo

$$E_{\text{Cons}} = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^n \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + E[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]. \quad (43)$$

A energia conservada, E_{Cons} , é a soma das energias cinéticas nuclear e eletrônica com a energia de KS. Essa energia se conserva durante a dinâmica, mas essa conservação não possui uma interpretação física direta. Entretanto, enquanto a ECFE for muito menor que os outros termos da eq. 43, a energia total será praticamente constante. Essa energia total será chamada de E_{Fis} , porque representa

duas quantidades que possuem significado físico muito claro, como podemos ver na equação abaixo

$$E_{\text{Fis}} = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + E[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]. \quad (44)$$

A energia física, E_{Fis} , é a soma da energia cinética nuclear com a energia de KS. Como a energia total se conserva, a dinâmica de CP evolui no modelo de ensemble microcanônico (NVE). A conservação dessas duas energias durante a simulação DMCP é uma ferramenta muito útil para verificarmos se a dinâmica evolui como esperado, visto que ela reflete a precisão do algoritmo de integração numérica (PASTORE; SMARGIASSI; BUDA, 1991; MARX, D. and HUTTER, J, 2009).

2.2.3 Controle da Adiabaticidade

Existe uma temperatura física que é associada à evolução temporal do movimento iônico, proporcional à ECI. De modo análogo, uma temperatura fictícia, proporcional à ECFE, também pode ser associada aos graus de liberdade eletrônicos. Como, no modelo de CP, o sistema eletrônico é tratado dentro da abordagem da DFT, as funções de onda só são significativas se estiverem no seu estado fundamental para cada nova configuração iônica. Para que a dinâmica forneça resultados fisicamente coerentes, o equilíbrio térmico entre esses sistemas deve acontecer de forma suficientemente lenta, para que seja possível realizar um longo tempo de simulação sem que existam trocas de calor entre os subsistemas. Portanto, estando as funções de onda na superfície de BO, as energias são tratadas em escalas bem diferentes e a temperatura do subsistema eletrônico deve ser bem menor que a temperatura do subsistema iônico. Essa separação adiabática entre os subsistemas deve acontecer durante todo tempo de simulação considerado, porque se existir troca de energia os orbitais eletrônicos serão aquecidos e a função de onda será levada para um estado

excitado, o que resultará em uma não representação correta do sistema físico (BLÖCHL; PARRINELLO, 1992; PASTORE; SMARGIASSI; BUDA, 1991).

Em termos práticos, para verificarmos se o sistema evolui adiabaticamente basta gerarmos um gráfico com as energias cinéticas iônica e eletrônica em função do tempo de simulação, como veremos no capítulo 3. Se essas energias não se aproximarem o sistema evolui adiabaticamente. Se elas se cruzarem, os resultados estarão comprometidos e uma nova simulação deve ser considerada. Uma forma de controlar a separação adiabática entre os subsistemas é ajustando o valor da massa fictícia (μ). Aumentar esse valor significa aumentar a separação adiabática. Outra alternativa que contorna essa dificuldade consiste em acoplar um termostato de Nosé-Hoover (HOOVER, 1985; NOSÉ, 1984a, 1984b) em cada subsistema. Sistemas com átomos metálicos são mais instáveis e suscetíveis a transferência de calor, então a separação adiabática é muito difícil de ser alcançada, mesmo ajustando o parâmetro μ . Nesse caso, o acoplamento de termostatos aos subsistemas é a alternativa mais eficaz.

Existem outras implicações relacionadas com o aumento do parâmetro massa fictícia. Uma delas diz respeito ao fato de que a massa fictícia é diretamente proporcional ao passo de tempo da integração e inversamente proporcional à mais alta frequência do sistema eletrônico. Se aumentamos demais o valor da massa fictícia, o número de passos de tempo de integração deverá ser maior e, conseqüentemente, o tempo computacional também. Além disso, corremos o risco de produzirmos resultados não físicos.

2.3 Teoria do Estado de Transição

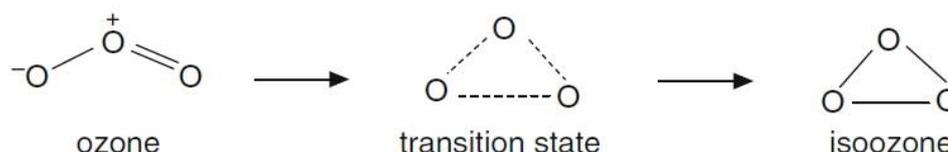
A partir do momento que a abordagem da Teoria das Colisões se mostrou inadequada para o estudo das taxas de reação, por utilizar aproximações consideradas grosseiras e não reproduzir bem as taxas experimentais, outra metodologia passou a ser desenvolvida para tal finalidade. A TST (do inglês *Transition State Theory*), como é conhecida hoje, deu seus primeiros passos no

trabalho desenvolvido por Pelzer e Wigner em 1932 e, posteriormente, foi generalizada por Eyring (EYRING, 1935) completando o entendimento das teorias de Arrhenius (ARRHENIUS, 1889). Essa abordagem tem como principal objetivo explicar a velocidade das reações químicas, por meio de um quase-equilíbrio entre reagente e produtos.

Dentro da abordagem da TST, toma-se como pressuposto fundamental, considerando um processo colisional reativo, a existência de uma superfície no espaço de fase que é dividida entre uma região de produto e outra de reagente. De modo que, considerando a trajetória de uma reação química “caminhando” por essa superfície, partindo da região de reagente em direção à região de produto, ela não deve alcançar a região de produto sem ter passado por uma região de transição, instável e de máxima energia, no caminho de mínima energia percorrido (TRUHLAR et al., 1996). Essa superfície de energia mostra como a energia associada a cada geometria assumida pelo sistema molecular muda durante toda a trajetória dessa reação.

2.3.1 Superfície de Energia Potencial

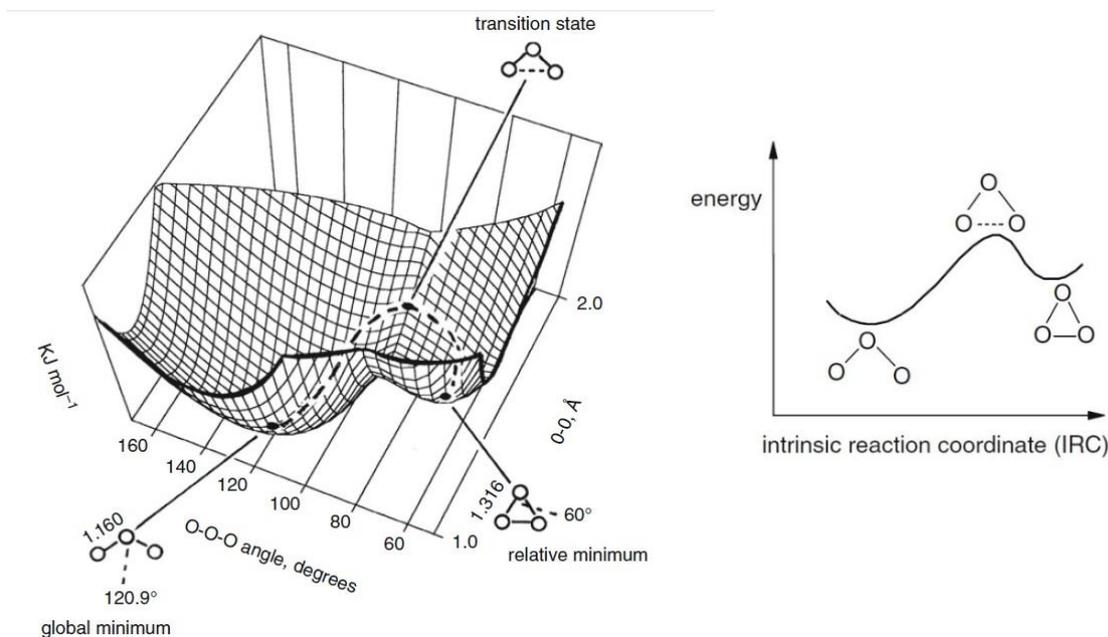
A Superfície de Energia Potencial (SEP) de um processo colisional reativo descreve a relação entre a energia e a geometria de um sistema molecular por meio de um gráfico de energia versus uma coordenada de reação. A coordenada de reação, por sua vez, relaciona parâmetros geométricos, como as distâncias interatômicas e/ou ângulos de interesse. Em linhas gerais, ela descreve como a energia do sistema muda de acordo com as mudanças da geometria. Tomaremos como exemplo a reação mostrada na figura 9.



Fonte: Imagem retirada do Livro *Computational Chemistry* (LEWARS, 2011).

Figura 9 - Molécula de ozônio passando por um estado de transição e convergindo em um isômero, chamado de isoozônio.

Considerando essa reação, podemos representar graficamente a SEP por meio de visualização 3D e 2D, conforme representado na figura 10.

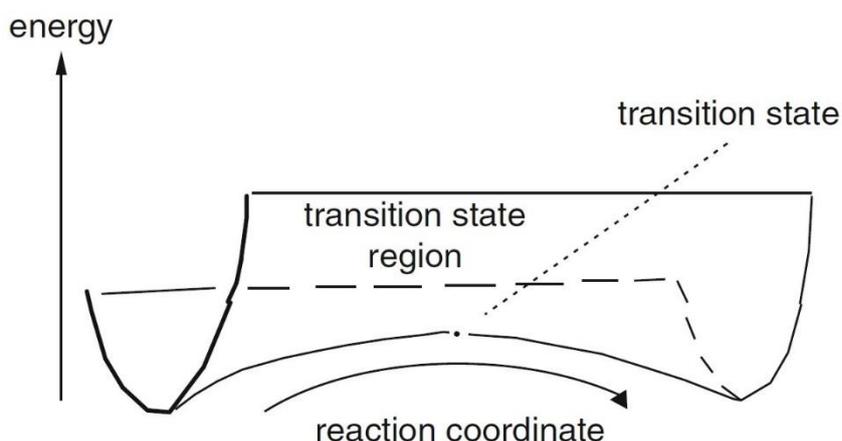


Fonte: Imagem retirada do Livro *Computational Chemistry* (LEWARS, 2011).

Figura 10 - Representação da SEP para a reação ozônio/isozone em representação tri e bi-dimensional, respectivamente. O gráfico bi-dimensional representa o caminho de mínima energia e a estrutura de transição se encontra no ponto máximo de energia dessa representação. Os dois mínimos correspondem ao reagente e ao produto, respectivamente.

Nesse caminho energético por onde a reação é apresentada, os três pontos de interesse onde se encontram o reagente, o produto e a estrutura de transição, são chamados de pontos estacionários. Considerando o diagrama 2D, qualitativamente, um ponto estacionário é um ponto onde a superfície é plana. Em outras palavras, é um ponto em que a superfície é paralela ao eixo da coordenada de reação. Matematicamente, um ponto estacionário é aquele em que a primeira derivada da energia em relação aos parâmetros geométricos é zero, $\frac{\partial E}{\partial q_1} = \frac{\partial E}{\partial q_2} = \dots = 0$. Para uma superfície com apenas uma estrutura de transição, como é o caso da reação representada na figura 10, teremos dois pontos de mínimo e um ponto de máximo, correspondentes aos estados estacionários. Dada uma determinada SEP, a região do espaço em que se encontra a estrutura de transição, também chamado de complexo ativado, é o ponto máximo no caminho de mínima energia, tal que $\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} < 0$. Os dois pontos estacionários de mínima energia correspondem ao reagente e ao produto,

respectivamente, definidos em $\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} > 0$. Na figura 10, o *ozone* representa um mínimo global, enquanto o *isoozone* representa um mínimo relativo. O mínimo global corresponde à espécie mais estável, com energia mais baixa (LEWARS, 2011). A estrutura de transição é um ponto de equilíbrio muito instável, que pode ser perturbado muito facilmente. A linha tracejada da figura 10 representa o caminho de reação intrínseco. Uma molécula que segue o caminho de reação intrínseco sai do mínimo global quando adquire energia suficiente para transpor a barreira de ativação e chega ao mínimo relativo, passando por um estado de transição. A estrutura de transição é um máximo apenas no caminho de reação intrínseco. Em outras direções este ponto é um mínimo ($\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} > 0$), por isso é chamado de ponto de sela (ver figura 11).



Fonte: Imagem retirada do Livro *Computational Chemistry* (LEWARS, 2011).

Figura 11 – O ponto de sela, ou estado de transição, é um máximo em relação ao caminho de reação, mas é um mínimo em relação aos outros pontos da superfície.

Uma Estrutura de Transição (TS), portanto, é um ponto de sela de uma determinada SEP. A SEP é uma superfície de entalpias, sendo que cada uma delas é relacionada a uma geometria¹⁷. Sabe-se que cada energia calculada não inclui a energia de vibração, e sabemos que, mesmo à zero Kelvin, a molécula possui uma energia, denominada Energia de Ponto-Zero (ZPE – *Zero-Point Energy*). Portanto, para uma melhor descrição do fenômeno, deve-se acrescentar à SEP uma correção

¹⁷ A energia livre difere da entalpia pela temperatura vezes a entropia (Energia livre de Gibbs: $E = \Delta H - T \cdot \Delta S$).

denominada ZPE, que adicionará a energia de ponto zero à curva de energia da reação analisada (LEWARS, 2011).

Outra importante característica relacionada à definição da SEP é a existência de uma frequência imaginária (simbolizada por um sinal negativo) associada à estrutura de transição. Como vimos, pela definição de estrutura de transição, devemos ter todas as primeiras derivadas da energia em relação às coordenadas nucleares iguais à zero e uma derivada segunda negativa, enquanto todas as outras segundas derivadas devem ser positivas. As segundas derivadas formam a matriz hessiana, que são as constantes de força. Os autovalores da matriz hessiana são usados para calcular os modos de vibração. Por isso, uma frequência negativa – imaginária – nos leva automaticamente à estrutura de transição.

2.3.2 Cálculo da Taxa de Reação

Vamos considerar a reação bimolecular de $A+BC$ passando por um estado de transição ABC^\ddagger e se tornando $AB+C$, ou seja



de modo que A, B e C devem ser interpretados como sendo átomos ou moléculas, onde A e BC são os reagentes, AB e C são os produtos e ABC^\ddagger é o complexo ativado. A energia potencial aumenta, à medida que os reagentes se aproximam e, se as moléculas alcançarem o estado de transição, certamente um complexo ativado será formado. A energia necessária para a formação deste complexo é denominada energia de ativação. Como podemos ver na figura 12, a energia de ativação é equivalente à altura da barreira. A variação da entalpia, ΔH , mostrada na figura 12 é basicamente a diferença de energia entre o reagente e o produto.

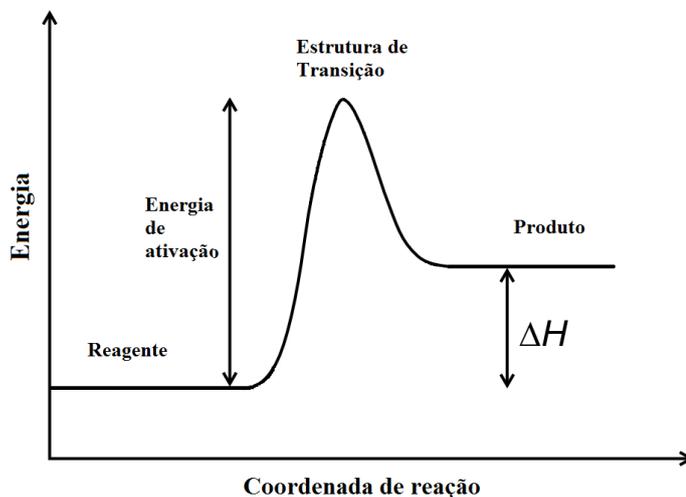


Figura 12 – Representação de um caminho de mínima energia de um processo colisional reativo.

Tratando reagentes e estado de transição dentro da distribuição de Boltzmann e desconsiderando efeitos de tunelamento quântico e saltos de um nível de energia para outro, a equação para a taxa de reação (BARRETO; VILELA; GARGANO, 2005, 2003; EYRING, 1935; HOUSTON, 2006; LAIDLER; KLING, 1983; RAMALHO et al., 2005; SANTIN et al., 2016; VILELA; GARGANO, 2005) no formalismo da TST é dada por

$$k_{\text{TST}}(T) = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{\text{ABC}^\ddagger}}{Q_A Q_{\text{BC}}} \exp\left(-\frac{V_a^{G^+}}{RT}\right), \quad (46)$$

onde Q_{ABC^\ddagger} , Q_A e Q_{BC} são as funções de partição da estrutura de transição e dos reagentes, respectivamente, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura do sistema, h é a constante de Planck, R é a constante dos gases ideais e E_0 é a diferença de energia entre estrutura de transição e os reagentes, que é a altura da barreira de potencial do estado fundamental, levando-se em consideração a energia de ponto zero (ϵ_{ZPE}), na forma

$$V_a^{G^+} = V^+ + \varepsilon_{\text{ZPE}}, \quad (47)$$

onde V^+ é a energia potencial clássica do ponto de sela.

A generalização feita por Eyring trata do complexo ativado dentro de um formalismo estatístico usando funções de partição. Assumindo que a energia de uma molécula é composta por basicamente quatro contribuições energéticas, que são a translacional, a rotacional, a vibracional e a eletrônica, as funções de partição serão dadas por um produto das funções de partição para cada grau de liberdade da molécula, na forma

$$Q = Q_{\text{trans}} Q_{\text{rot}} Q_{\text{vib}} Q_{\text{elet}}. \quad (48)$$

As funções de partição para cada contribuição energética citada (HOUSTON, 2006) estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 – Funções de partição para os graus de liberdade molecular.

	Graus de Liberdade	Função de Partição	Ordem de Grandeza
Translação por unidade de volume	3	$\frac{Q_{\text{Trans}}}{V} = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2}$	10^{24} cm^{-3}
Rotação – molécula linear	2	$Q_{\text{Rot-2D}} = \left(\frac{8\pi^2 I k_B T}{\sigma_e h^2} \right)$	10^2
Rotação – molécula não linear	3	$Q_{\text{Rot-3D}} = \left[\frac{\sqrt{\pi}}{\sigma_e} \left(\frac{8\pi^2 I_m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \right]$	10^3
Vibração			
Linear:	$n = 3N - 5$	$Q_{\text{vib}} = \prod_{i=1}^n \left[1 - \exp\left(-\frac{h\nu_i}{k_B T}\right) \right]^{-g_i}$	$1 - 10^n$
Não linear:	$n = 3N - 6$		
Eletrônica	-	$Q_{\text{Elet}} = \sum_{i=0}^n g_i \exp\left(-\frac{\varepsilon_i}{k_B T}\right)$	1

I é o momento de inércia ($I_m = I_A I_B I_C$), ν_i é a frequência vibracional, ϵ_i são os níveis de energia eletrônicos, g_i^{18} é a degenerescência e σ_e é um fator de simetria.

Portanto, no cálculo da taxa de reação, consideraremos uma função de partição total para os reagentes, e outra para o complexo ativado, sendo cada uma delas compostas pelas contribuições das funções de partição de cada grau de liberdade molecular, conforme dispostos na Tabela 1. Analisando as expressões das funções de partições e da Equação 48, notamos que a taxa de reação, em função da temperatura, pode ser completamente determinada com o cálculo das energias eletrônicas, geometrias e frequências do reagente e da estrutura de transição (TS).

Nesse momento é conveniente voltarmos à equação 46 para discorrermos sobre seu significado físico. O fator $k_B T/h$ é interpretado como sendo a frequência com que os reagentes tentam chegar até a TS. Já o restante da equação representa a razão entre o número de estados energéticos acessíveis ao complexo ativado dividido pelo número de estados energéticos acessíveis aos reagentes. A taxa de reação é apenas a frequência vezes essa razão (HOUSTON, 2006). De um modo geral, também é definida como a taxa com que o complexo se transforma nos produtos. É importante ressaltar que, uma vez atingida a configuração de complexo ativado, qualquer perturbação adicional provoca a formação dos produtos.

Antes da formulação da TST, Arrhenius havia proposto uma lei empírica de velocidade das reações, que sugere um aumento na velocidade de uma reação relacionado com o aumento da temperatura do sistema. Esse modelo contribuiu significativamente com as descrições da cinética química de uma reação, permitindo a análise da dinâmica reacional de processos colisionais a partir de dados cinéticos experimentais.

2.3.3 Formulação de Arrhenius

A formulação de Arrhenius relaciona a constante de velocidade de uma reação química com a temperatura e a energia de ativação. Como a velocidade da

¹⁸ Será 1 porque normalmente o estado ocupado é o de menor energia e singlete, por isso essa energia quase não contribui. O fator de simetria σ_e é igual ao número de caminhos de reações idênticos.

maioria das reações químicas aumenta à medida que a temperatura também aumenta, a proposta inicial de Arrhenius é basicamente:

$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right). \quad (49)$$

Essa equação foi verificada a partir de resultados experimentais. Nela, k é a constante de velocidade da reação, A é um fator pré-exponencial, R é a constante dos gases, T a temperatura absoluta e E_a é a energia de ativação. A energia de ativação, em uma descrição simplificada, pode ser interpretada como sendo a energia necessária para que exista a formação de produtos. Essa energia foi prevista pelo modelo de Arrhenius e sabe-se que ela é equivalente à altura da barreira energética a ser alcançada pelos reagentes para que seja viabilizada a formação dos produtos (ARRHENIUS, 1889).

É muito comum expressar as constantes das taxas de reação obtidas via TST em termos da forma canônica de Arrhenius, ou equação de Arrhenius modificada,

$$k = AT^n \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right), \quad (50)$$

que difere da eq. 49 pelo termo T^n . Isto é feito ajustando os valores das taxas de reação, obtidas a partir da TST e para um intervalo de temperatura, para a forma de Arrhenius modificada (Equação 50). Em outras palavras, determinam-se os coeficientes E_a , n e A de tal forma que a forma modificada de Arrhenius passa da melhor forma possível sobre todos os valores das taxas calculadas via TST, para uma dada faixa de temperatura.

Por muitos anos esse modelo vem sendo utilizado devido a sua significativa eficiência em reproduzir taxas de reação experimentais. Porém, com o avanço das técnicas experimentais, a validade desse modelo tem sido questionada devido à verificação de algumas inconsistências. Dentre elas podemos citar os comportamentos super e sub Arrhenius (AQUILANTI et al., 2010, 2012; KOHEN et al., 1999; LIMBACH; MIGUEL LOPEZ; KOHEN, 2006; MEANA-PAÑEDA; FERNÁNDEZ-RAMOS, 2014; NISHIYAMA et al., 2009; SILVA et al., 2013), a verificação da

existência de energia de ativação negativa (MOZURKEWICH; BENSON, 1984). Entretanto, o sistema estudado neste trabalho apresenta boa concordância com o modelo de Arrhenius.

2.3.3 Correções de Tunelamento

O tunelamento acontece quando uma partícula com energia menor que a barreira energética (interpretada na TST como energia de ativação) consegue “atravessar” a barreira de potencial. Em situações em que o efeito de tunelamento não é desprezível, inclui-se um coeficiente de transmissão ($k(T)$) para corrigir a taxa de reação conforme a expressão

$$k_{\text{TST}}^{\text{C}}(T) = k(T)k_{\text{TST}}(T), \quad (51)$$

onde $k_{\text{TST}}^{\text{C}}(T)$ é a taxa de reação corrigida por um coeficiente de transmissão ($k(T)$). Para avaliarmos os casos em que essa correção se faz necessária, uma das possibilidades é analisar o ângulo de *skew* (TRUHLAR; ISAACSON; GARRETT, 1985),

$$\beta = \arccos \left[\frac{m_A m_c}{(m_A + m_B)(m_B + m_C)} \right]^{1/2}, \quad (52)$$

onde m_A , m_B e m_c são as massas das entidades envolvidas no processo reativo. Esse ângulo define a curvatura do caminho de reação e pode variar de 0° à 90° . A análise desse ângulo pode definir a necessidade da utilização de uma correção de tunelamento porque ele define basicamente a largura da barreira. Se o ângulo de *skew* é grande ($\beta > 45^\circ$), a barreira é considerada larga e a possibilidade de ocorrer o tunelamento diminui bastante. Para ângulos próximos de 90° o fenômeno raramente acontece. Por outro lado, quanto menor esse ângulo, maior a possibilidade de uma partícula tunelar.

Com o intuito de incluir os efeitos de tunelamento quântico utilizaremos os modelos de Wigner (k_W) (WIGNER, 1932, 1937), Bell 1935 (k_{B_0}), Bell 1958 (k_{B_1} e k_{B_2}) (BELL, 1980) e a teoria da exponencial deformada (d-TST) (CAVALLI et al., 2014; SILVA et al., 2013) abaixo descritos:

$$k_W = 1 + \frac{1}{24} \left(\frac{h\nu^\ddagger}{k_B T} \right)^2, \quad (53)$$

$$k_{B_0} = \frac{\left[\frac{E_0}{h\nu^\ddagger} - \frac{E_0}{k_B T} e^{(E_0/k_B T - E_0/h\nu^\ddagger)} \right]}{\frac{E_0}{h\nu^\ddagger} - \frac{E_0}{k_B T}}, \quad (54)$$

$$k_{B_1} = \frac{\left(\frac{h\nu^\ddagger}{2k_B T} \right)}{\sin \left(\frac{h\nu^\ddagger}{2k_B T} \right)}, \quad (55)$$

$$k_{B_2} = \frac{\left(\frac{h\nu^\ddagger}{2k_B T} \right)}{\sin \left(\frac{h\nu^\ddagger}{2k_B T} \right)} - \frac{E_0 e^{(E_0/k_B T - E_0/h\nu^\ddagger)}}{\frac{E_0 k_B T}{h\nu^\ddagger} - E_0}, \quad (56)$$

$$k_{\text{TST}}(T) = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{\text{ABC}^\ddagger}}{Q_A Q_{\text{BC}}} \exp \left(1 - d \frac{V_a^{G+}}{k_B T} \right)^{1/d}, \quad (57)$$

e

$$d = -\frac{1}{3} \left(\frac{h\nu^\ddagger}{2V_a^{G+}} \right)^2, \quad (58)$$

onde ν^\ddagger é a frequência imaginária de cruzamento da barreira. A temperatura crítica, $T_c = h\nu^\ddagger/k_B$, é o parâmetro que delimita o grau de tunelamento: negligenciável ($T > 4T_c$), moderado ($T_c < T < 2T_c$) e intenso ($T < T_c$). A definição de uma temperatura de validade ($T_d = T_c + d E/2k_B$) demarca a aplicabilidade da teoria da exponencial deformada (d-TST) dentro dos regimes negligenciáveis ou moderados de tunelamento.

Capítulo 3 – Resultados

3.1 Teobromina

A Teobromina é regularmente consumida em diversos tipos de alimentos, por isso grande parte da população está exposta aos seus efeitos. Dentro do corpo sua metabolização é mediada por moléculas de água. Portanto, o estudo da hidratação de moléculas orgânicas é de fundamental importância para compreender o processo de absorção pelo corpo humano.

Realizamos um estudo de Estrutura Eletrônica (EE) comparativo entre alguns métodos (B3LYP, M06L) de cálculo com a base 6-31G(d,p) descrevendo a teobromina isolada e em outros 7 sistemas com moléculas de água explícitas. O principal objetivo desse estudo foi compreender a interação da molécula com o solvente a partir da análise do efeito do número de moléculas de água explícitas inseridas em cada sistema, a partir de cálculos de estrutura eletrônica. Mostramos como os orbitais de fronteira, o Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) e o espectro de infravermelho são alterados com a adição de moléculas de água explícitas nos sistemas estudados.

Fizemos também um estudo de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP) com a teobromina no vácuo e outro em solução aquosa. Analisamos as variações que ocorreram nos parâmetros geométricos, estruturais e eletrônicos da teobromina na presença do solvente e descrevemos as principais interações intermoleculares para, assim, melhor descrever as propriedades dessa solução. A partir dos cálculos de EE, mostramos em quais sítios da teobromina as interações com as moléculas de água acontecem e podemos, então, comparar com as interações verificadas durante a DMCP.

3.1.1 Estrutura Eletrônica

Os cálculos de EE foram realizados no programa Gaussian G09 (FRISCH et al., 2009), utilizando o conjunto de base 6-31G(d,p) e os níveis M06L (ZHAO; TRUHLAR, 2006b) e B3LYP (LEE; YANG; PARR, 1988). Os orbitais moleculares de fronteira e os MPE's foram visualizados através do software *Gauss View 5* (DENNINGTON et al., 2009). Os métodos baseados em DFT são menos dispendiosos computacionalmente que os métodos baseados na função de onda, como é o caso do método de HF (FERNANDES; JOA, 2007). Quando as propriedades eletrônicas são obtidas a partir da função de onda, temos um custo computacional maior, devido a dependência com o número (N) de elétrons do sistema, tendo assim $3N$ graus de liberdade. Já nos métodos baseados em DFT, tratamos apenas dos 3 graus de liberdade da densidade eletrônica, o que otimiza o tempo computacional envolvido. Por esse motivo trabalhamos com os funcionais B3LYP e M06L. O bem conhecido, e explorado na literatura, B3LYP é muito eficiente no cálculo das geometrias e apresenta um melhor desempenho global. O funcional M06L apresenta um bom desempenho geral (ZHAO; TRUHLAR, 2008). Esse funcional também é recomendado por gerar muito boas aproximações para a geometria e frequências vibratória (TIWARY; MUKHERJEE, 2014; ZHAO; TRUHLAR, 2006b). O conjunto de base utilizado, 6-31G(d,p), apresenta 2 funções de base, uma com 3 funções primitivas e outra com 1 função primitiva, e funções de polarização nos orbitais (d e p). Realizamos a otimização da geometria, o cálculo das frequências e cálculo da polarizabilidade de cada um dos sistemas, com ambos os métodos citados. Os sistemas de estudo são descritos na tabela abaixo.

Tabela 2 – Descrição dos sistemas moleculares analisados no estudo de EE.

Sistema 0	S0	1 molécula de teobromina isolada (fase gasosa).
Sistema 1	S1	1 molécula de teobromina + 1 molécula de água (solvente explícito).
Sistema 2	S2	1 molécula de teobromina + 2 molécula de água (solvente explícito).
Sistema 3	S3	1 molécula de teobromina + 3 molécula de água (solvente explícito).
Sistema 4	S4	1 molécula de teobromina + 4 molécula de água (solvente explícito).
Sistema 5	S5	1 molécula de teobromina + 5 molécula de água (solvente explícito).
Sistema 6	S6	1 molécula de teobromina + 6 molécula de água (solvente explícito).
Sistema 7	S7	1 molécula de teobromina + 7 molécula de água (solvente explícito).
Sistema 8	S8	1 molécula de teobromina + a constante dielétrica da água (meio contínuo).

A numeração adotada nas tabelas e gráficos desse trabalho para a teobromina a) isolada e b) hidratada podem ser observadas na figura abaixo.

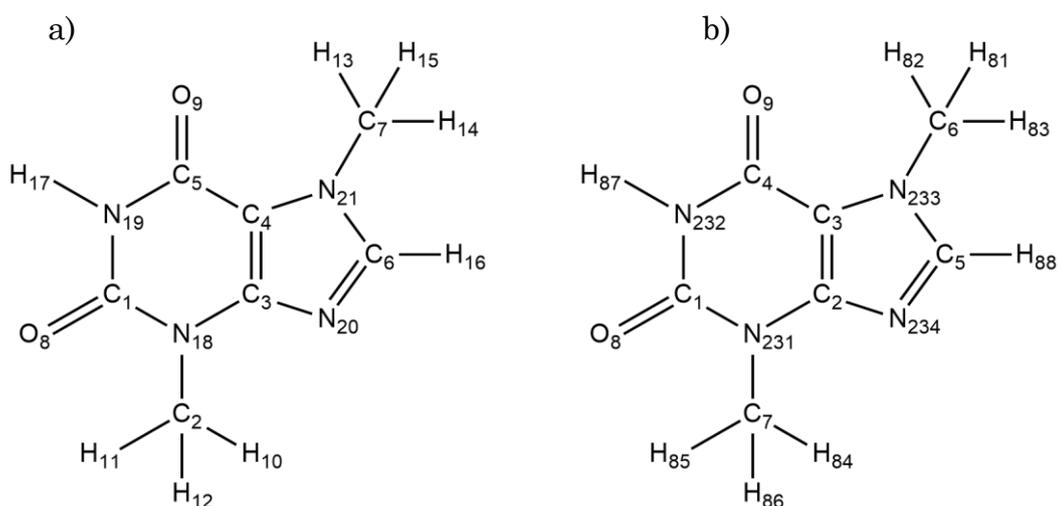


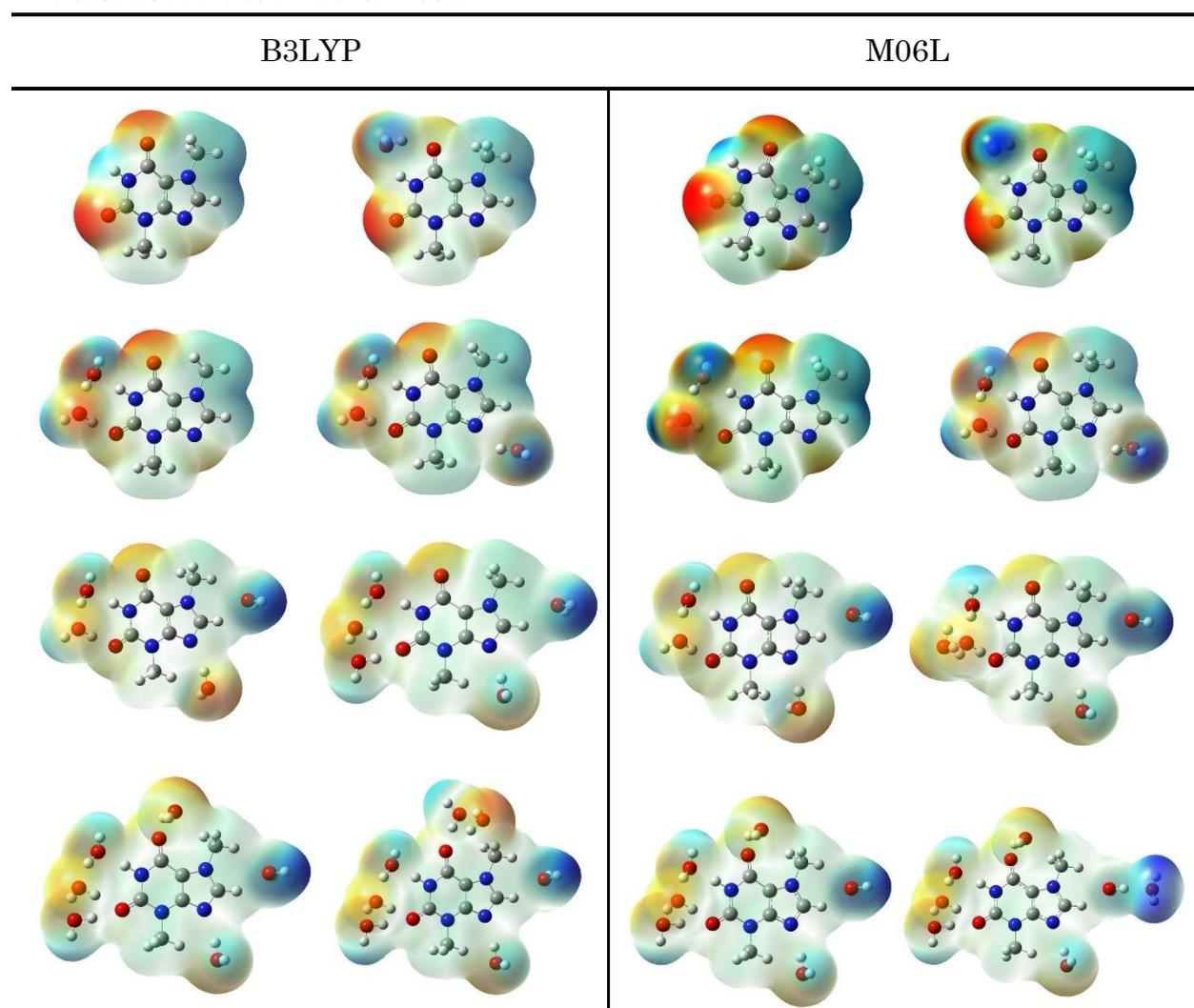
Figura 13 – Numeração correspondente à a) teobromina isolada e b) teobromina solvatada.

3.1.1.1 Mapas de potencial eletrostático

O MPE nos dá informações sobre a distribuição de cargas na molécula e é representado graficamente como uma superfície de potencial que envolve a molécula, uma nuvem eletrônica. Nele, as cores quentes (vermelho, laranja e amarelo)

correspondem a uma maior densidade eletrônica. De acordo com a diminuição da concentração de carga, as cores vão esfriando, passando pelo verde e chegando ao azul. Ou seja, as regiões em vermelho apresentam potencial negativo e as regiões em azul, positivo. A análise do MPE é um mecanismo muito eficaz para a identificação de sítios moleculares suscetíveis a ataques eletrofílicos, reações nucleofílicas e ligações de hidrogênio. Por esse motivo, são frequentemente utilizados para investigar as interações receptor-fármaco e enzima-substrato (OLIVEIRA et al., 2017; TERNAVISK et al., 2014). Os MPE's também se configuram como uma importante ferramenta para a química supramolecular, auxiliando a construção de materiais com novas propriedades e até máquinas moleculares (WHEELER; HOUK, 2009). A Tabela 3 mostra o MPE para os sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, a) gerados com a utilização do funcional B3LYP e com a utilização do funcional M06L.

Tabela 3 – Os respectivos MPE para os sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, gerados com a utilização do funcional B3LYP e do funcional M06L.



A análise do MPE para a molécula no vácuo nos mostra as regiões mais eletronegativas – em vermelho –, de modo que podemos concluir que as interações com os hidrogênios das moléculas do solvente deverão, primeiramente, acontecer nesses sítios. Ambos os níveis de cálculo nos forneceram resultados muito semelhantes para a molécula isolada. Analisando os MPE's da molécula isolada, percebemos que as interações com os hidrogênios das moléculas de água ocorrerão, primeiramente, nos sítios do O8, O9 e N20. Da mesma forma, sabemos que os oxigênios das moléculas de água irão interagir mais fortemente com os átomos H16 e H17 da molécula isolada. Analisando as configurações dos outros sistemas – com moléculas de água explícitas –, podemos perceber que as interações acima citadas realmente ocorrem em solução aquosa.

A adição de moléculas de água desloca consideravelmente as regiões de maiores densidade eletrônica, onde ocorre a interação com o solvente, como podemos perceber, observando o sistema 1. O O9 faz uma ligação de hidrogênio com a molécula de água e a região do O9 adquire uma coloração menos avermelhada, que notadamente representa uma diminuição da densidade eletrônica no local. Observamos então que a região que apresenta agora uma maior densidade eletrônica é a região do oxigênio da molécula de água. Esse comportamento é observado em todos os sistemas, devido a inserção de moléculas de água. Os MPE's foram obtidos de dois diferentes funcionais, mas não apresentaram diferenças significativas, exceto quando a configuração das moléculas de água foi alterada, como podemos observar na Tabela 3 para os MPS's do sistema 8.

3.1.1.2 Orbitais moleculares de fronteira

Os orbitais moleculares de fronteira são os orbitais que efetivamente participam e influenciam a ocorrência de ligações químicas. São eles o mais alto orbital molecular ocupado (*Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) e o mais baixo orbital molecular desocupado (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO).

As energias dos orbitais de fronteira descrevem o comportamento elétron-doador ou eletro-aceitador de um composto e, portanto, são muito utilizadas como um

índice de reatividade química na descrição da estrutura atividade (PEREIRA et al., 2016). A energia do HOMO pode estimar o potencial de ionização¹⁹ (PI) e mensurar o caráter elétron-doador de um composto. Quanto maior a energia do HOMO, maior será a sua capacidade de doar elétrons. A energia do LUMO mede o caráter elétron-aceitador e estima a afinidade eletrônica (AE). Quanto menor a energia do LUMO, mais facilmente esse orbital aceitará elétrons. A metade da soma do PI com a AE representa a eletronegatividade da molécula e a metade da diferença dessas duas grandezas é a dureza da molécula. Essas duas quantidades são conhecidos descritores da estrutura atividade de uma molécula. A diferença de energia dos orbitais HOMO e LUMO pode representar a excitabilidade da molécula (ELEMKE et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; TERNAVISK et al., 2014). Quanto menor essa energia, maior a facilidade para essa molécula ser excitada.

Construímos dois gráficos com as energias dos orbitais moleculares HOMO-1, HOMO, LUMO e LUMO+1, além da energia de GAP²⁰. Esses gráficos nos mostram as predições dessas energias feitas a partir dos cálculos com os funcionais B3LYP e M06L, como pode ser visto na Figura 14. Segundo Petr Bour o funcional B3LYP, além de prever qualitativamente bem as principais características dos espectros experimentais, também é eficiente na predição das energias de excitação (BOUR, 1999).

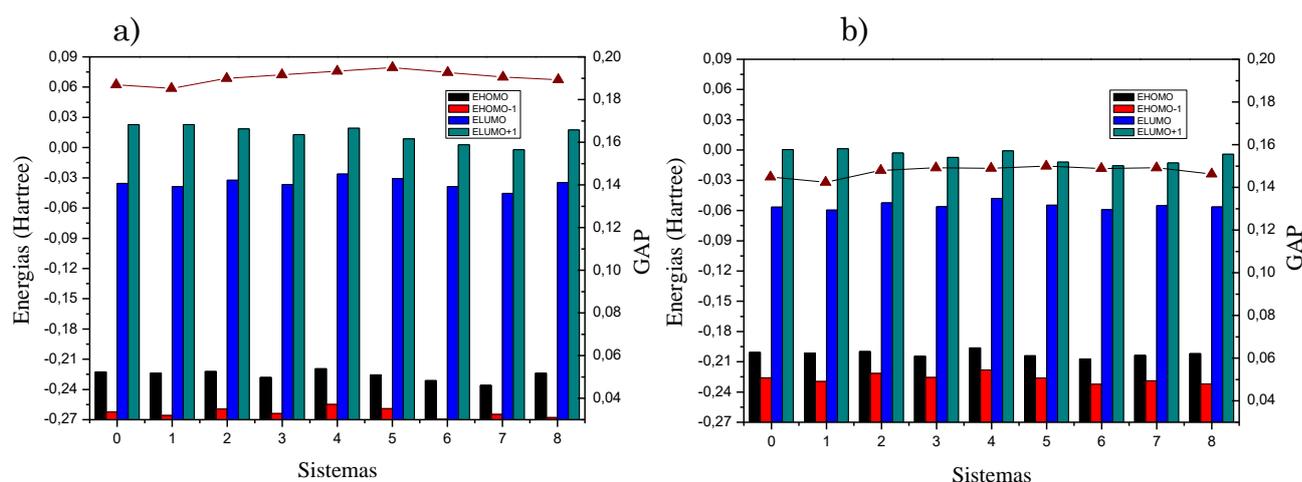


Figura 14 – a) Energias dos orbitais moleculares de fronteira obtidas via cálculo com funcional B3LYP. b) Energias dos orbitais moleculares de fronteira obtidas via cálculo com funcional M06L.

¹⁹ O potencial de ionização pode ser definido, de um modo geral, como a energia necessária para retirar um elétron da sua camada de valência.

²⁰ Nesse contexto, entenda-se por GAP a separação energética entre os orbitais HOMO e LUMO, ou seja, $E_{GAP} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$.

O GAP, calculado teoricamente, é equivalente a energia de excitação, calculada experimentalmente. Podemos ver na figura abaixo nas figuras 14a e 14b as energias dos orbitais de fronteira e seus respectivos GAP's, para todos os sistemas simulados, obtidas via cálculo com funcional B3LYP e funcional M06L.

Na figura 14a, que apresenta orbitais de fronteira calculados via funcional B3LYP, percebemos que o sistema 1 apresenta a menor diferença de energia entre os orbitais de fronteira, ou seja, fornece o menor valor de energia de GAP, predito por este funcional a respeito dos sistemas analisados. Este funcional também nos forneceu valores bem baixos para o orbital HOMO-1, quando comparados com os valores preditos pelo funcional M06L. Já a figura 14b, que apresenta orbitais de fronteira calculados via funcional M06L, nos mostra que, para todos os sistemas analisados, a energia de GAP se mostrou menor, em comparação com as energias dos orbitais de fronteira preditas via funcional B3LYP. De um modo geral, podemos perceber que o funcional M06L nos forneceu valores mais elevados do orbital HOMO (em preto) e menores valores de energia para o orbital LUMO (em azul). Ou seja, o funcional B3LYP aumenta a energia de GAP entre os orbitais de fronteira, quando comparado com os resultados previstos pelo funcional M06L, que diminui essa separação energética. Na Tabela 4 podemos observar os valores dessas energias.

Tabela 4 – Valores das energias dos orbitais moleculares e GAP's, em Hartree, para os sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, gerados com a utilização do funcional B3LYP e do funcional M06L.

Sistemas	B3LYP (Energias em Hartree)			M06L (Energias em Hartree)		
	E _{HOMO}	E _{LUMO}	GAP	E _{HOMO}	E _{LUMO}	GAP
0	-0,22251	-0,03560	0,18691	-0,20074	-0,05659	0,14415
1	-0,2238	-0,03866	0,18514	-0,20129	-0,05961	0,14168
2	-0,22223	-0,03236	0,18987	-0,19977	-0,05250	0,14727
3	-0,22818	-0,03661	0,19157	-0,20457	-0,05612	0,14845
4	-0,21953	-0,02633	0,19320	-0,19626	-0,04797	0,14829
5	-0,22554	-0,03062	0,19492	-0,20409	-0,05481	0,14928
6	-0,23134	-0,03871	0,19263	-0,20728	-0,05906	0,14822
7	-0,23583	-0,04541	0,19042	-0,20371	-0,05523	0,14848
8	-0,2239	-0,03467	0,18923	-0,20197	-0,05637	0,14560

Nas figuras 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 apresentaremos a representação gráfica dos orbitais moleculares HOMO-1, HOMO, LUMO e LUMO+1 calculados via B3LYP/6-31G(d,p) para os sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 respectivamente, bem como a energia desses orbitais em Hartree.

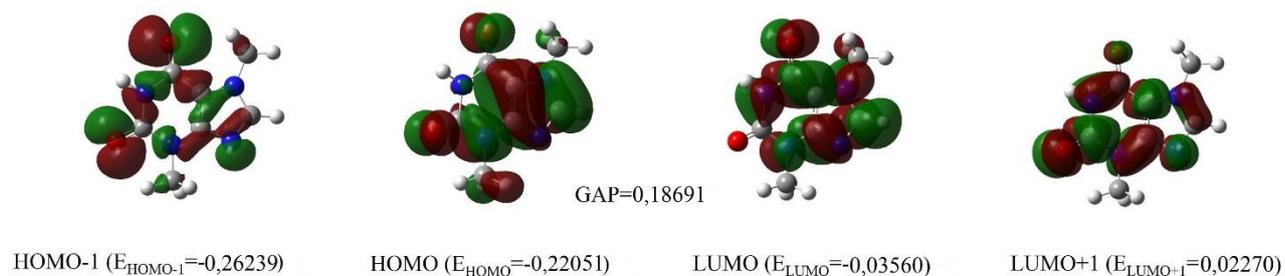


Figura 15 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 0 - teobromina isolada.

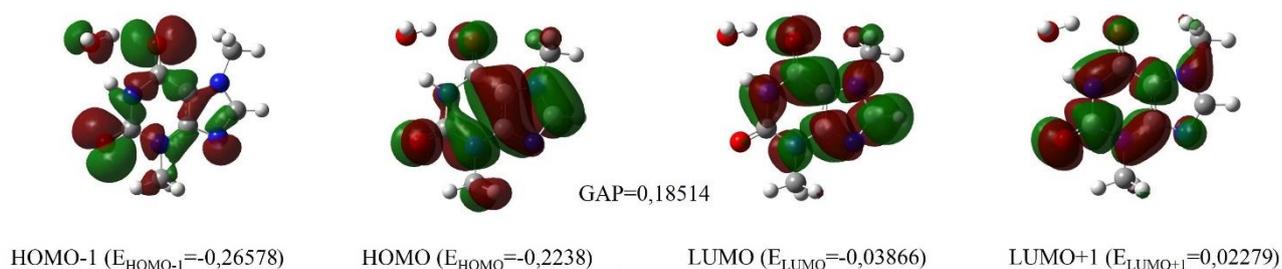


Figura 16 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 1 - teobromina com uma molécula de água.

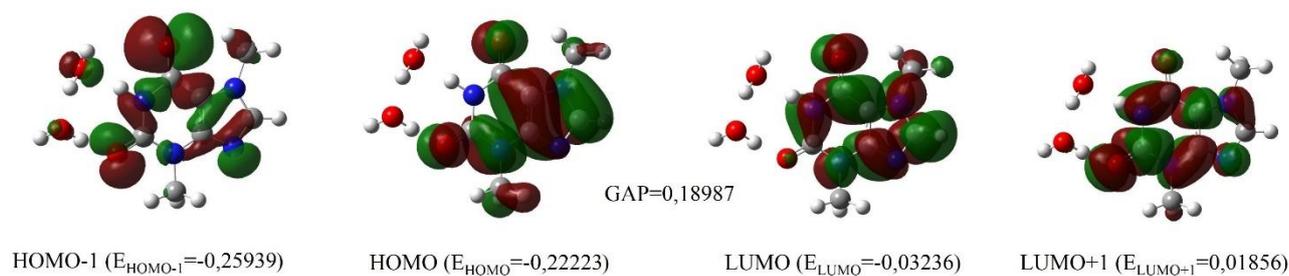


Figura 17 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 2 - teobromina com duas moléculas de água.

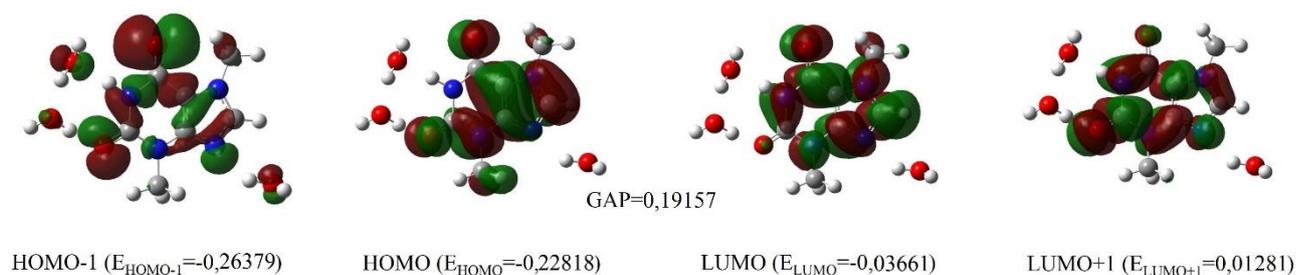


Figura 18 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 3 - teobromina com três moléculas de água.

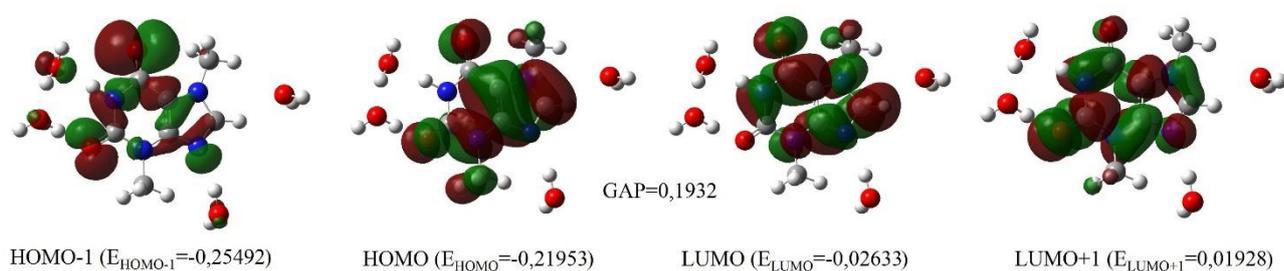


Figura 19 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 4 - teobromina com quatro moléculas de água.

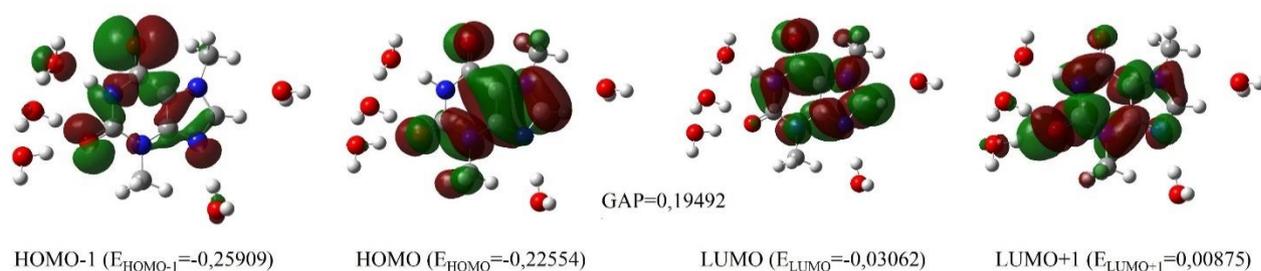


Figura 20 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 5 - teobromina com cinco moléculas de água.

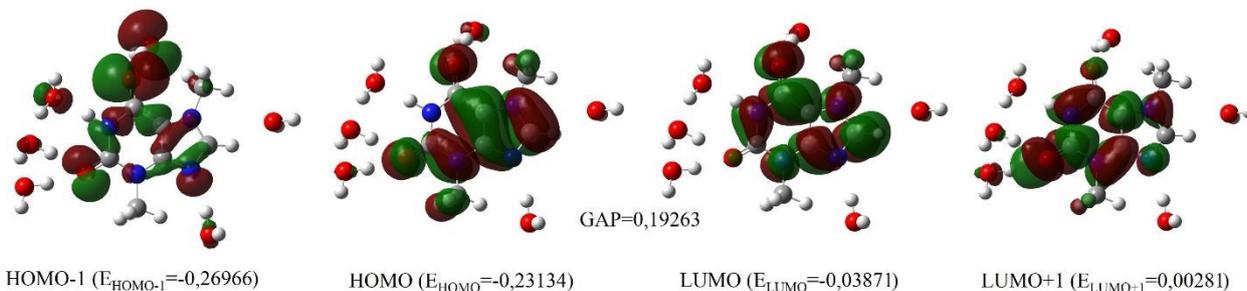


Figura 21 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 6 - teobromina com seis moléculas de água.

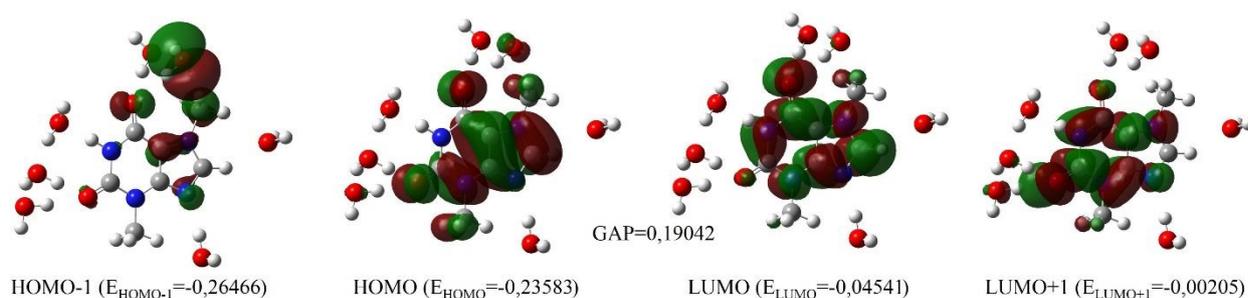


Figura 22 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional B3LYP para o sistema 7 - teobromina com sete moléculas de água.

Nas figuras 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 e 30 apresentaremos a representação gráfica dos orbitais moleculares HOMO-1, HOMO, LUMO e LUMO+1 gerados com a utilização do funcional M06L para os sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 respectivamente, bem como a energia desses orbitais em Hartree.

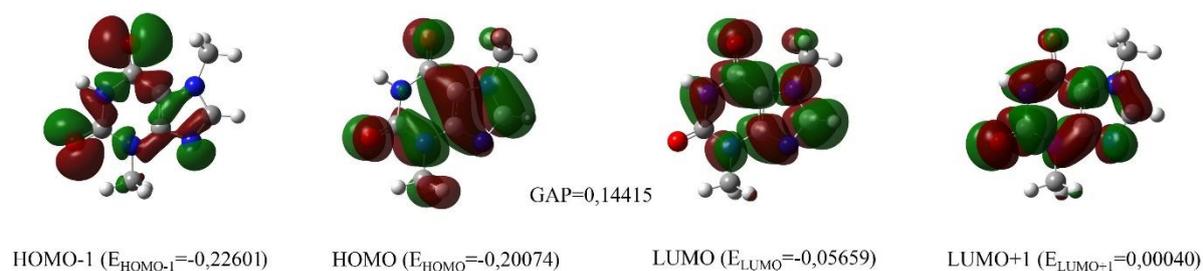


Figura 23 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 0 - teobromina isolada.

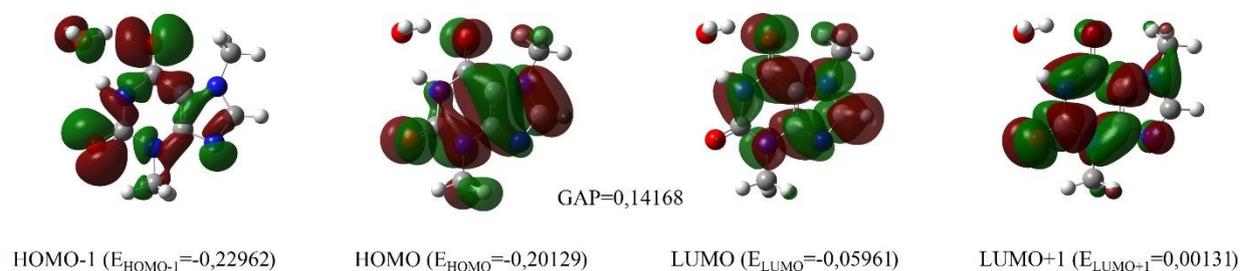


Figura 24 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 1 - teobromina com uma molécula de água.

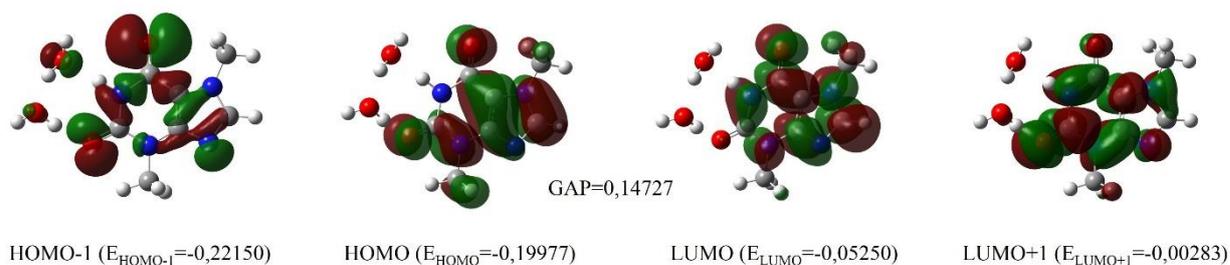


Figura 25 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 2 - teobromina com duas moléculas de água.

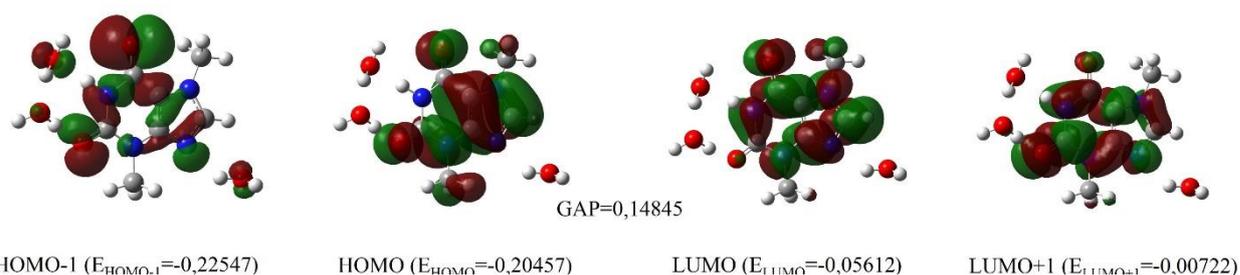


Figura 26 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 3 - teobromina com três moléculas de água.

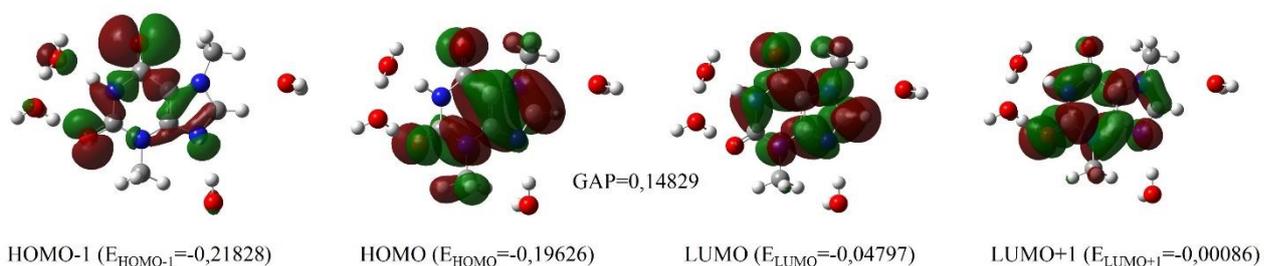


Figura 27 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 4 - teobromina com quatro moléculas de água.

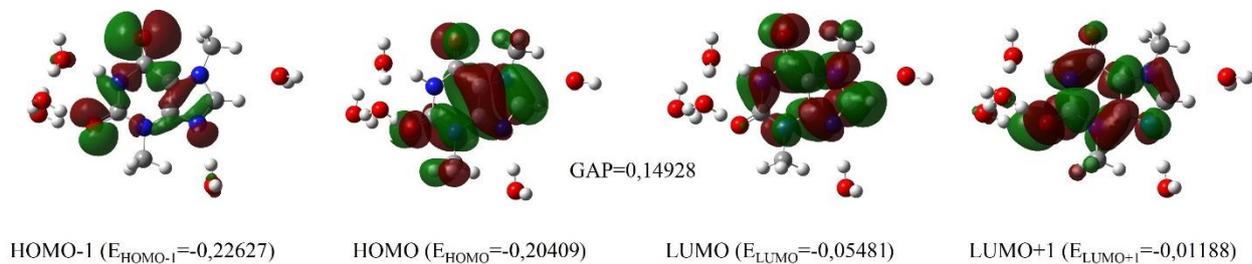


Figura 28 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 5 - teobromina com cinco moléculas de água.

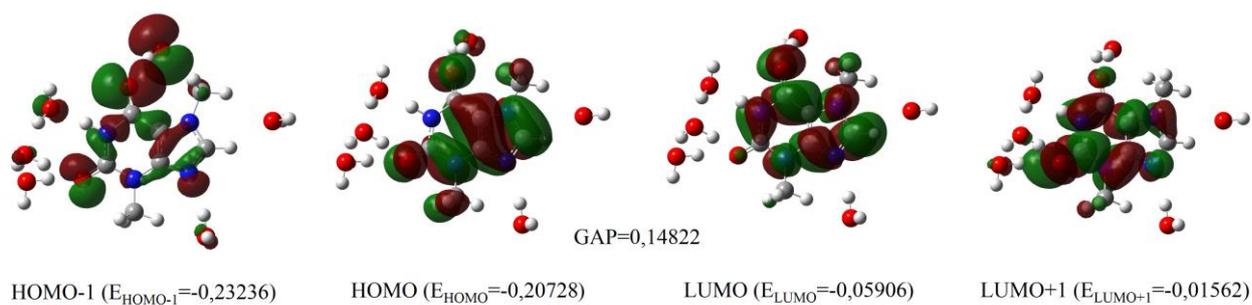


Figura 29 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 6 - teobromina com seis moléculas de água.

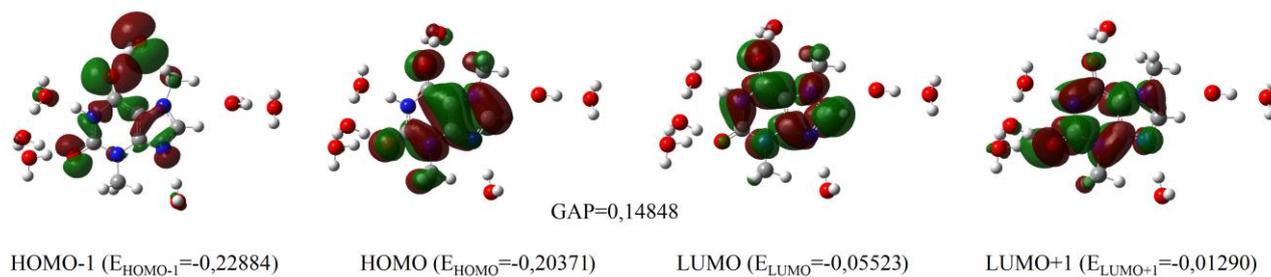


Figura 30 – Orbitais de fronteira obtidos via cálculo com o funcional M06L para o sistema 7 - teobromina com sete moléculas de água.

Na Tabela 5 temos a classificação segundo à simetrias de todos os orbitais de fronteira analisados.

Tabela 5 – Classificação segundo à simetria dos orbitais moleculares dos sistemas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, gerados com a utilização do funcional B3LYP e do funcional M06L.

B3LYP		M06L	
Sistema	Simetria Predominante	Sistema	Simetria Predominante
0	HOMO = π -ligante	0	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante
1	HOMO = π -ligante	1	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante
2	HOMO = π -ligante	2	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante
3	HOMO = π -ligante	3	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante
4	HOMO = π -ligante	4	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante
5	HOMO = π -ligante	5	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante
6	HOMO = π -ligante	6	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante
7	HOMO = π -ligante	7	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante
8	HOMO = π -ligante	8	HOMO = π -ligante
	LUMO = π -ligante		LUMO = π -ligante
	HOMO-1 = π -antiligante		HOMO-1 = π -antiligante
	LUMO+1 = π -antiligante		LUMO+1 = π -antiligante

Percebemos que a adição de moléculas de água não altera a simetria dos orbitais de fronteira da teobromina. No sistema 8 consideramos o meio contínuo com a adição da constante dielétrica da água. Nesse sistema também não foram verificadas alterações na simetria dos orbitais de fronteira. Apenas as energias desses orbitais foram alteradas, como foi visto na Figura 14 e na Tabela 4.

3.1.2 Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

Utilizamos o software HyperChem Professional 8.0.9 (PHILLIP ST., [s.d.]) para o desenho e para a pré-otimização dos sistemas. Nesta etapa construímos uma “caixa” (que representa somente as dimensões do sistema e não uma barreira física real) cúbica de 10 Å com uma molécula de teobromina (C₇H₈N₄O₂), que é o sistema teobromina-isolada. O sistema teobromina-água é composto por uma caixa cúbica de 14 Å com uma molécula de teobromina (C₇H₈N₄O₂) e 71 moléculas de água (H₂O) totalizando 234 átomos. O sistema teobromina-água apresenta a mesma densidade da água líquida. As estruturas dos sistemas foram otimizadas com a utilização do algoritmo *Polak-Ribiere* – disponível no software *HyperChem* – com condições periódicas. Essa pré-otimização fornece resultados aproximados da geometria de equilíbrio dos sistemas, o que nos garante um “chute” mais preciso da configuração de menor energia do sistema que será usada na simulação de dinâmica.

As simulações computacionais *ab initio* de DMCP foram realizadas utilizando o código de CP implementado no programa Quantum Espresso (QE) (GIANNOZZI et al., 2009). A função de onda eletrônica foi levada para o mínimo de energia, a superfície de BO, já que a DMCP não é feita para estados excitados, utilizando o algoritmo *Steepest Descent*. Após a minimização da energia, integração das equações de movimento foi realizada utilizando o algoritmo *Verlet* tanto para o sistema eletrônico quanto para o sistema iônico.

A estrutura eletrônica foi tratada dentro da aproximação do gradiente generalizado, usando o funcional de troca-correlação PBE (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996a). Os elétrons do caroço foram tratados através dos pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt, enquanto que os elétrons de valência foram representados por um conjunto de funções de base de ondas planas. Estas foram truncadas em uma energia cinética de corte (*E_{cutwfc}*) de 25 Ry, que representa a energia cinética máxima considerada para as ondas planas. Já a energia cinética de corte de ondas planas para a densidade de cargas (*E_{cutrho}*), que representa o número de ondas planas utilizadas na expansão da densidade de cargas e do potencial, deve ser escolhida conforme os pseudopotenciais utilizados. Para os pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt a recomendação é que se utilize um valor entre 8 e 12 vezes o

valor de E_{cutwfc} , então utilizamos o valor mínimo recomendado que equivale a 200 Ry. O parâmetro de massa fictícia μ utilizado foi 400 a.u. e o passo de integração, Δt , utilizado foi 5 a.t.u., que corresponde a aproximadamente 0,121 fs.

A temperatura do sistema iônico, em ambas as simulações, foi controlada através da utilização do termostato de *Nosé-Hoover*, que manteve a temperatura em torno de 300 K durante todo tempo de simulação. O sistema eletrônico evoluiu sem a utilização do termostato, tanto para a simulação do sistema teobromina-isolada quanto para a simulação do sistema teobromina-água. As coordenadas das posições atômicas foram salvas a cada 10 passos de integração (1,21 fs). A simulação de DM do sistema teobromina-isolada atingiu 120 ps de simulação e o sistema teobromina-água atingiu aproximadamente 60 ps de simulação computacional. A análise dos dados para determinação dos parâmetros geométricos, função de distribuição radial de pares, tempo médio de residência, entre outros, foi realizada através do *software* GQTEA, desenvolvido pelo prof. Dr. Ademir João Camargo, líder do Grupo QTEA (Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis).

3.1.2.1 Energias

Observamos a evolução temporal das energias dos sistemas analisados a fim de verificar se os resultados obtidos têm significados físicos coerentes. A separação adiabática das energias dos sistemas iônico, ECI, e eletrônico, ECFE, nos mostra que os elétrons permaneceram na superfície de BO e, portanto, não alcançaram estados excitados durante as simulações. A Figura 31 mostra que não houveram trocas de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico, tanto para a teobromina isolada quanto para a teobromina solvatada. Isso quer dizer que a separação adiabática foi alcançada durante todo tempo de simulação, garantindo que os elétrons não saíram do estado fundamental, em ambos os sistemas considerados.

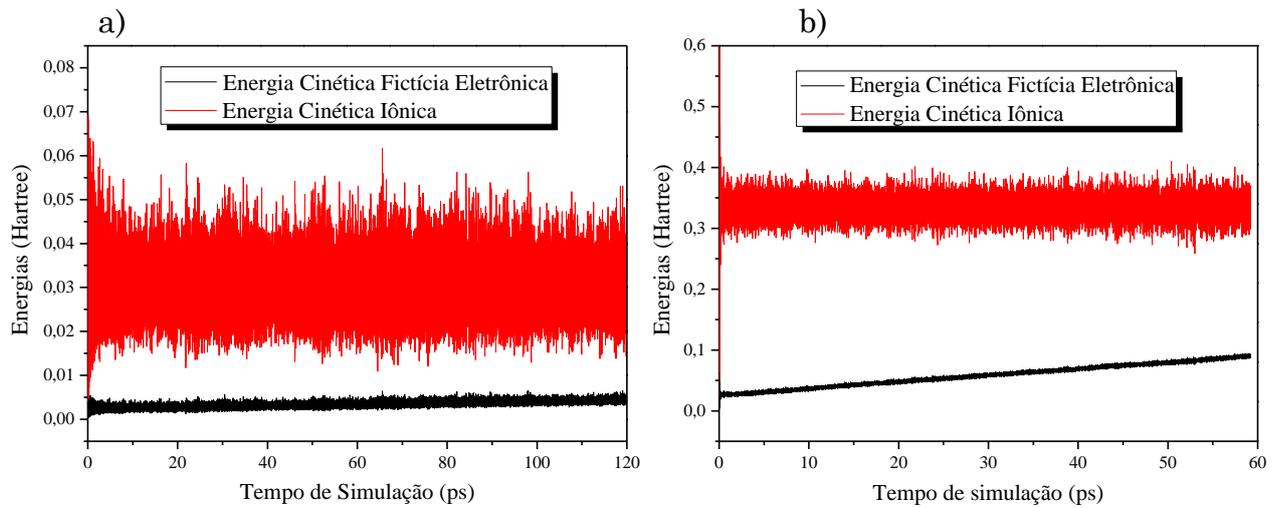


Figura 31 – Energias cinéticas eletrônica e iônica em função do tempo de simulação para a) o sistema teobromina-isolada e para b) o sistema teobromina-água.

Na figura 32 podemos observar as energias E_{Cons} , E_{Fis} e E_{KS} . Essas energias foram mais detalhadamente discutidas na seção 2.2.2. A energia conservada, E_{Cons} , como o próprio nome sugere, deve ser conservada durante a simulação. Essa energia representa uma constante de movimento e a conservação da mesma serve como uma verificação muito precisa do algoritmo de integração. Nesse sentido, é muito importante que não existam trocas de energia entre esses sistemas durante a dinâmica. Dessa forma, como podemos verificar graficamente, na simulação da teobromina, em ambos os sistemas, a eficiência da integração numérica foi alcançada durante a trajetória considerada.

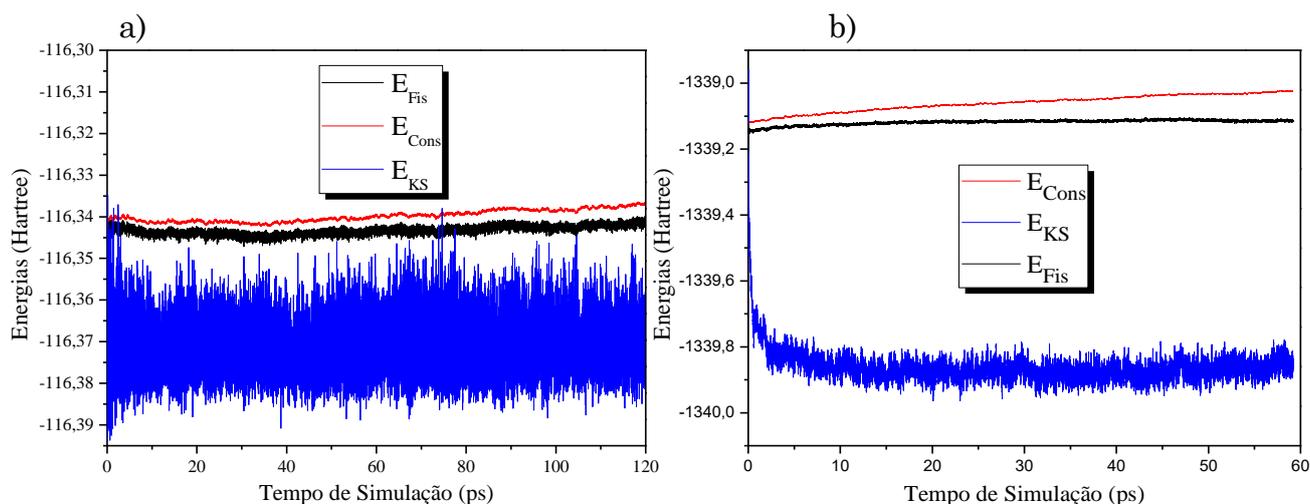


Figura 32 – Energias Física, Conservada e Potencial (KS) em função do tempo de simulação para a) o sistema teobromina-isolada e para b) o sistema Teobromina-água.

A partir da análise das energias dos sistemas simulados concluímos que os resultados de DMCP possuem significados físicos coerentes e, portanto, podemos dar continuidade a análise dos resultados da dinâmica.

3.1.2.2. Geometrias

A primeira informação relevante que se pode obter de uma simulação de DM é a descrição da geometria do sistema. A geometria é definida pela estrutura molecular em que o composto se apresenta. Estrutura molecular é o arranjo espacial dos átomos que formam as ligações químicas em uma molécula. Esse arranjo espacial é definido principalmente pelas distâncias de ligação, ângulos de ligação e ângulos diedrais. Os parâmetros geométricos da teobromina discutidos nesta seção serão as distâncias interatômicas e os ângulos interatômicos. Vamos apresentar, inicialmente, os parâmetros geométricos da teobromina no vácuo, calculados via DMCP. A Numeração utilizada nas tabelas é a mesma da Figura 13a.

Tabela 6 – Valores médios dos comprimentos de ligação do sistema teobromina-isolada, bem como os valores máximos e mínimos assumidos durante a DMCP e o desvio padrão de todos os valores assumidos durante a simulação computacional.

Ligações	Distâncias (Å)			Desvio Padrão
	Maior comprimento	Menor comprimento	Média	
C2 – H10	1,243	0,988	1,104	0,034
C2 – H11	1,243	0,996	1,104	0,033
C2 – H12	1,277	0,972	1,104	0,034
N18 – C1	1,555	1,288	1,402	0,031
N18 – C3	1,539	1,277	1,390	0,030
C1 – O8	1,412	1,111	1,238	0,022
C1 – N19	1,557	1,297	1,409	0,032
N19 – H17	1,093	0,968	1,024	0,015
N19 – C5	1,609	1,304	1,427	0,034
C5 – O9	1,405	1,112	1,239	0,025
C5 – C4	1,679	1,295	1,440	0,032
C4 – C3	1,554	1,287	1,399	0,030
C3 – N20	1,501	1,260	1,369	0,030
N20 – C6	1,461	1,248	1,346	0,027
C6 – N21	1,496	1,263	1,369	0,028
C6 – H16	1,223	0,990	1,094	0,029
N21 – C4	1,531	1,284	1,396	0,030
N21 – C7	1,628	1,353	1,470	0,034
C7 – H13	1,278	0,982	1,103	0,028
C7 – H14	1,249	0,989	1,104	0,030
C7 – H15	1,228	0,999	1,103	0,029
N18 – C2	1,617	1,347	1,471	0,034

Na Tabela 6 temos os valores médios das distâncias interatômicas da teobromina-isolada calculados a partir dos resultados da dinâmica molecular. A tabela 6 considera todos os valores assumidos durante a DMCP pelos comprimentos de ligação da teobromina-isolada no cálculo da média e do desvio padrão. Isso justifica os altos valores de desvio padrão²¹, mas também fornece uma média muito próxima dos valores experimentais.

²¹ O desvio padrão indica uma medida de dispersão dos dados em torno da média. Um alto desvio padrão indica que alguns dados estão bem espalhados em torno da média.

Tabela 7 – Valores médios dos ângulos de ligação do sistema teobromina-isolada, bem como os valores máximos e mínimos assumidos durante a DMCP e o desvio padrão de todos os valores assumidos durante a simulação computacional.

Ligações	Ângulos (°)			Desvio Padrão
	Maior ângulo	Menor ângulo	Média	
H11 – C2 – H12	130,047	87,970	109,610	5,314
H11 – C2 – H10	130,384	86,623	109,602	5,178
H12 – C2 – H10	132,930	89,824	109,596	5,172
C2 – N18 – C3	136,167	108,783	120,681	3,289
C2 – N18 – C1	133,287	105,340	119,144	3,287
H11 – C2 – N18	128,520	89,384	109,138	4,527
H10 – C2 – N18	126,786	91,781	109,145	4,510
N18 – C1 – O8	135,874	110,272	123,085	2,945
O8 – C1 – N19	134,676	109,833	121,619	2,983
C1 – N19 – H17	133,213	96,958	113,760	4,487
C1 – N18 – C3	130,149	109,058	119,104	2,458
N19 – C1 – N18	126,337	103,713	114,987	2,434
H17 – N19 – C5	133,014	91,898	115,013	4,538
C1 – N19 – C5	140,891	118,693	129,553	2,763
N19 – C5 – O9	135,240	108,560	121,044	3,086
N19 – C5 – C4	122,849	97,814	109,568	2,530
O9 – C5 – C4	143,305	115,266	129,036	3,333
C5 – C4 – C3	135,824	110,486	122,462	2,610
C5 – C4 – N21	142,445	119,699	131,613	2,843
C4 – C3 – N18	134,677	110,509	122,502	2,560
N18 – C3 – N20	136,091	113,189	125,401	2,737
C3 – C4 – N21	114,494	96,753	104,997	2,103
C4 – C3 – N20	121,197	101,734	111,691	2,231
C3 – N20 – C6	113,641	94,782	103,567	2,301
N20 – C6 – N21	123,892	104,612	113,561	2,287
N20 – C6 – H16	141,335	106,717	124,397	4,563
N21 – C6 – H16	138,714	103,539	121,363	4,379
C6 – N21 – C4	114,281	96,937	105,750	2,106
C4 – N21 – C7	141,038	113,851	126,618	3,413
C6 – N21 – C7	140,034	112,858	126,711	3,375
N21 – C7 – H14	128,376	91,799	109,423	4,365
N21 – C7 – H13	128,829	91,988	109,485	4,213
H13 – C7 – H15	132,826	87,941	109,249	4,704
H15 – C7 – H14	132,236	86,483	109,362	4,837
H13 – C7 – H14	129,136	89,733	109,303	4,871
N21 – C7 – H15	128,137	89,901	109,451	4,354
H12 – C2 – N18	131,435	92,353	109,138	4,512

Na Tabela 7 temos os valores médios dos ângulos interatômicos da teobromina no vácuo calculados a partir dos resultados da dinâmica molecular. Os ângulos médios e o desvio padrão de cada medida foram calculados, de mesma forma como procedemos para as distâncias interatômicas, considerando todos os valores assumidos durante a DMCP. O desvio padrão é relativamente alto devido ao grande número de distâncias e ângulos assumidas durante a DMCP, fazendo com que aumente a quantidade de números mais distantes da média. Porém, como temos muitos valores, a média se aproxima mais do valor real, coletado experimentalmente. Quanto maior o tempo de simulação, maior a concordância entre os valores experimentais e o valor teórico, tanto para as distâncias quanto para os ângulos.

Fizemos uma comparação dos valores de distâncias interatômicas entre os resultados cristalográficos experimentais (FORD et al., 1998) e os resultados obtidos via DMCP e cálculo de estrutura eletrônica. Essa comparação leva em conta a diferença relativo²² entre os valores teóricos e experimentais.

Tabela 8 – Valores médios dos comprimentos de ligação do sistema teobromina-isolada obtidos via B3LYP, M06L e DMCP, bem como os valores experimentais dos comprimentos de ligação da teobromina, e o módulo do erro relativo de todos os valores considerados.

Ligações	*Medida Experimental	Distâncias (Å)			Erros Relativos		
		B3LYP	M06L	DMCP	B3LYP	M06L	DMCP
N19 - H17	0,85	1,011	1,012	1,024	0,189	0,191	0,205
N18 - C2	1,473	1,451	1,461	1,471	0,015	0,008	0,001
C1 - N18	1,377	1,394	1,394	1,402	0,012	0,012	0,018
N18 - C3	1,377	1,374	1,379	1,389	0,002	0,001	0,009
N19 - C1	1,381	1,397	1,401	1,409	0,011	0,014	0,020
N19 - C5	1,397	1,409	1,407	1,427	0,009	0,007	0,021
C3 - C4	1,364	1,381	1,384	1,399	0,012	0,015	0,026
C1 - O8	1,231	1,218	1,22	1,238	0,010	0,009	0,006
C4 - C5	1,426	1,428	1,436	1,44	0,001	0,007	0,010
C4 - N21	1,388	1,38	1,385	1,396	0,006	0,002	0,006
C5 - O9	1,225	1,224	1,226	1,239	0,001	0,001	0,011
C3 - N20	1,363	1,356	1,359	1,369	0,005	0,003	0,004
C6 - N20	1,339	1,329	1,331	1,345	0,007	0,006	0,004
N21 - C6	1,343	1,355	1,357	1,368	0,009	0,010	0,019
C6 - H16	1,03	1,082	1,082	1,094	0,050	0,050	0,062
N21 - C7	1,469	1,448	1,46	1,47	0,014	0,006	0,001

* A medida experimental se encontra na referência (FORD et al., 1998).

²² Diferença relativa = (valor experimental - valor teórico) / valor experimental.

Os comprimentos de ligação apresentados na tabela 8 foram representados graficamente na Figura 33.

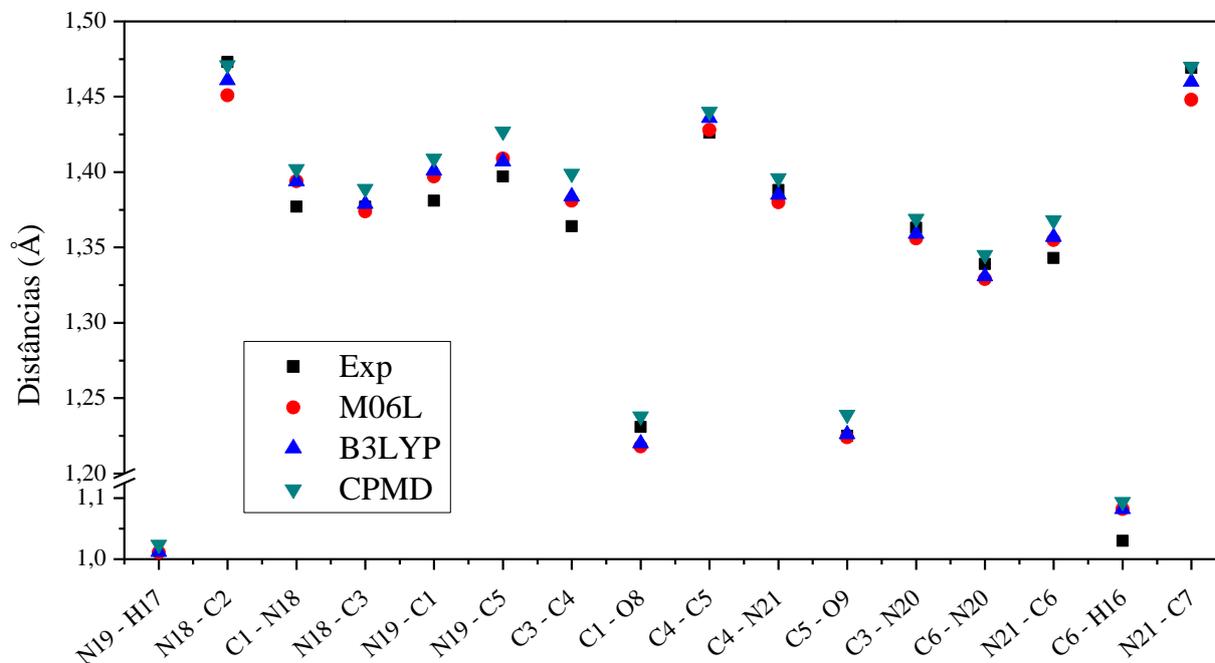


Figura 33 – Representação gráfica dos valores médios dos comprimentos de ligação do sistema Teobromina-isolada obtidos via B3LYP, M06L e DMCP, bem como os valores experimentais dos comprimentos de ligação da Teobromina.

Os três métodos de cálculo utilizados (B3LYP, M06L e DMCP) para a predição das distâncias interatômicas apresentam boa concordância com os resultados experimentais. Os maiores erros foram observados para os comprimentos de ligação envolvendo hidrogênios, o que é perfeitamente aceitável, tendo em vista que os resultados experimentais não são tão precisos para esse tipo de ligação. A distância de ligação que sofreu a maior variação em relação ao resultado experimental foi a N19 - H17, tanto para os cálculos de estrutura eletrônica quanto para o cálculo de DM. A ligação C6 - H16 também sofreu variação significativa para todos os métodos de cálculo considerados.

A comparação entre os ângulos de ligação calculados via B3LYP, M06L e DMCP da teobromina isolada é apresentada na Tabela 9 e segue a numeração apresentada na Figura 13a.

Tabela 9 – Valores médios dos ângulos de ligação do sistema teobromina-isolada obtidos via B3LYP, M06L e DMCP, bem como os valores experimentais dos ângulos da teobromina, e o módulo do erro relativo de todos os valores considerados.

Ângulos	*Medid	Ângulos (°)			Erros Relativos		
	a Experi- mental	B3LYP	M06L	DMCP	B3LYP	M06L	DMCP
C1-N19-C5	129,1	130,3	130,6	129,5	0,009	0	0,003
C1-N19- C5-N19-	116,7	113,8	113,6	113,8	0,025	0,026	0,025
N19-C1-	114,2	115,9	115,8	115,0	0,015	0,014	0,007
N19-C1-O8	116,4	115,1	114,7	115,0	0,011	0,015	0,012
N18-C1-O8	121,5	121,3	121,8	121,6	0,002	0,002	0,001
C1-N18-C3	122,1	123,6	123,5	123,1	0,012	0,011	0,008
C1-N18-C2	118,9	119,5	119,7	119,1	0,005	0,007	0,002
C3-N18-C2	119,2	119,9	119,9	119,1	0,006	0,006	0,001
N18-C3-C4	121,8	120,6	120,4	120,7	0,010	0,011	0,009
N18-C3- N18-C3-	122,4	122,5	122,2	122,5	0,001	0,002	0,001
C4-C3-N20	124,9	125,7	125,7	125,4	0,006	0,006	0,004
C3-C4-C5	112,7	111,7	112,1	111,7	0,009	0,005	0,009
C3-C4-N21	122,9	123,0	123,7	122,5	0,001	0,006	0,003
C5-C4-N21	105,1	105,1	104,9	105,0	0	0,002	0,001
N19-C5-C4	132,3	131,9	131,4	131,6	0,003	0,007	0,005
N19-C5-O9	110,3	110,0	109,1	109,6	0,003	0,011	0,006
C4-C5-O9	121,1	121,9	122,2	121,0	0,007	0,009	0,001
C4-N21-C6	128,6	128,5	128,7	129,0	0,001	0,001	0,003
C4-N21-C7	105,6	105,7	105,8	105,7	0,001	0,002	0,001
C6-N21-C7	127,6	126,2	125,9	126,6	0,011	0,013	0,008
N21-C6-	126,8	127,9	128,3	126,7	0,009	0,012	0,001
N21-C6-	114,3	113,7	113,9	113,6	0,005	0,003	0,006
N20-C6-	121,1	121,7	121,3	121,4	0,005	0,002	0,002
C3-N20-C6	124,4	124,6	124,8	124,4	0,002	0,003	0
	102,3	103,7	103,2	103,6	0,014	0,009	0,013

* A medida experimental se encontra na referência (FORD et al., 1998).

A predição dos ângulos apresenta boa concordância com os resultados experimentais, para os três métodos de cálculo utilizados (B3LYP, M06L e DMCP). Da mesma forma que verificado para as distâncias, os maiores erros foram observados para os ângulos envolvendo hidrogênios, o que é novamente aceitável, tendo em vista que os resultados cristalográficos experimentais não são tão precisos quando as ligações e os ângulos que envolvem hidrogênios. O ângulo de ligação que sofreu a maior variação em relação ao resultado experimental foi o C1-N19-H17, tanto para os cálculos de estrutura eletrônica quanto para o cálculo de DM. Os ângulos de ligação apresentados na tabela 9 foram representados graficamente na Figura 34.

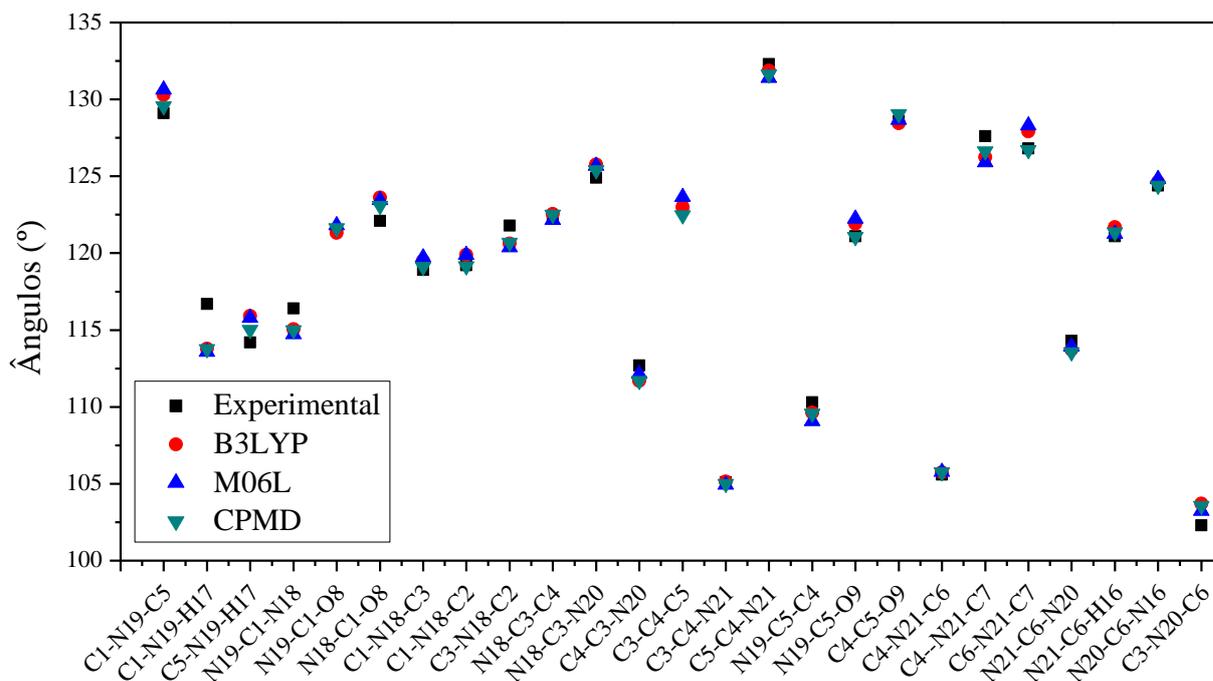


Figura 34 – Representação gráfica dos valores médios dos ângulos de ligação do sistema Teobromina-isolada obtidos via B3LYP, M06L e DMCP, bem como os valores experimentais dos ângulos de ligação da Teobromina.

3.1.2.3. Interações intermoleculares

Para termos uma visão geral da solvatação da teobromina analisamos individualmente todas as principais interações intermoleculares que a teobromina apresentou em água. Esta análise é feita por meio da utilização da Função de Distribuição Radial de Pares (FDRP), do Tempo Médio de Residência (TMR) e das distâncias e ângulos intermoleculares, que caracterizarão efetivamente os principais sítios hidrofílicos da teobromina. Depois dessa caracterização, faremos uma análise comparativa entre os valores médios de distâncias e ângulos das principais interações da teobromina com a água calculadas via DMCP com as distâncias e ângulos obtidos via cálculo de estrutura eletrônica.

A FDRP é uma ferramenta muito poderosa para a determinação da estrutura de um líquido por meio da disposição das moléculas/átomos ao redor de um átomo específico. De modo geral, ela avalia a correlação entre as partículas de um sistema de muitos corpos. Quando a FDRP, $g(r)$, assume valores mais alto, a densidade de partículas é maior naquela região. E esse é um indicativo muito preciso de interações mais significativas com o solvente (FILETI, 2000). Ou seja, a FDRP nos

fornece informações sobre a primeira camada de solvatação do composto estudado. O TMR é o tempo médio que uma partícula reside em uma determinada região do espaço, quando essa região é monitorada. Esse "tempo de ocupação" é uma quantidade fundamental para se analisar a difusão das moléculas e as interações intermoleculares em uma solução.

As interações mais significativas da teobromina com o solvente ocorreram nos sítios dos átomos H87, N234, O8 e O9. Os átomos N234, O8 e O9 são mais eletronegativos, como sugere a análise do MPE feita na seção 3.1.1.1, e, portanto, devem interagir de modo significativo com os hidrogênios das moléculas de água. Já o átomos H87 interagem com os oxigênios do solvente. A numeração considerada nas análises da teobromina é a mesma da Figura 13b.

3.1.2.3.1 Análise das interações intermoleculares do sítio H87

A primeira interação significativa evidenciada durante a análise do processo de hidratação da teobromina foi a interação entre o hidrogênio H87 do anel pirimidínico com o O1, de uma das moléculas de água.

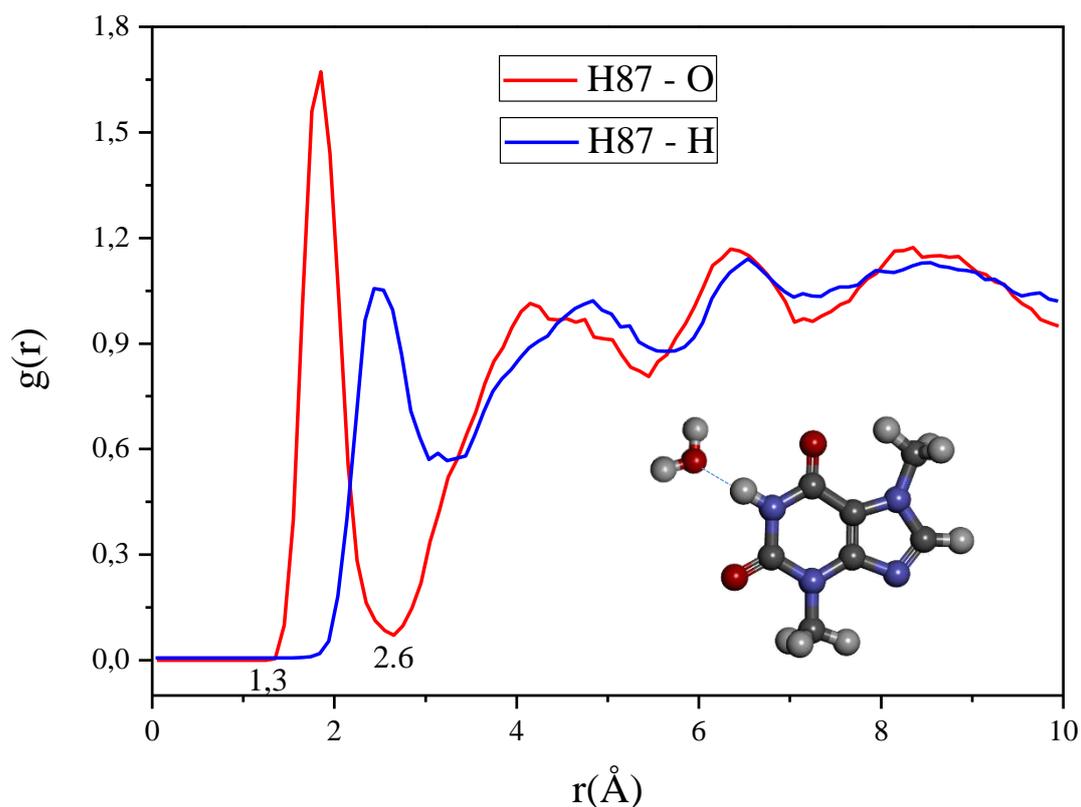


Figura 35 – FDRP para o átomo H87 com os todos os oxigênios da água (curva em vermelho) e FDRP para o átomo H87 com os todos os hidrogênios da água (curva em azul).

A FDRP do átomo H87 da teobromina com os oxigênios da água – curva em vermelho da Figura 35 – apresentou um pico bem definido na região entre 1,3 e 2,6 Å. Isso significa que a primeira camada de solvatação do H87 está contida nessa região, sendo que o máximo da distribuição acontece em 1,8 Å. A FDRP do átomo H87 da teobromina com os hidrogênios da água, curva em azul, apresenta um pico bem definido, com máximo da distribuição em 2,5 Å. A FDRP para os oxigênios tem um pico bem mais próximo do centro do átomo H87, sugerindo que o oxigênio da molécula de água interage com esse hidrogênio, como é ilustrado na Figura 35.

Na primeira camada de solvatação ($1,3 \leq r \leq 2,6$ Å) desse hidrogênio temos, em média, 0,9 átomos por frame. O TMR de todos os átomos de oxigênio na primeira camada de solvatação do H87 é 0,6 ps.

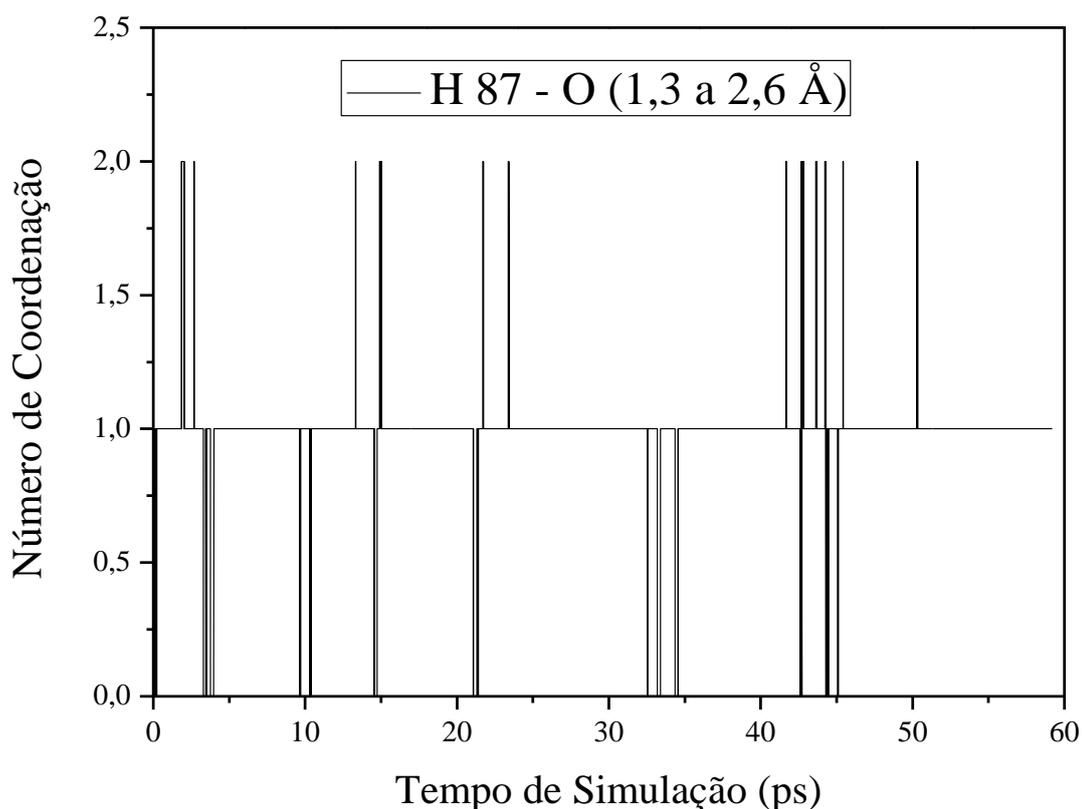


Figura 36 – TMR para o átomo H87 com todos os oxigênios da água ($1,3 \leq r \leq 2,6 \text{ \AA}$).

Podemos observar, através do gráfico da Figura 36, que em alguns momentos até 2 átomos frequentam simultaneamente a primeira camada de solvatação do H87, mas em quase toda simulação pelo menos um átomo permanece nessa região. Ao todo 4 átomos de oxigênio entram e saem dessa região durante os 60 ps de simulação, sendo que apenas uma molécula interage de maneira significativa com esse hidrogênio. Essa molécula de água, que chamaremos de molécula 1 ou apenas O1, permanece na primeira camada de solvatação do H87 por 48,4 ps, fazendo 32 trocas e apresentando, portando, um TMR de 1,5 ps. Essa molécula de água faz uma ligação permanente com a teobromina através do H87. Dada a pequena quantidade e o tempo relativamente curto com que outros oxigênios frequentando essa *shell*, podemos dizer que praticamente não existem trocas entre moléculas de água para competir pela ligação de hidrogênio com este grupo. Para caracterizarmos essa interação formalmente, segundo os critérios elencados por Thomas Steiner (STEINER, 2002), lançamos mão do cálculo das distâncias e ângulos envolvidos. A partir de um estudo detalhado sobre as ligações de hidrogênio Steiner sugere que

essas ligações podem ser caracterizadas como fortes, moderadas e fracas. Uma ligação de hidrogênio forte possui distância de ligação entre 1,2 e 1,5 Å e apresentará um ângulo entre 170 e 180°. Uma ligação de hidrogênio de intensidade moderada possui distância de ligação entre 1,5 e 2,2 Å e apresentará ângulo maior que 130°. Uma ligação de hidrogênio de fraca possui distância de ligação maior que 2,2 Å e ângulo maior que 90°.

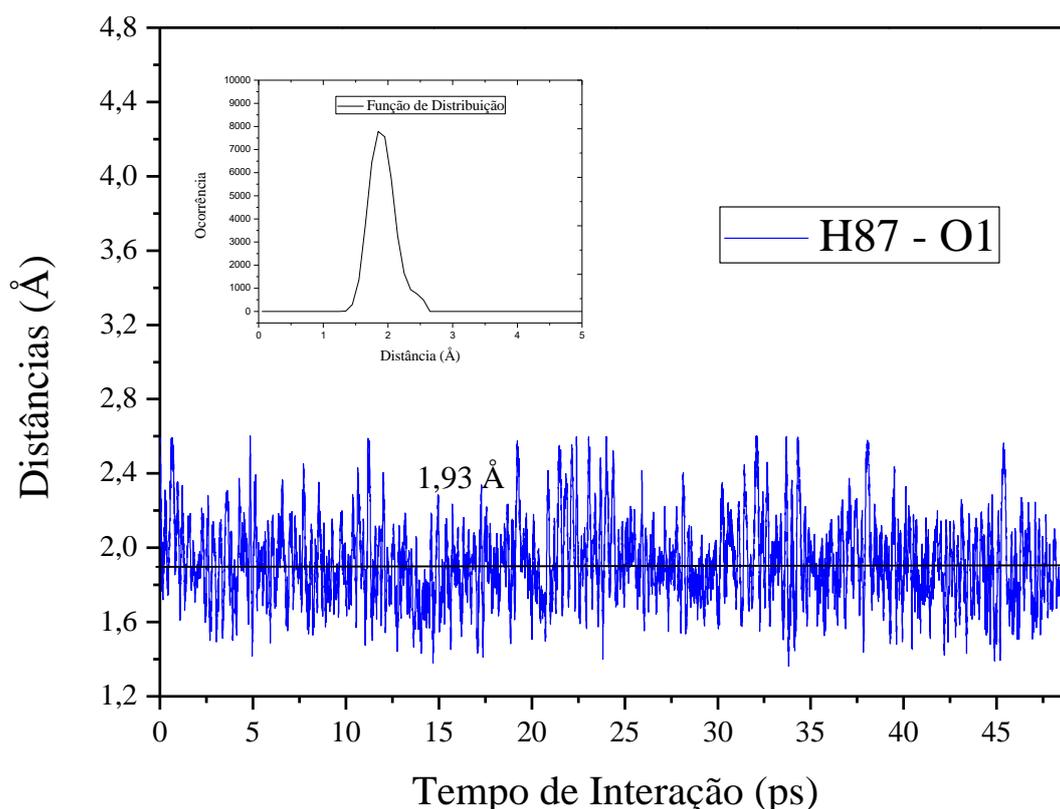


Figura 37 – Distâncias de ligação entre o átomo H87 da teobromina e o átomo O1 do solvente. O gráfico interno é a função de distribuição de distâncias entre os átomos H87 e O1.

A Figura 37 representa graficamente todos os valores de distância assumidos durante os 48,4 ps em que a interação do H87 com o O1 acontece, bem como a função de distribuição dessas distâncias. Essa distância de ligação assume valores entre 1,3 e 2,6 Å, mas a distância de ligação média para essa interação é 1,92 Å. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 1,9 Å, o que, como se espera, concorda em absoluto com o valor médio alcançado para essa distância de ligação.

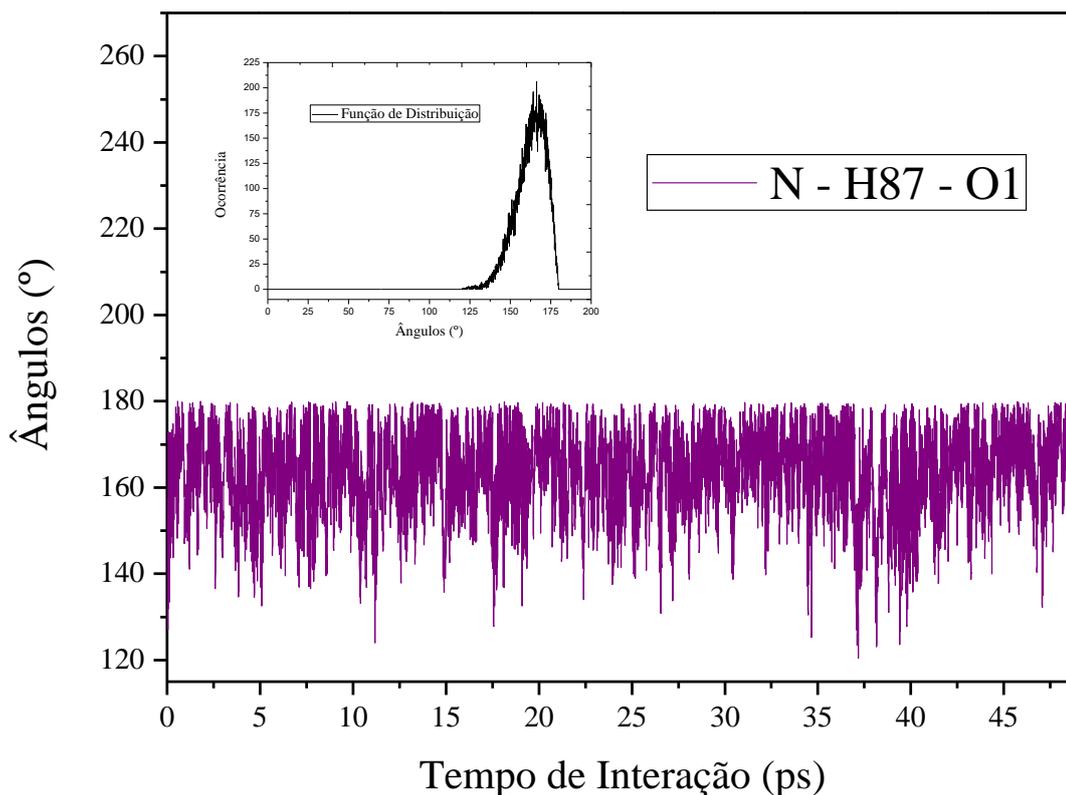


Figura 38 – Ângulos de ligação entre os átomos N – H87 – O1. O gráfico interno é a função de distribuição para os ângulos envolvidos nessa interação.

Na Figura 38 temos um gráfico que mostra todos os ângulos assumidos durante os 48,4 ps em que a interação do H87 com o O1 acontece, bem como a função de distribuição desses ângulos. Os ângulos dessa interação assumem valores entre 120,4 e 179,9° e o ângulo médio é de 162,7°. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 165°, o que concorda em absoluto com o valor médio.

Considerando os valores médios das distâncias e ângulos dessa interação, concluímos que ela pode ser caracterizada como uma ligação de hidrogênio moderada. Porém, considerando todos os valores de distâncias e ângulos assumidos durante a DM, é razoável assumir que em vários momentos da simulação essa interação tem caráter de uma ligação de hidrogênio forte. Isto porque tanto as distâncias como os ângulos possuem variações consideráveis. Essa proposição corrobora com a afirmação de Jeffrey (JEFFREY; SAENGER, 2013), sobre ligações de hidrogênio fortes se formarem quando um dos átomos é bastante eletronegativo, como é o caso do oxigênio.

3.1.2.3.2 Análise das interações intermoleculares do sítio O8

Outra interação muito significativa foi a interação que ocorreu entre o oxigênio O8 do anel pirimidínico com o H2, de uma das moléculas de água.

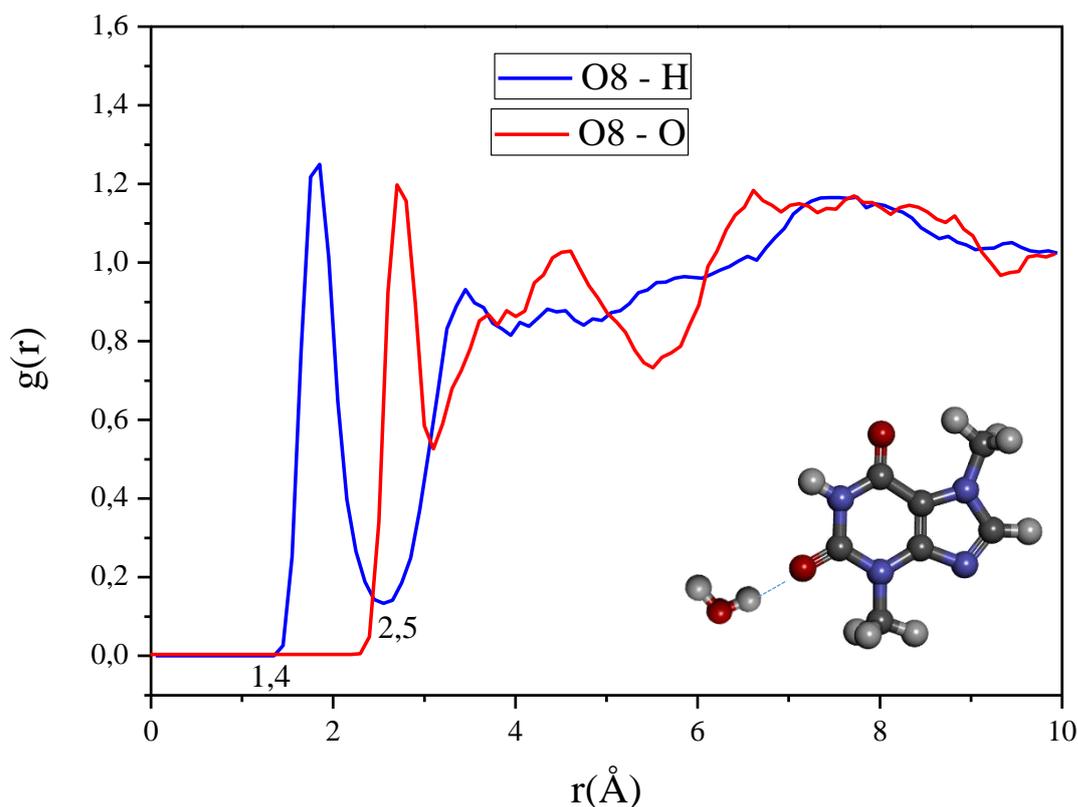


Figura 39 – FDRP para o átomo O8 com os todos os hidrogênios da água (curva em azul) e FDRP para o átomo O8 com os todos os oxigênios da água (curva em vermelho).

A FDRP do oxigênio O8 do anel pirimidínico da teobromina com os hidrogênios da água – curva em azul da Figura 39 – mostra que a primeira camada de solvatação desse átomo está definida entre $1,4 \leq r \leq 2,5 \text{ \AA}$ e que o máximo da distribuição acontece em $1,85 \text{ \AA}$. A FDRP do átomo O8 da teobromina com os oxigênios da água, curva em vermelho, apresenta um pico bem definido, com máximo da distribuição em $2,75 \text{ \AA}$. Como a FDRP para os hidrogênios tem um pico bem mais próximo do centro do átomo O8, sabemos que é o hidrogênio da molécula de água que interage com esse oxigênio, como é ilustrado na Figura 39.

Na primeira camada de solvatação ($1,4 \leq r \leq 2,5 \text{ \AA}$) desse oxigênio temos, em média, 1,4 átomos por frame. O TMR de todos os átomos de hidrogênio na primeira camada de solvatação do O8 é 0,26 ps. Aqui, temos mais átomos por frame na primeira camada de solvatação, mas esses átomos também entram e saem muitas vezes dessa *shell*, por isso o TMR total é menor do que na análise feita na seção anterior.

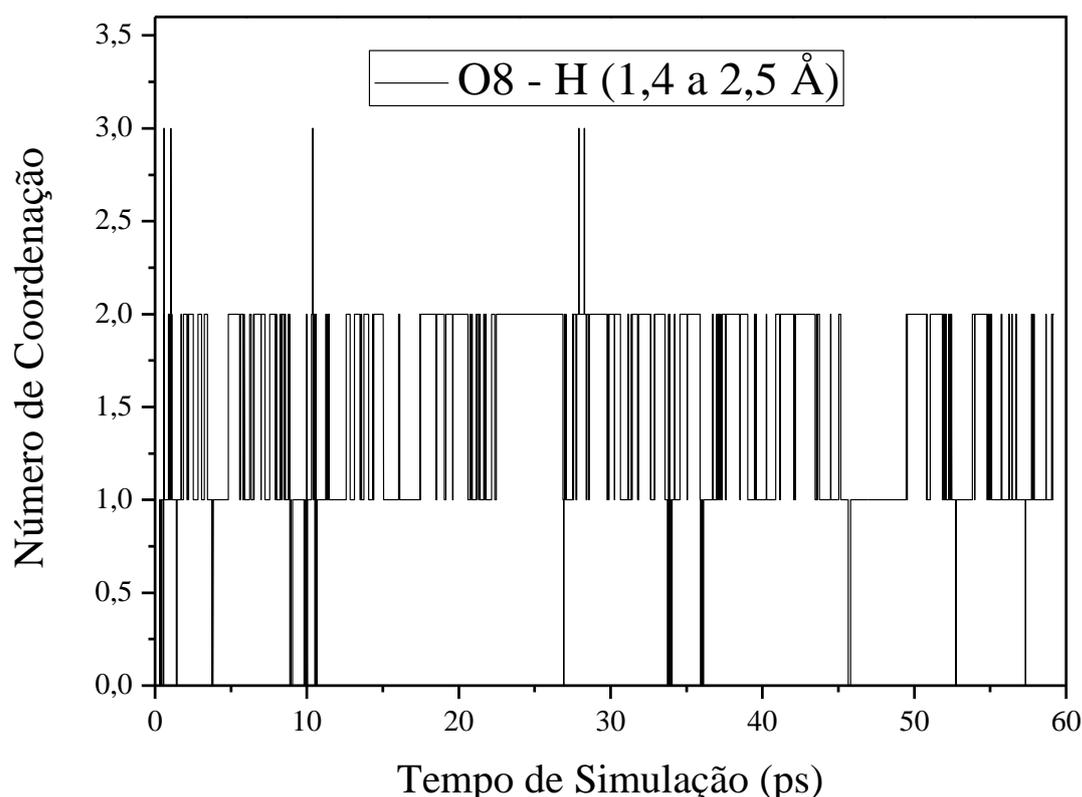


Figura 40 – TMR para o átomo O8 com todos os hidrogênios da água ($1,4 \leq r \leq 2,5 \text{ \AA}$).

No gráfico do TMR da figura 40 observamos que em alguns momentos da simulação até 3 átomos frequentam simultaneamente a primeira camada de solvatação do oxigênio O8, mas durante toda a simulação pelo menos um átomo permanece nessa região. Ao todo 15 átomos de hidrogênio entram e saem dessa região durante os 60 ps de simulação. Pelo menos 5 moléculas de água interagem de forma significativa com esse hidrogênio. Por isso, podemos dizer que existem significativas trocas entre as moléculas de água para competir pela ligação de hidrogênio com este átomo. Das 5 moléculas de água que interagem com o oxigênio O8, uma molécula fica durante 3,5 ps, tendo feito 19 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 0,18

ps. Outra fica durante 10,6 ps, tendo feito 31 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 0,34 os. Outra fica durante 11,2 ps, tendo feito 50 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 0,22 ps. Outra fica durante 9,1 ps, tendo feito 23 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 0,39 ps. Das 5, a molécula que interage com esse sítio por mais tempo, que chamaremos de molécula 2 ou apenas H2, permanece na primeira camada de solvatação do O8 por 47,8 ps, fazendo 25 trocas e apresentando, portanto, um TMR de 1,9 ps. Essa molécula de água faz uma ligação permanente com a teobromina através do O8.

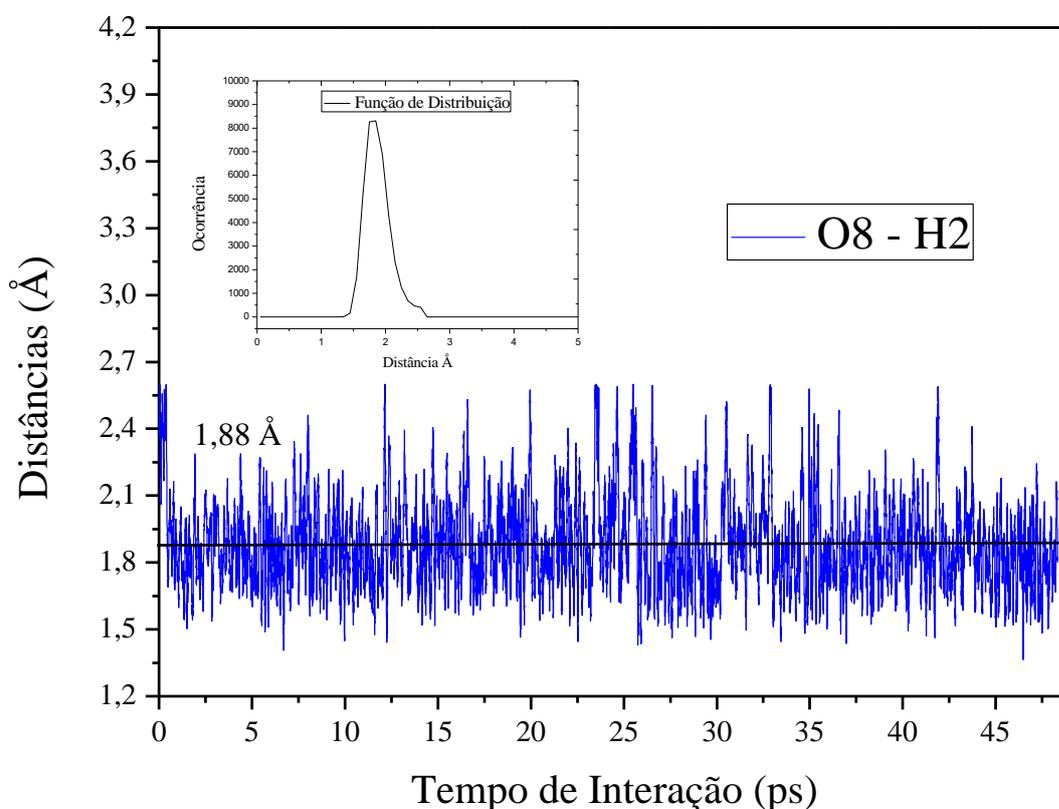


Figura 41 – Distâncias de ligação entre os átomos O8 – H2. O gráfico interno é a função de distribuição para as distâncias consideradas.

A Figura 41 representa graficamente todos os valores de distância assumidos durante os 47,8 ps em que a interação do O8 com o H2 acontece, bem como a função de distribuição dessas distâncias. Essa distância de ligação assume valores entre 1,4 e 2,6 Å, mas a distância de ligação média para essa interação é 1,88 Å. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 1,85 Å, o que, novamente, concorda com o valor médio alcançado para essa distância de ligação.

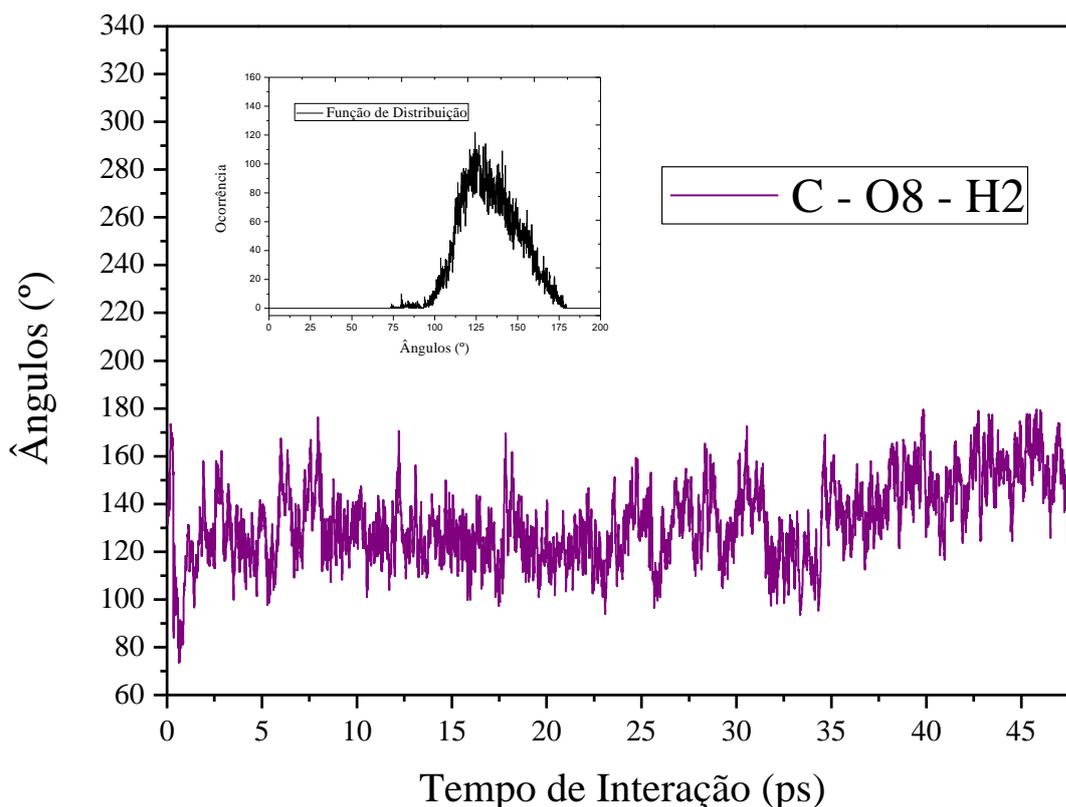


Figura 42 – Ângulos de ligação entre os átomos C – O8 – H2. O gráfico interno é a função de distribuição para os ângulos envolvidos nessa interação.

Na Figura 42 temos um gráfico que mostra todos os ângulos assumidos durante os 47,8 ps em que acontece a interação do O8 com o H2. Os ângulos dessa interação assumem valores entre $73,5$ e $179,9^\circ$ e o ângulo médio é de $133,4^\circ$. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 130° , concordando com o valor médio.

Considerando os valores médios das distâncias e ângulos dessa interação, concluímos que ela também pode ser caracterizada como uma ligação de hidrogênio moderada. Nesse caso, da mesma forma que aconteceu na análise da seção anterior, podemos assumir que em alguns momentos específicos da simulação essa interação tem caráter de uma ligação de hidrogênio forte, já que tanto as distâncias quanto os ângulos possuem variações consideráveis. Porém, também por isso, podemos concluir que em outros momentos essa ligação de hidrogênio possui caráter de uma ligação de hidrogênio fraca. E nessa interação isso fica mais evidente porque alguns ângulos assumidos foram bem pequenos.

3.1.2.3.3 Análise das interações intermoleculares do sítio O9

Vamos analisar a interação que ocorreu entre o oxigênio O9 do anel pirimidínico com os hidrogênios das moléculas de água.

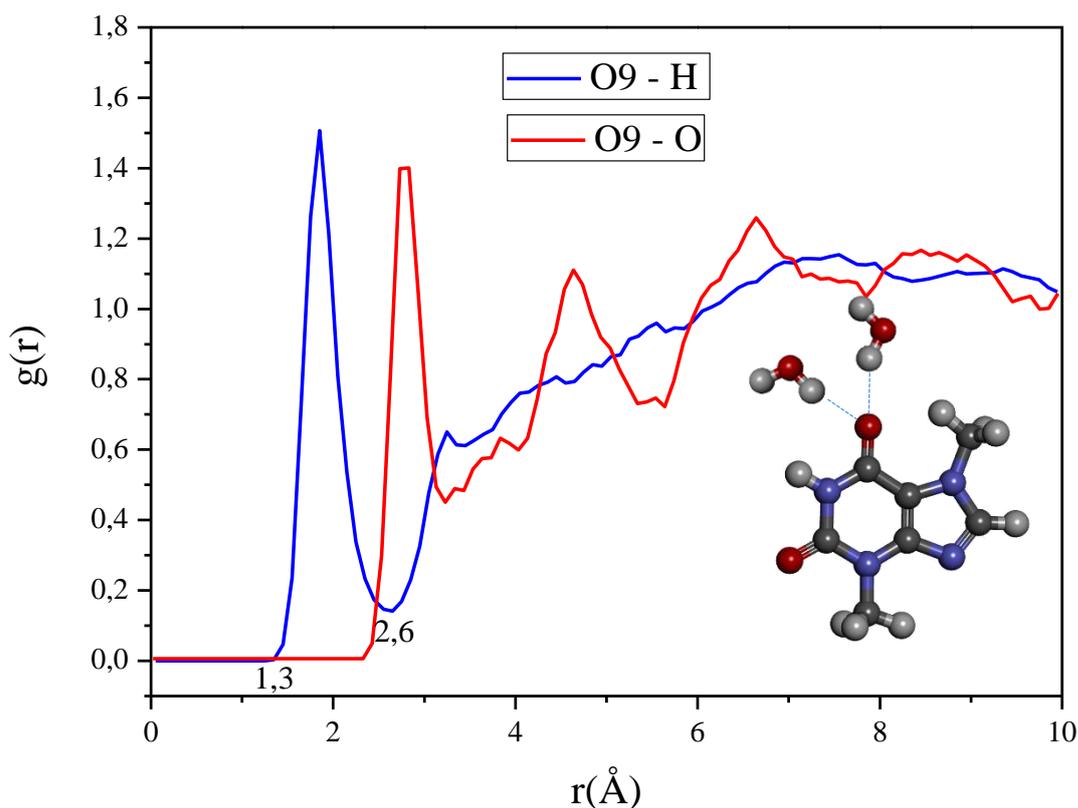


Figura 43 – FDRP para o átomo O9 com os todos os hidrogênios da água (curva em azul) e FDRP para o átomo O9 com os todos os oxigênios da água (curva em vermelho).

A FDRP do oxigênio O9 da teobromina com os hidrogênios da água, curva em azul da Figura 43, mostra que a primeira camada de solvatação desse átomo está definida entre $1,3 \leq r \leq 2,6$ Å e que o máximo da distribuição acontece em 1,85 Å. A FDRP do O9 da teobromina com os oxigênios da água, curva em vermelho, apresenta um pico bem definido, com máximo da distribuição em 2,78 Å. Como a FDRP para os hidrogênios tem um pico bem mais próximo do centro do átomo O9, sabemos que são hidrogênios das moléculas de água que interagem com esse oxigênio, como é ilustrado na Figura 43.

Na primeira camada de solvatação ($1,3 \leq r \leq 2,6 \text{ \AA}$) desse oxigênio temos, em média, 1,8 átomos por frame. O TMR de todos os átomos de hidrogênio na primeira camada de solvatação do O9 é 0,27 ps. Como já vimos, quando o TMR total não é muito grande, temos mais átomos por frame na primeira camada de solvatação desse átomo, mas esses átomos também entram e saem muitas vezes dessa *shell*.

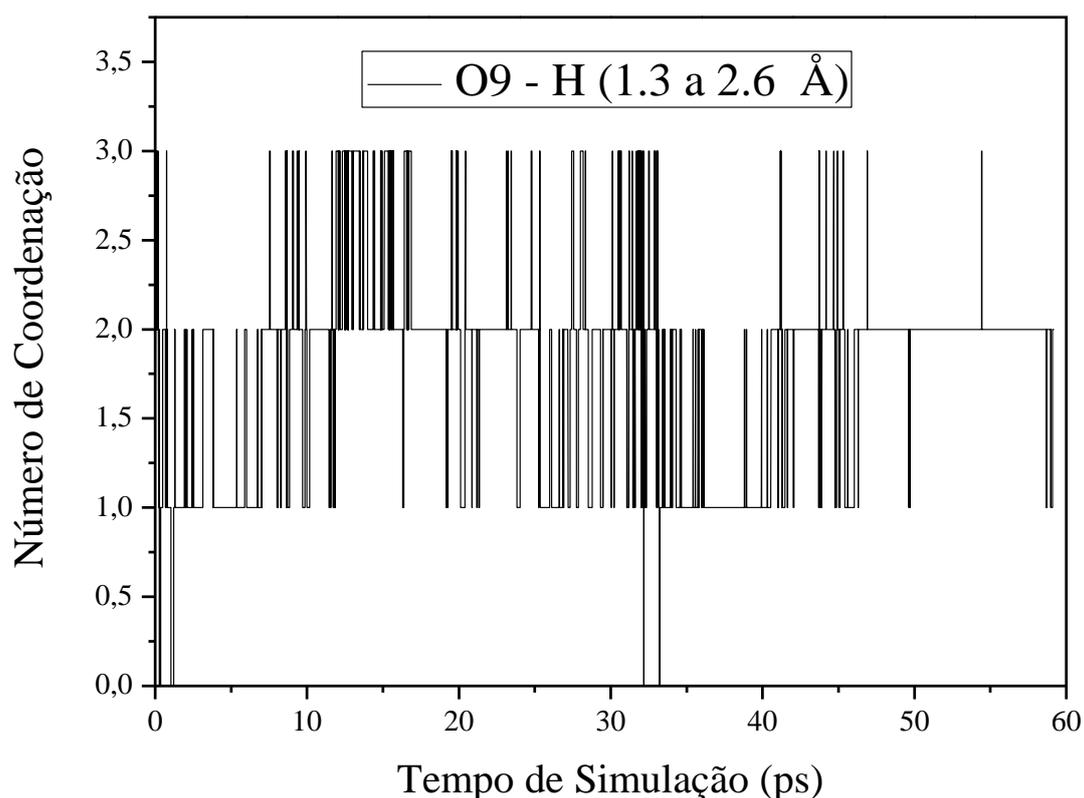


Figura 44 – TMR para o átomo O9 com todos os hidrogênios da água ($1,3 \leq r \leq 2,6 \text{ \AA}$).

No gráfico do TMR da figura 44 observamos que em vários momentos da simulação até 3 átomos frequentam simultaneamente a primeira camada de solvatação do oxigênio O9. Durante quase toda a simulação dois átomos de hidrogênio competem por essa ligação, permanecendo na primeira camada de solvatação do O9. Em vários momentos da simulação 2 átomos de hidrogênio de moléculas diferentes interagem simultaneamente com o oxigênio O9. Então a ligação de hidrogênio aqui analisada é dita “*two-centered*” (JEFFREY; SAENGER, 2013). Ao todo 19 átomos de hidrogênio entram e saem dessa região durante os 60 ps de simulação. Pelo menos 5 moléculas de água interagem com um tempo suficientemente longo com esse

hidrogênio. Verificamos então que existem significativas trocas entre as moléculas de água para competir pela ligação de hidrogênio com este átomo. Das 5 moléculas de água que interagem com o oxigênio O9, uma molécula fica durante 3,3 ps, tendo feito 6 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 0,5 ps. Outra fica durante 12,9 ps, tendo feito 56 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 0,23 ps. Outra fica durante 14,4 ps, tendo feito 24 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 0,6 ps. Dessas 5 moléculas, 2 interage com esse sítio por mais tempo, e vamos chamá-las de molécula 3 ou apenas H3 e molécula 4, ou simplesmente H4. A molécula 3 permanece na primeira camada de solvatação do O9 por 24,1 ps, sendo que o H3 faz 12 trocas e seu TMR nesse sítio é de 2,0 ps. A molécula 4 permanece na primeira camada de solvatação do O9 por 45,4 ps, tendo realizado 48 trocas, portanto seu TMR nesse sítio é de 0,94 ps. Essas duas moléculas de água fazem ligações permanentes com a teobromina através do O9. Por isso, vamos analisar as distâncias e ângulos dessas duas interações.

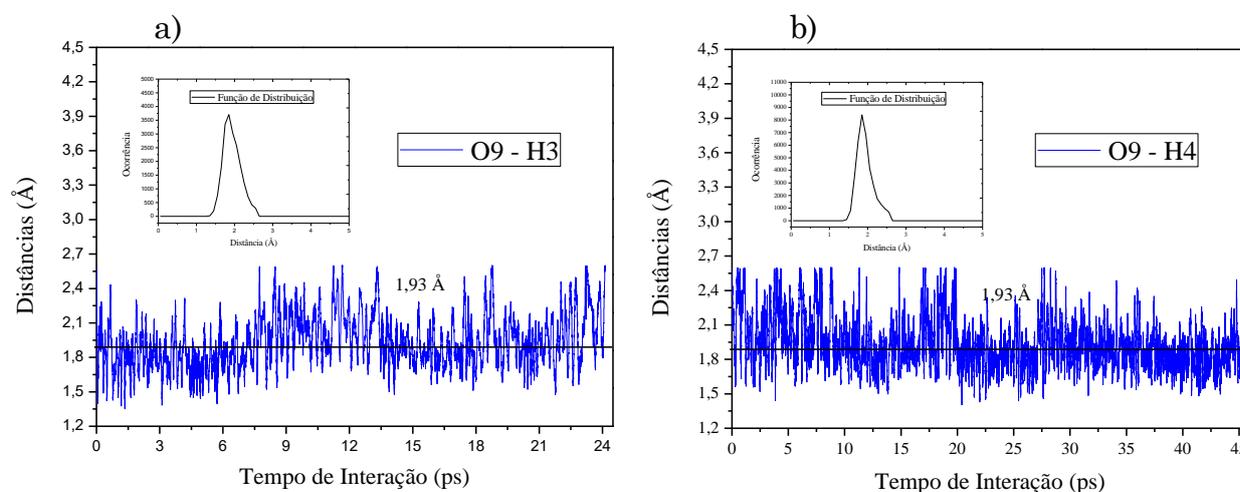


Figura 45 – a) Distâncias de ligação entre o átomo O9 da teobromina e o átomo H3 da molécula de água. O gráfico interno é a função de distribuição correspondente. b) Distâncias de ligação entre o átomo O9 da teobromina e o átomo H4 da molécula de água. O gráfico interno é a função de distribuição de distâncias.

A Figura 45 representa graficamente a) todos os valores de distância assumidos durante os 24,1 ps em que a interação do O9 com o H3 acontece; b) todos os valores de distância assumidos durante os 45,4 ps em que a interação do O9 com o H4 acontece, bem como as funções de distribuição correspondentes. A distância de ligação entre o O9 e o H3 (Figura 45a) assume valores entre 1,3 e 2,6 Å e a distância

de ligação média para essa interação é 1,93 Å. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 1,85 Å. A distância de ligação entre o O9 e o H4 (Figura 45b) assume valores entre 1,4 e 2,6 Å e a distância de ligação média para essa interação também é 1,93 Å. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 1,85 Å.

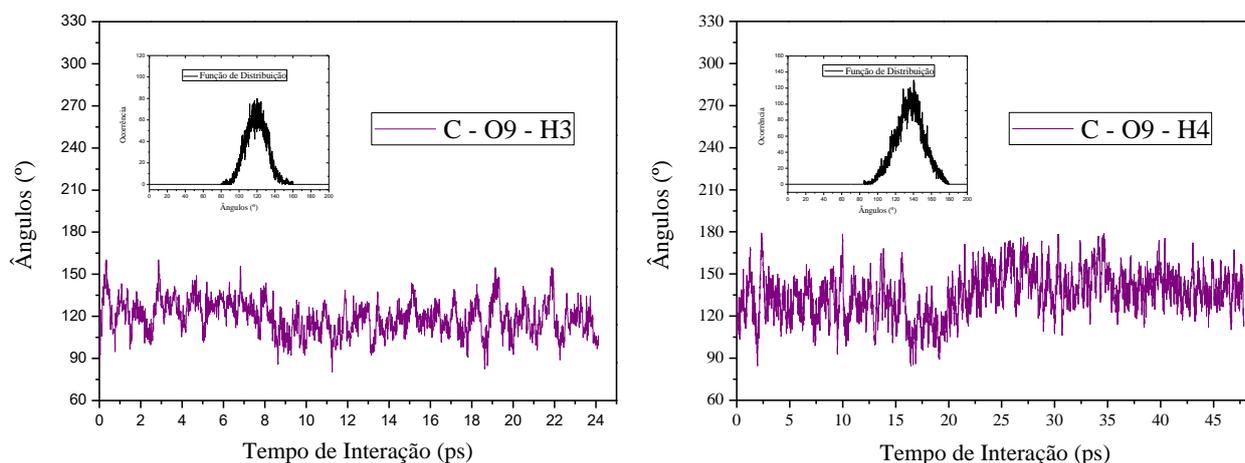


Figura 46 – a) Ângulos de ligação entre o átomo O9 da teobromina e o átomo H3 da molécula de água. O gráfico interno é a função de distribuição correspondente. b) Ângulos de ligação entre o átomo O9 da teobromina e o átomo H4 da molécula de água. O gráfico interno é a função de distribuição para os ângulos envolvidos nessa interação.

A Figura 46a representa graficamente todos os ângulos assumidos durante os 24,1 ps em que a interação do O9 com o H3 acontece. Os ângulos dessa interação assumem valores entre 80 e 160° e o ângulo médio é de 119,4°. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 120°, concordando com o valor médio. A Figura 46b representa graficamente todos os ângulos assumidos durante os 45,4 ps em que a interação do O9 com o H4 acontece. Os ângulos dessa interação assumem valores entre 85 e 180° e o ângulo médio é de 135,7°. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 136°, concordando em absoluto com o valor médio.

Como as duas interações analisadas formam uma ligação de hidrogênio “two-centered”, elas não podem ser caracterizadas segundo os critérios anteriormente utilizados, os critérios elencados por Thomas Steiner, citados na seção 3.1.2.3.1. A definição de ligação de hidrogênio é muito ampla e envolve várias características dos átomos doadores e aceitadores (JEFFREY; SAENGER, 2013). De qualquer modo,

sabemos, devido ao tempo total de interação, às distâncias assumidas e aos outros descritores analisados, que essas interações caracterizam ligações de hidrogênio.

3.1.2.3.3 Análise das interações intermoleculares do sítio N234

Vamos analisar a interação que ocorreu entre o nitrogênio N234 do anel imidazólico e o H5 de uma das moléculas de água.

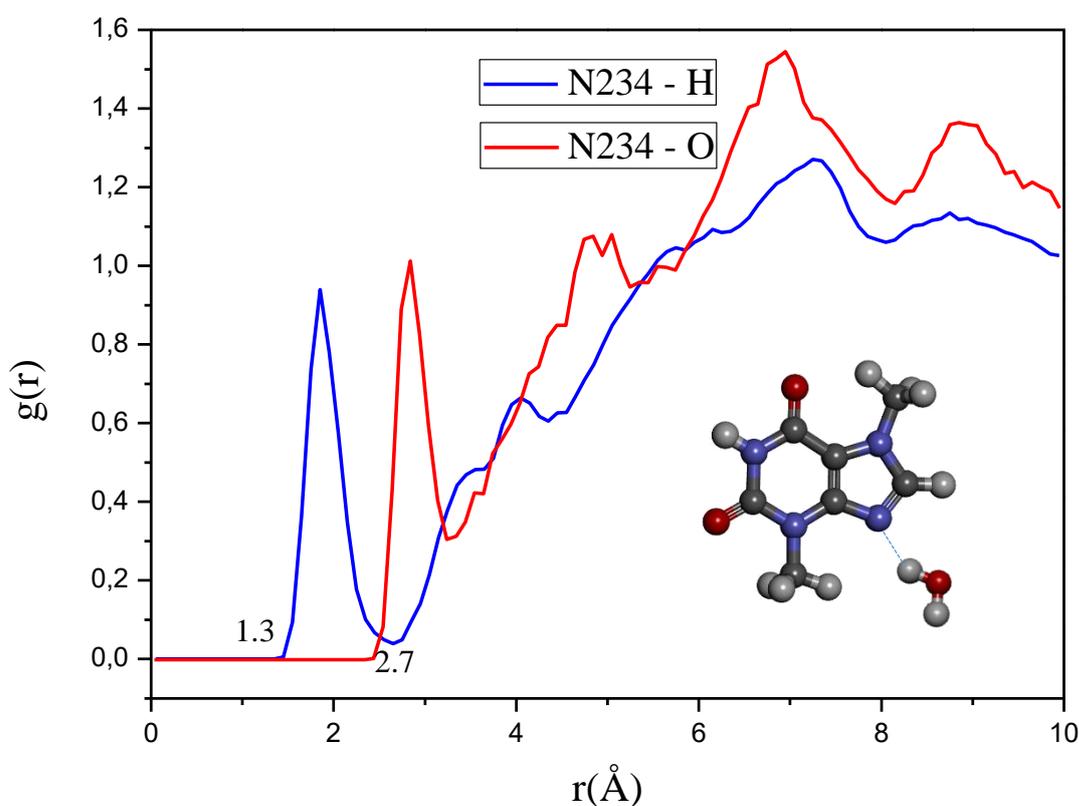


Figura 47 – FDRP para o átomo N234 com os todos os hidrogênios da água (curva em azul) e FDRP para o átomo N234 com os todos os oxigênios da água (curva em vermelho).

A FDRP do oxigênio N234 da teobromina com os hidrogênios da água, curva em azul da Figura 47, mostra que a primeira camada de solvatação desse átomo está definida entre $1,3 \leq r \leq 2,7$ Å e que o máximo da distribuição acontece em $1,85$ Å. A FDRP do N234 da teobromina com os oxigênios da água, curva em vermelho, apresenta um pico bem definido, com máximo da distribuição em $2,85$ Å. Como a

FDRP para os hidrogênios tem um pico bem mais próximo do centro do N234, sabemos que são hidrogênios das moléculas de água que interagem com esse nitrogênio, como é ilustrado na Figura 47.

Na primeira camada de solvatação ($1,3 \leq r \leq 2,7 \text{ \AA}$) do nitrogênio N234 temos, em média, 1,0 átomo por frame. O TMR de todos os átomos de hidrogênio na primeira camada de solvatação do N234 é 0,43 ps.

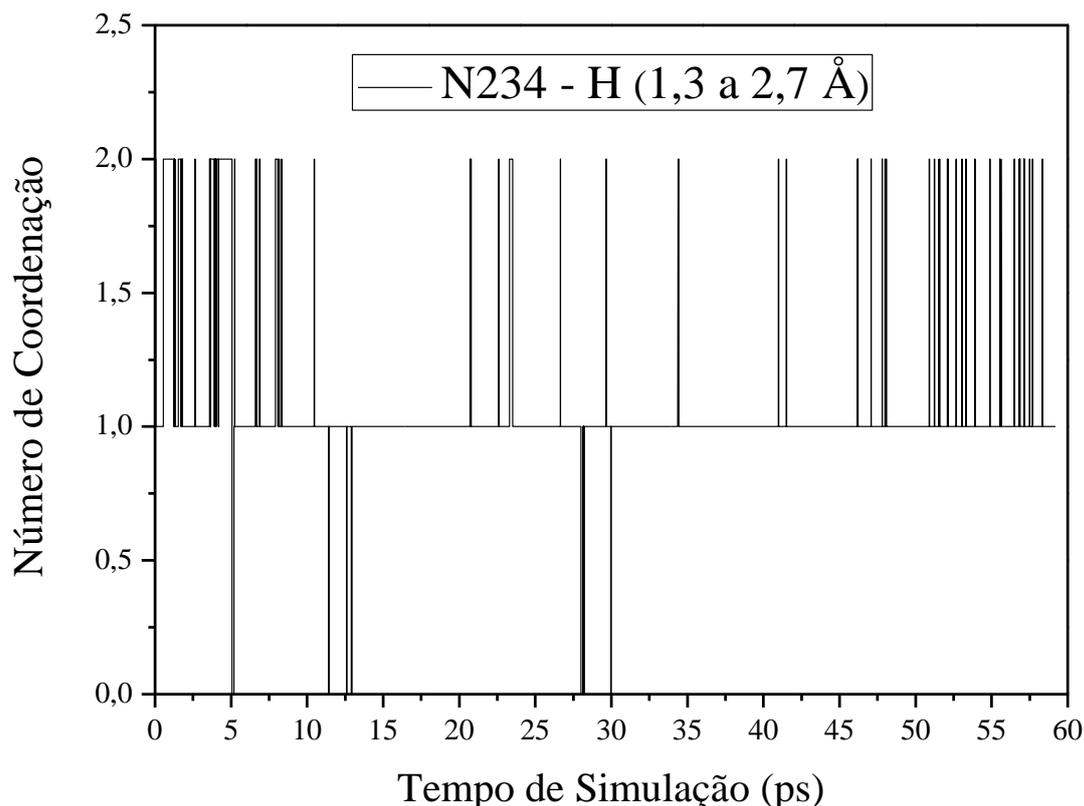


Figura 48 – TMR para o átomo N234 com todos os hidrogênios da água ($1,3 \leq r \leq 2,7 \text{ \AA}$).

No gráfico do TMR da figura 48 observamos que em alguns momentos da simulação até 2 átomos frequentam simultaneamente a primeira camada de solvatação do nitrogênio N234, mas durante toda a simulação pelo menos um átomo permanece nessa região. Ao todo 10 átomos de hidrogênio entram e saem dessa região durante os 60 ps de simulação. Apenas 3 moléculas de água interagem de forma significativa com esse nitrogênio. Uma delas fica durante 1,2 ps, tendo feito 3 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 0,42 ps. Outra fica durante 8,0 ps, tendo feito 5 trocas e, portanto apresentando um TMR igual a 1,6 ps. Das 3, a molécula que

interage com esse sítio por mais tempo, que chamaremos de molécula 5 ou apenas H5, permanece na primeira camada de solvatação do N234 por 50,5 ps, fazendo 25 trocas e apresentando, portando, um TMR de 2,0 ps. Essa molécula de água faz uma ligação permanente com a teobromina através do N234. Dada a pequena quantidade e o tempo relativamente curto com que outros hidrogênios frequentam essa *shell*, podemos dizer que praticamente não existem trocas entre moléculas de água para competir pela ligação de hidrogénio com este grupo.

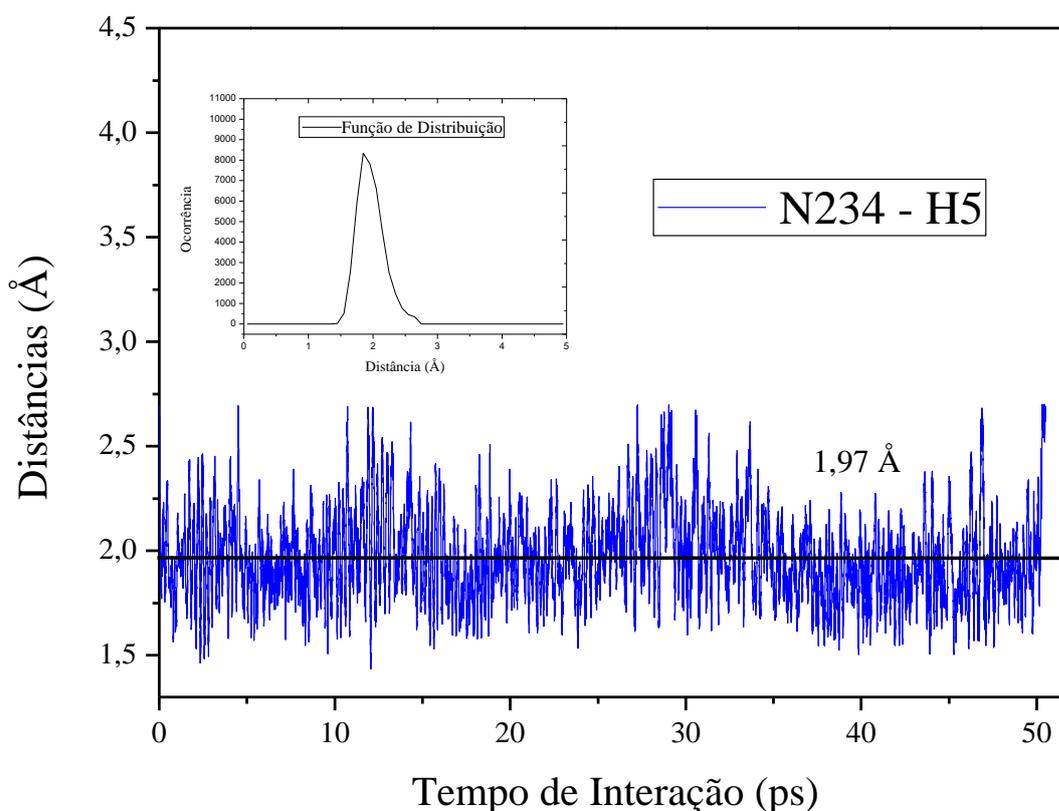


Figura 49 – Distâncias de ligação entre os átomos N234 e o H5. O gráfico interno é a função de distribuição para as distâncias consideradas.

A Figura 49 representa graficamente todos os valores de distância assumidos durante os 50,5 ps em que a interação do N234 com o H5 acontece, bem como a função de distribuição dessas distâncias. Essa distância de ligação assume valores entre 1,4 e 2,7 Å, mas a distância de ligação média para essa interação é 1,96 Å. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 1,9 Å, concordando com o valor médio alcançado para essa distância de ligação.

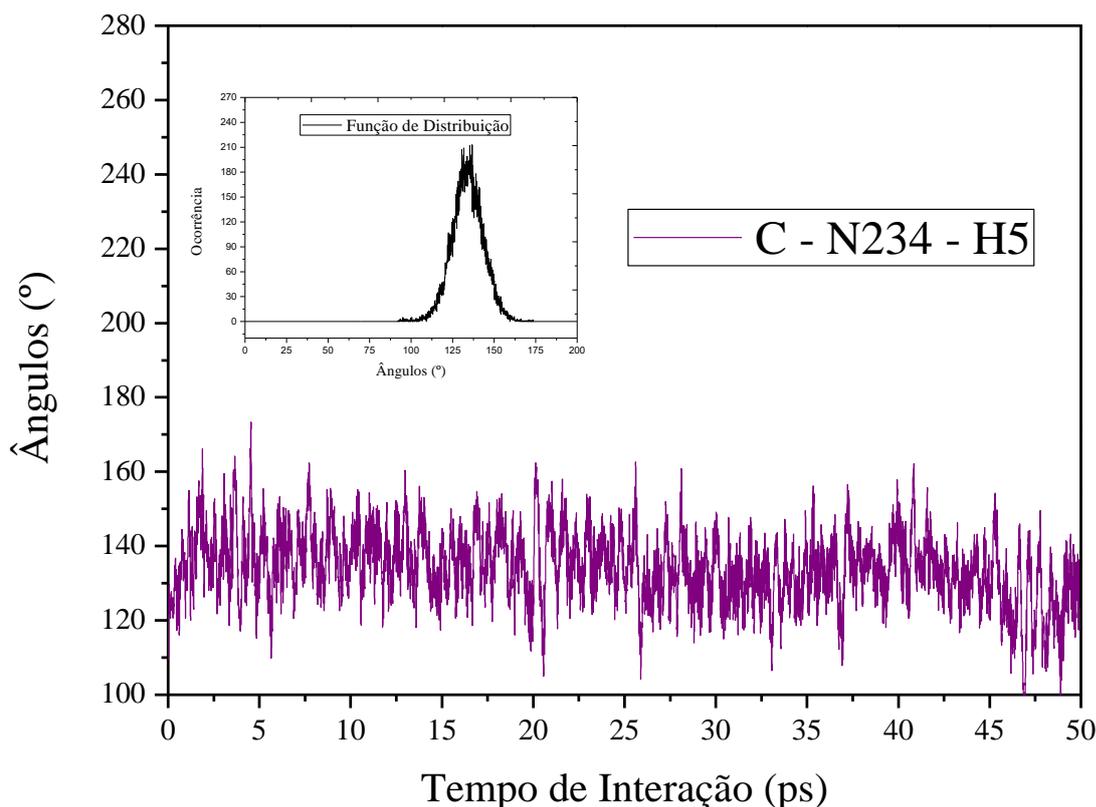


Figura 50 – Ângulos de ligação entre os átomos C – N234 – H5. O gráfico interno é a função de distribuição para os ângulos envolvidos nessa interação.

Na Figura 50 temos um gráfico que mostra todos os ângulos assumidos durante os 50,5 ps em que acontece a interação do N234 com o H5. Os ângulos dessa interação assumem valores entre 92,2 e 173,3° e o ângulo médio é de 134,2°. O máximo da função de distribuição é alcançado em torno de 135°, concordando com o valor médio.

Considerando os valores médios das distâncias e ângulos dessa interação, concluímos que ela se comporta como uma ligação de hidrogênio moderada, em termos dos valores médio, durante quase toda a interação. Nesse caso, podemos assumir que em alguns momentos específicos da simulação essa interação tem caráter de uma ligação de hidrogênio forte, já que tanto as distâncias quanto os ângulos possuem variações consideráveis. Porém, também por isso, podemos concluir que em outros momentos essa ligação de hidrogênio possui caráter de uma ligação de hidrogênio fraca. E nessa interação isso também é evidente porque alguns ângulos assumidos foram bem pequenos.

3.1.2.4 Comparação entre os Valores Médios das Distâncias e Ângulos das Ligações de Hidrogênio Obtidas via Cálculo de EE e DMCP

Utilizando os resultados dos cálculos teóricos de estrutura eletrônica e DMCP faremos uma comparação entre os valores médios das distâncias e ângulos de ligação das principais interações com o solvente.

Tabela 10 – Valores médios das distâncias das ligações de hidrogênio obtidas via cálculo de estrutura eletrônica e DMCP.

	Distâncias de ligação (Å)				
	DMCP	DFT		Erros	
		B3LYP	M06L	CP-B3LYP	CP-M06L
H87 – O1	1,93	1,69	1,71	0,124	0,114
O8 – H2	1,88	1,93	1,94	0,027	0,032
O9 – H3	1,93	1,85	1,91	0,041	0,010
O9 – H4	1,93	2,27	-	0,176	-
N234 – H5	1,97	1,96	1,98	0,005	0,005

Observamos o comportamento da teobromina hidratada através dos valores médios dos comprimentos de ligação das 4 principais interações estabelecidas com o solvente durante a DM. Comparamos esses resultados com os valores dos comprimentos de ligação obtidos via cálculo de estrutura eletrônica.

Percebemos que durante a DM a ligação de hidrogênio estabelecida pelo O9 da teobromina foi mediada por duas moléculas de água. Nos cálculos de estrutura eletrônica só verificamos a interação com duas moléculas de água no cálculo com o funcional B3LYP. No cálculo feito com M06L a interação foi mediada por apenas uma molécula de água no sítio do O9. Por isso não consta na Tabela 10 a distância O9 – H4 para M06L. Isso justifica a grande diferença nos comprimentos de ligação observadas na Tabela 10.

A interação que obteve maior concordância entre todos os métodos analisados foi a interação entre o N234 e o H5. A interação com os maiores desvios foi a que ocorreu entre o H87 e o O1. A interação entre o O9 e o H4 também foi significativa.

Esses desvios são justificáveis pelo fato de que a dinâmica considera o valor médio de todas as distâncias e ângulos assumidos durante a simulação. O cálculo de estrutura eletrônico procura a configuração mais estável, fazendo com que esses valores se aproximem mais das medidas experimentais.

Tabela 11 – Valores médios dos ângulos das ligações de hidrogênio obtidas via cálculo de estrutura eletrônica e DMCP.

	Ângulos de ligação (°)				
	DMCP	DFT		Erros	
		B3LYP	M06L	CP-B3LYP	CP-M06L
N – H87 – O1	162,7	177,8	175,7	0,092	0,079
C – O8 – H2	133,4	132,5	130,9	0,007	0,019
C – O9 – H3	119,4	134,4	129,0	0,126	0,080
C – O9 – H4	135,7	122,1	-	0,100	-
C – N234 – H5	134,2	130,2	129,7	0,029	0,033

Os valores dos ângulos envolvendo as 4 principais interações estabelecidas com as moléculas de água estão dispostos na Tabela 11. As interações que obtiveram as maiores concordâncias entre as médias da DM e os valores obtidos via cálculo de estrutura eletrônica foram a interação N – H87 – O1 e a interação C – N234 – H5. A interação com os maiores desvios foi a C – O9 – H3. Como visto na análise das distâncias de ligação, esses desvios são justificáveis pelo fato de que a dinâmica considera o valor médio de todas as distâncias e ângulos assumido durante a simulação. Se o tempo de simulação computacional para os cálculos de DM tendesse ao infinito, os valores médios dos comprimentos de ligação e dos ângulos tenderiam ao valor medido experimentalmente. Como temos um tempo de simulação

computacional limitado, os desvios, conseqüentemente, serão maiores. O cálculo de estrutura eletrônico procura a configuração mais estável, fazendo com que esses valores se aproximem mais das medidas experimentais. Porém, o cálculo estático negligencia os efeitos do processo dinâmico e não contempla todo o meio de solvatação considerado nos cálculos de DMCP. Ambos os métodos analisam um sistema hidratado, porém, por questões operacionais, eles não têm o mesmo número de moléculas e é principalmente a esse fato que deve os desvios analisados. O ângulo C – O9 – H4 não foi verificado no cálculo com o funcional M06L pelo mesmo motivo descrito na análise das distâncias.

3.2 Curcumina

O efeito do solvente sobre o tautomerismo enol-enol na curcumina pode orientar a racionalização de sistemas de interesse químico e biológico. Com o objetivo de melhor descrever esse processo abordamos o tautomerismo enol-enol da molécula curcumina em fase gasosa e em solução de metanol usando simulações de DM *ab initio* e cálculos estáticos de EE. Em ambas as abordagens, e em ambos os solventes, descrevemos os perfis de energia potencial da transferência de hidrogênio intramolecular e discutimos o efeito do solvente sobre a quebra de simetria no perfil de energia potencial. Devido a importância do efeito de tunelamento na conversão entre as forma enólicas, aplicamos a TST com correções de tunelamento para quantificar o tunelamento para baixas barreiras de potencial em baixas temperaturas (SANTIN et al., 2016).

A numeração utilizada na discussão sobre a ressonância protônica é apresentada na Figura 51.

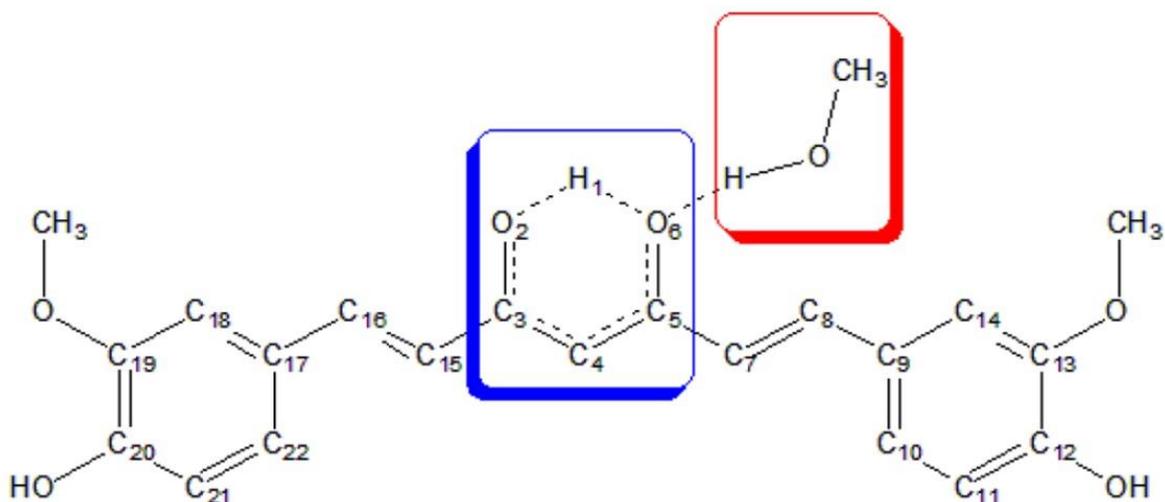


Figura 51 - Numeração utilizada nas discussões acerca da ressonância protônica. A caixa azul destaca a região da transferência de próton intramolecular, onde percebemos a formação de um *pseudo* anel. A caixa em vermelho destaca a ancoragem do metanol na molécula de curcumina.

3.2.1 Procedimentos Computacionais

3.2.1.1 Procedimentos para a DMCP

Utilizamos o software HyperChem Professional 8.0.9 (PHILLIP ST., [s.d.]) para o desenho e para a pré-otimização dos sistemas. Em nossas simulações, construímos duas caixas sob condições de contorno periódicas: (i) uma caixa cúbica de 27 Å com uma molécula de curcumina (C₂₁H₂₀O₆), com um tempo de simulação de 30 ps e (ii) uma caixa retangular com dimensões de 10×10×22 Å com uma molécula de curcumina (C₂₁H₂₀O₆) e 29 moléculas de metanol (CH₄O), com um tempo de simulação de 48,4 ps. No que diz respeito ao número de moléculas de metanol, foram testados três sistemas diferentes e escolhemos uma caixa com 29 moléculas de metanol porque esse sistema foi capaz de reproduzir as características de um sistema solvatado.

A DMCP foi realizada utilizando o código computacional de CP presente no pacote Quantum Espresso (GIANNOZZI et al., 2009). A estrutura eletrônica foi tratada dentro da aproximação do gradiente generalizado para a DFT, usando o funcional de troca-correlação *Perdew-Burke-Ernzerhof* (PERDEW; BURKE;

ERNZERHOF, 1996b). Os pseudopotenciais *ultrasoft de Vanderbilt* (VANDERBILT, 1990) foram empregados para representar interações dos elétrons do caroço iônico. Os elétrons de valência foram representados pelo conjunto de funções de base de ondas planas com uma corte de 25 Ry. As equações de movimento foram integradas usando o algoritmo de *Verlet* com um passo de tempo de 5 au (0,121 fs), e a massa fictícia da função de onda (μ) foi ajustada para ser 400 au. A temperatura do sistema iônico foi controlada através da utilização do termostato de *Nosé-Hoover*, que manteve a temperatura em torno de 300 K durante toda a simulação.

A superfície de energia livre de Helmholtz foi obtida utilizando os dados de trajetória por meio da equação $F = -k_B T \ln[P(\Delta r)]$, onde k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura do sistema e $P(\Delta r)$ é a função de distribuição da coordenada de reação $\Delta r = r_{O2-H1} - r_{O6-H1}$ (ver Figura 51). $\Delta r = 0$ significa que o próton ressonante (H1) está no ponto médio da ligação de hidrogênio destacada em azul na figura 51.

3.2.1.2 Procedimentos para o Cálculo de EE

Nós selecionamos um *frame* de cada sistema calculado via DMCP para realizar os cálculos de DFT acerca da transferência de prótons intramolecular. Um *frame* da curcumina isolada e outro *frame* da curcumina em metanol. Em função do elevado custo computacional, no cálculo de estrutura eletrônica consideramos apenas uma molécula de metanol interagindo com a curcumina. Todas as propriedades estruturais e eletrônicas dos reagentes, produtos e estado de transição foram calculadas utilizando o funcional M062X e o conjunto de base 6-31+G*. O funcional M062X foi escolhido por ser classificado como o mais eficiente no cálculo de propriedades cinéticas. (TIWARY; MUKHERJEE, 2014; ZHAO; TRUHLAR, 2008). Os pontos estacionários foram caracterizados com cálculos analíticos de frequência harmônica. O cálculo de estrutura eletrônica nos fornece as geometrias dos sistemas, as frequências e as energias dos reagentes, dos produtos e da TS. A ausência e a existência de uma frequência imaginária caracterizam as estruturas otimizadas como um mínimo local e estado de transição, respectivamente. Os mínimos locais

caracterizam os reagente e o produto. Os cálculos quânticos relatados neste estudo foram realizado com Gaussian 09 (FRISCH et al., 2009).

3.2.1.3 Procedimentos para o Cálculo da Taxa de Reação

A constante da taxa de reação foi calculada através da teoria do estado de transição, abordada na seção 2.3. Os efeitos de tunelamento foram tratados utilizando as correção de Wigner (w)(WIGNER, 1932, 1937), Bell 1935 (b) (BELL, 1980), Bell 1958 (b e b) (BELL, 1980) e a *deformed theory* (d-TST) (CAVALLI et al., 2014; SILVA et al., 2013) também abordados na seção 2.3. Os sistemas considerados foram aqueles descritos na seção 3.2.1.2. Utilizamos as geometrias, as frequências e as energias dos produtos, dos reagentes e das estruturas de transição para o cálculo da taxa de reação.

3.2.2 Parâmetros Geométricos da Ressonância Protônica Assistida

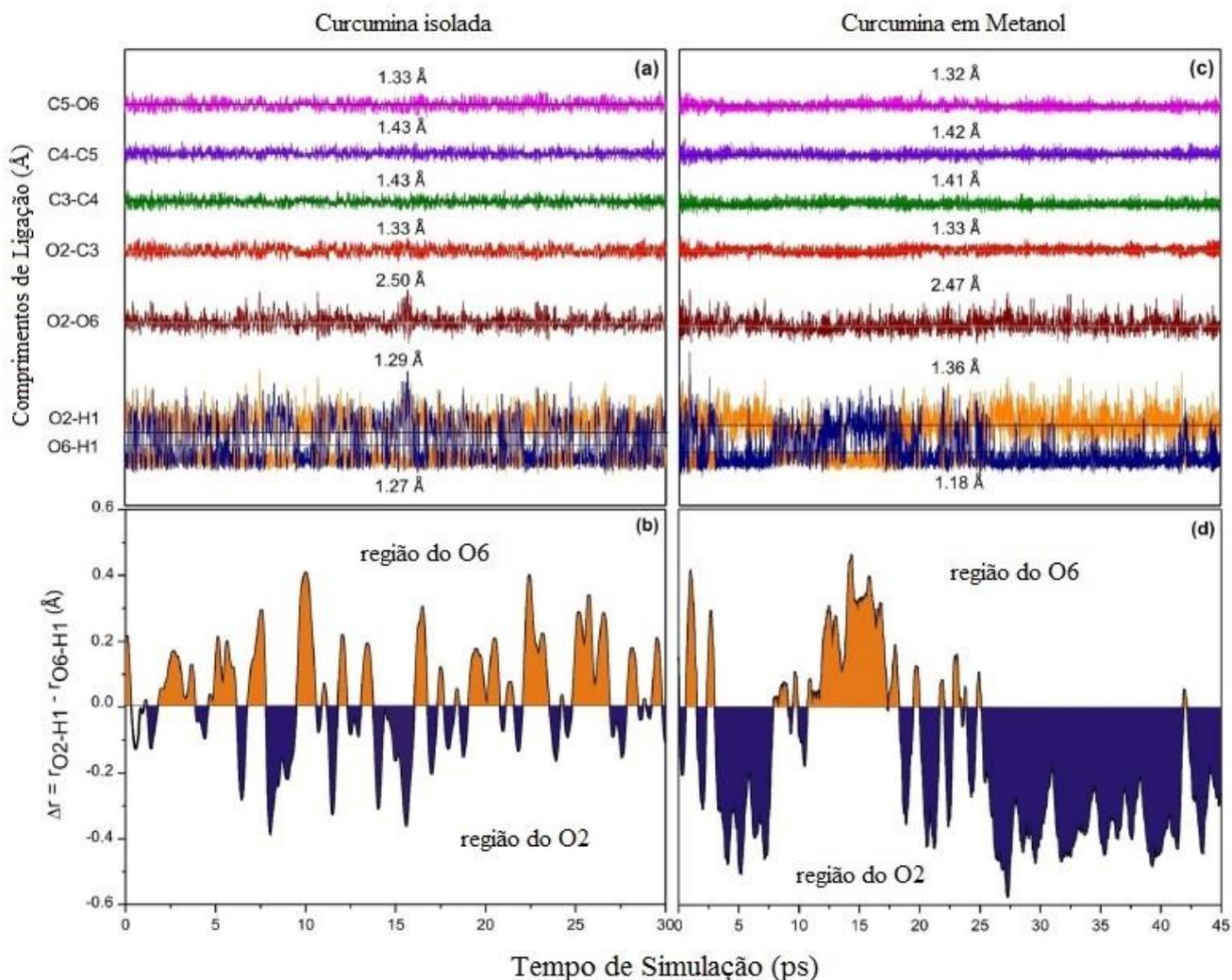


Figura 52- Evolução temporal das distâncias interatômicas do pseudo anel para a) a curcumina isolada e para b) a curcumina em metanol. Coordenada de reação, Δr , para a) a curcumina isolada e para b) a curcumina em metanol.

Na figura 52 representamos a evolução temporal das distâncias interatômicas da região do pseudo-anel (Figuras 52a e 52c) e a coordenada de reação, Δr , (Figuras 52b e 52d) em função do tempo de simulação. Nas figuras 52a e 52b temos o sistema curcumina no vácuo e nas Figuras 52c e 52d temos o sistema curcumina em metanol. Avaliando-se a trajetória da curcumina enólica durante a simulação DMCP no vácuo, observamos claramente a formação de uma transferência intramolecular de hidrogênio $O6-H1 \cdots O2 / O6 \cdots H1-O2$. Essa variação de distâncias pode ser observada no Figura 48a. Como podemos ver, o H1 oscila entre os sítios O2 e O6, apresentando, no vácuo, uma igual distribuição de distâncias entre os dois sítios. Para o sistema curcumina em metanol, que podemos ver na Figura 52c, o H1 também oscila entre os sítios O2 e O6, porém apresenta nítida preferência pelo sítio O2, onde

permanece por um tempo total de 32 ps e apresenta um comprimento médio de ligação de 1.18 Å. O H1 permanece no sítio O6 por 13 ps e apresenta um comprimento médio de ligação de 1.36 Å. Portanto, com a adição do solvente, o H1 apresenta uma mudança de preferência do sítio O6 pelo O2. Ou seja, percebemos uma quebra de simetria na distribuição desse próton. Isso ocorre em função da interação dos hidrogênios do metanol com o sítio O6 da curcumina. Esse resultado sugere uma barreira de potencial mais baixa.

Nas Figuras 52a e 52c temos também as distâncias interatômicas entre os carbonos do pseudo-anel e entre os oxigênios envolvidos na transferência protônica C5-O6, C4-C5, C3-C4, O2-C3, O6-O2, que não apresentam variações intensas para ambos os sistemas estudados. Analisando essas distâncias percebemos que as maiores variações ocorreram, nos dois sistemas, exatamente na região onde se observa a transferência protônica, O2-H1 e O6-H1. Nas Figuras 52b e 52d apresentamos a coordenada de reação, Δr , em função do tempo de simulação, onde podemos observar claramente a posição do H1 nas duas simulações e a preferência do H1 pelo sítio O2 quando o solvente interfere nesse processo. Ou seja, na figura 52b observamos as trocas constantes que o H1 faz entre os dois sítios, ficando quase o mesmo tempo em cada um deles. E já na Figura 52d observamos que a presença do metanol influencia de forma a mudar drasticamente a preferência do hidrogênio ressonante para o sítio O2 onde permanece por quase todo tempo de simulação.

3.2.2 Perfil de Energia Potencial e Efeitos de Tunelamento Quântico

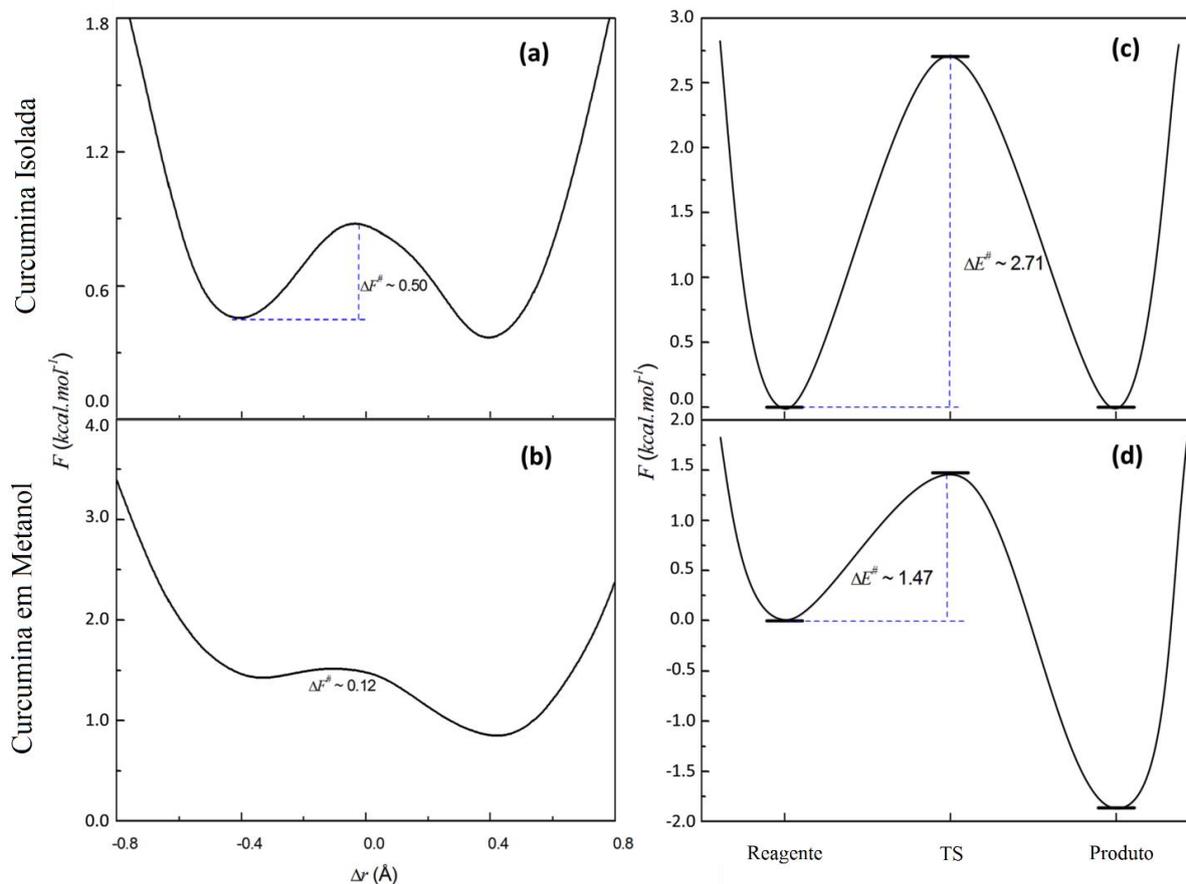


Figura 53– Perfil de energia potencial calculado via DMCP para a a) curcumina isolada e para a b) curcumina em metanol. Perfil de energia potencial calculado via DFT para a c) curcumina isolada e para a d) curcumina em metanol.

A Figura 53 mostra os perfis energéticos calculados usando tanto o método DMCP quanto DFT. Nos resultados obtidos via cálculo de EE, o perfil de energia potencial é descrito para a molécula de curcumina no vácuo e interagindo com uma molécula do solvente metanol. De acordo com a análise da geometria, observa-se um efeito significativo do metanol sobre a simetria do perfil energético em comparação com a simetria observada na fase gasosa, curcumina isolada. Nos resultados obtidos via DMCP, o efeito metanol altera o valor de barreira de 0,50 a 0,12 kcal mol⁻¹, o que aumenta o caráter de baixa barreira (*low-barrier*) (ver Figuras 53(a) e 53(b)). Os resultados M062X/DFT estáticos apresentam um perfil análogo comparado com cálculos de DMCP com mudanças no valor da barreira de 2,71 a 1,47 kcal mol⁻¹ (ver Figuras 53c e 53d). A diferença observada no valor da barreira em ambos os métodos é devida ao fato de que o cálculo estático negligencia o meio de solvatação completo e os efeitos do processo dinâmico. O efeito do solvente no perfil de energia potencial

reside no fato de o meio desorganizado do metanol líquido conduzir a visita aos dois oxigênios do grupo β -dicetona durante a simulação de dinâmica molecular. Contudo, há uma preferência pelo sítio O6, e este processo de solvatação induz o comportamento assimétrico dos poços de potencial. Uma distribuição simétrica de metanol em torno do grupo β -dicetona necessitaria de uma ancoragem organizada e específica, mas a polaridade do metanol não é suficiente para estabilizar essa interação. Além disso, o grau de organização necessário para a interação simétrica do metanol requer uma entropia negativa considerável (um processo não-espontâneo). Em contraste, o distúrbio proporcionado pela evolução dinâmica solvata um dos carboxilos melhor do que o outro, estabilizando a estrutura com hidrogênio no outro carboxilo.

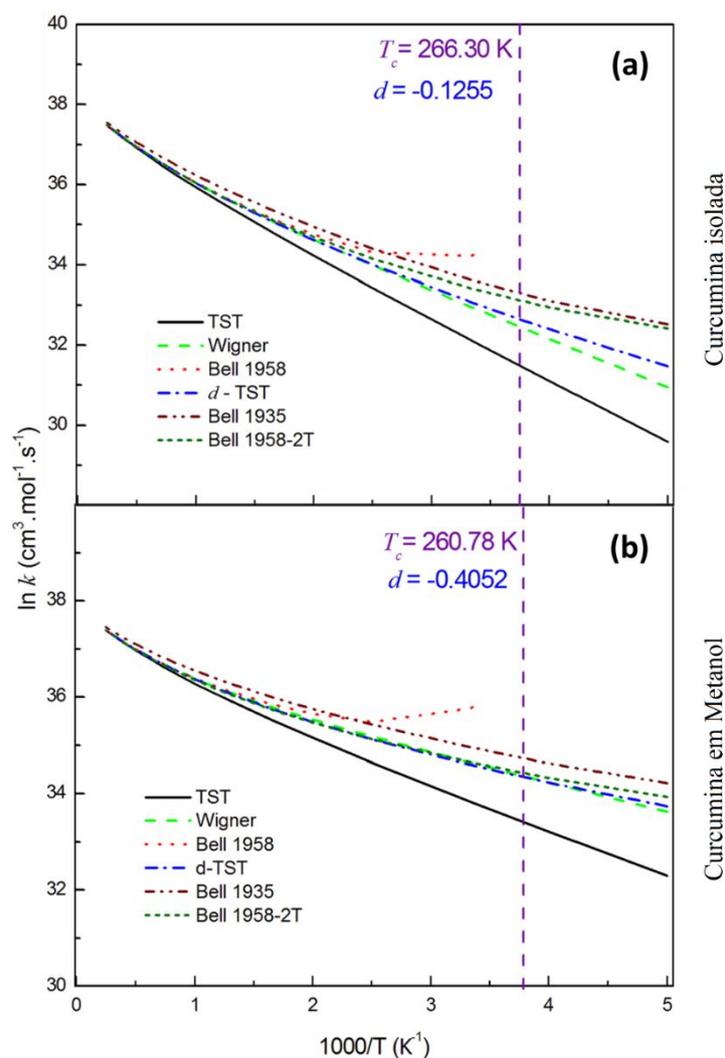


Figura 54 – Plote de Arrhenius ($\ln k$ em função da temperatura recíproca) da transferência de próton intramolecular convencional (TST) e com as correções de tunelamento de Wigner, Bell 1958, d-TST, Bell 1935 e Bell1958-2T para a a) curcumina isolada e para a b) curcumina em metanol. A linha roxa tracejada é a temperatura crítica. A temperatura varia de 4000 à 200 K.

A mobilidade do próton sobre a barreira de potencial é afetada pelo tunelamento quântico devido à sua natureza quântica. Um procedimento tradicional para contabilizar o efeito do tunelamento é multiplicar um termo de correção de tunelamento pela constante de velocidade térmica, obtida pela abordagem da TST, como foi abordado na seção 2.3.3. Uma curvatura significativa no gráfico da TST (que representa os efeitos da temperatura na constante de velocidade) a baixa temperatura é uma impressão digital do efeito de tunelamento.

Como neste trabalho utilizamos o método TST, primeiro precisamos analisar os valores de geometrias, energias e frequências de reagentes, produtos e das espécies de estado de transição da curcumina isolada e com metanol explícito. As quantidades acima mencionadas foram obtidas no nível M062X/6-31+G*. Localizamos uma barreira de cerca de 2 kcal/mol. É interessante usar a barreira calculada para fornecer uma estimativa da constante de taxa pela abordagem TST. Para levar em conta os efeitos de tunelamento, os coeficientes de transmissão foram determinados usando as formulações de correção, conforme detalhado na seção 2.3.3.

As Figuras 54a e 54b mostram a constante de velocidade térmica da transferência de prótons intramolecular convencional e com correção de tunelamento para curcumina isolada e em metanol explícito. A constante de velocidade da transferência de prótons intramolecular é dependente da temperatura e apresenta uma curvatura significativa no gráfico de Arrhenius abaixo da temperatura crítica, para todas as formulações de correção de tunelamento, incluindo d-TST; Entretanto, o desvio nas correções Bell-1935 e Bell-1958 é mais pronunciado. A magnitude e o valor negativo²³ do parâmetro d na formulação d-TST explicam a contribuição do efeito de tunelamento (AQUILANTI et al., 2010, 2012; NISHIYAMA et al., 2009; SILVA et al., 2013). Como em metanol explícito $d = -0,4052$ e na fase gasosa $d = -0,1255$, concluímos que o efeito de tunelamento é mais pronunciado na presença de metanol. Um comportamento linear da constante de velocidade é obtido a altas temperaturas, quando as contribuições térmicas são mais pronunciadas.

Até onde sabemos, não existem dados experimentais e teóricos disponíveis na literatura da constante de velocidade para a transferência de próton

²³ O parâmetro d relaciona a altura da barreira e a frequência necessária para o átomo atravessar a barreira. Um valor negativo do parâmetro d garante a significativa contribuição do tunelamento na constante de velocidade da reação. Por outro lado, quando o parâmetro d tende à zero, podemos negligenciar o efeito de tunelamento.

intramolecular da curcumina. No entanto, o intervalo da constante de velocidade para sistemas que são semelhantes à curcumina está entre $1,0 \cdot 10^2$ e $1,0 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1}$ (LIMBACH; MIGUEL LOPEZ; KOHEN, 2006; SCHOWEN et al., 2007; STEINER, 2002). Nosso valor de taxa de reação ($1,0 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1}$) está dentro dessa faixa, como visto na Figura 54a. Considerando o inverso do tempo de residência no sítio O6 obtido via DMCP, uma estimativa para uma taxa de reação é de cerca de $1,61 \cdot 10^{13}$ na fase gasosa e $2,27 \cdot 10^{13} \text{ s}^{-1}$ em metanol.

A simetria do perfil de energia potencial de transferência de prótons é uma questão fundamental nos sistemas de ligações de hidrogênio intramoleculares, com vários casos teóricos e experimentais documentados na literatura (DURLAK; LATAJKA, 2014; JEZIERSKA; PANEK, 2015; PERRIN, 1994, 2010). Apoiados na literatura e em nossos resultados, sugerimos um critério para caracterizar a simetria do perfil de energia potencial de transferência de prótons intramolecular em cada caso com dependência ambiental: fase gasosa, cristal e meio solvatado, como mostrado na Tabela 12.

Tabela 12 – Critérios de caracterização da simetria do perfil de energia potencial das transferências de próton intramoleculares.

	Fase gasosa	Cristal	Em solução
Perfil de Energia	Simétrico	Simétrico/Assimétrico	Assimétrico
Tipo de Poço	Duplo	Simples/Duplo	Duplo
Técnicas Experimentais	Micro-ondas	Raio-X/Difração de nêutrons	NMR/IR
Métodos Teóricos	Estrutura Eletrônica/Dinâmica Molecular <i>Ab Initio</i>	Estrutura Eletrônica/Dinâmica Molecular <i>Ab Initio</i>	Nosso trabalho
Principais Referências	(BELOVA; OBERHAMMER; GIRICHEV, 2004; KAWASHIMA; TACHIKAWA, 2014; PERRIN, 2010)	(DURLAK; LATAJKA, 2014; JEZIERSKA; PANEK, 2015; MADSEN; SCHIOTT; LARSEN, 2007)	(DOPIERALSKI; PERRIN; LATAJKA, 2011; PERRIN, 1994, 2009)

4 - Conclusões

Concluimos que o funcional M06L diminui a energia de GAP entre os orbitais de fronteira, quando comparado com os resultados previstos pelo funcional B3LYP, que previu uma separação energética maior. Percebemos também que a adição de moléculas de água não altera a simetria dos orbitais de fronteira da teobromina. Apenas as energias desses orbitais foram alteradas.

A separação adiabática foi alcançada para todas as simulações de DM consideradas. Ou seja, não houveram trocas de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico, portanto as simulações de dinâmica nos forneceram resultados reais. A predição das geometrias apresentou boa concordância com os resultados experimentais, para os três métodos de cálculo utilizados (B3LYP, M06L e DMCP). Os maiores erros observados para os comprimentos de ligação e para os ângulos foram aqueles que envolvem hidrogênios. As principais interações da teobromina com a água ocorreram nos sítios H87, O8, O9 e N234. Todas as interações analisadas se comportaram como ligações de hidrogênio durante todo o tempo de simulação considerado. Das interações analisadas, a interação do sítio O9 apresentou a maior quantidade de trocas entre as moléculas de água para competir pela ligação de hidrogênio com este átomo. Nossos resultados sugerem que quando há a quebra de uma ligação de hidrogênio, outra imediatamente se forma. Esse padrão foi observado em todas as interações analisadas.

A presença de metanol influenciou substancialmente a mobilidade do próton ressonante no local β -dicetona da curcumina. Uma alteração clara nas propriedades da curcumina foi encontrada quando esta molécula foi considerada em dois meios diferentes: fase gasosa e metanol. Estas alterações refletem-se especificamente na desagregação da simetria no perfil da energia potencial. O próton oscila entre sítios O2 e O6 com igual distribuição na fase gasosa, mas em meio metanol tem preferência pelo sítio O2. O efeito de tunelamento é mais pronunciado

na transferência de próton intramolecular quando a curcumina está na presença de metanol. Ambos os métodos teóricos empregados neste trabalho foram capazes de reproduzir corretamente a alteração no perfil de energia potencial devido à presença do metanol. O ambiente de metanol desorganizado e não-simétrico em torno do grupo β -dicetona parece responsável pelo aumento da entropia do sistema e conseqüentemente permite a decomposição da simetria do perfil de energia potencial da transferência de próton intramolecular na fase gasosa. Nossos resultados sugerem um critério para caracterizar a simetria do perfil de energia potencial de transferência de prótons intramolecular com dependência ambiental.

5 – Perspectivas futuras

Como perspectivas futuras pretende-se analisar, tanto para a teobromina como para a curcumina, todas as distâncias e ângulos interatômicos, bem como os ângulos diedrais. Além disso, será analisado de forma mais detalhada os orbitais moleculares de fronteira e as frequências vibracionais calculadas via métodos B3LYP e M06L. Pretende-se também verificar o efeito da adição de moléculas de água sobre o espectro infravermelho nos dois sistemas estudados.

Outras interações foram observadas na hidratação da teobromina. Essas interações apresentaram tempo de residência menores e distâncias de ligação maiores do que as interações apresentadas nessa versão da Tese, portanto não podem ser caracterizadas como ligações de hidrogênio durante todo tempo de simulação. Tais interações serão analisadas e devidamente caracterizadas em um futuro trabalho que se encontra em elaboração.

Bibliografia

- AGGARWAL, B. B. et al. **The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease**. Springer Science+Business Media, LLC: New York, 2007.
- AGGARWAL, B. B.; Kumar, A.; Bharti, A.C. Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies. **Anticancer Res.** v. 398, p. 363–398, 2003.
- AGGARWAL, B. B.; HARIKUMAR, K. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 41, n. 1, p. 40–59, 2009.
- AHMAD, M. Z. et al. Progress in nanotechnology-based drug carrier in designing of curcumin nanomedicines for cancer therapy: current state-of-the-art. **Journal of Drug Targeting**, v. 24, n. 4, p. 273–293, 2015.
- AL-WABLI, R. I.; ABOULWABA, O. M.; YOUSSEF, K. M. Synthesis of curcumin and ethylcurcumin bioconjugates as potential antitumor agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 6, p. 874–890, 2012.
- ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Phase Transition for a Hard Sphere System. **J. Chem. Phys. J. Chem. Phys. Journal Homepage: Phys**, v. 27, n. 18, p. 1208–881, 1957.
- ALEXANDER, J. et al. Theobromine as undesirable substances in animal feed 1 Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain Adopted on 10 June 2008. **The EFSA Journal**, n. June, p. 1–66, 2008.
- ALLEM, M. P.; TILDESLEY, D. J. **Computer Simulation of Liquids**. Oxford Science Publications. Clarendon Press: New York, 1989.
- ALLEN, M. P. Introduction to Molecular Dynamics Simulation. **Computational Soft Matter: From Synthetic Polymers to Proteins**, v. 23, p. 1--28, 2004.
- ANDERSEN, C. Rattle: A “ Velocity ” Molecular Version of the Shake Dynamics

Calculations for. **JOURNAL OF COMPUTATIONAL PHYSICS**, v. 52, n. 1, p. 24–34, 1983.

ANTUNES, A. et al. Método de Hartree-Fock: Dois Exemplos Analiticamente Solúveis. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 21, n. 2, p. 221, 1999.

AQUILANTI, V. et al. Temperature dependence of chemical and biophysical rate processes : Phenomenological approach to deviations from Arrhenius law. **Chemical Physics Letters**, v. 498, p. 209–213, 2010.

AQUILANTI, V. et al. Exact activation energies and phenomenological description of quantum tunneling for model potential energy surfaces . The F + H₂ reaction at low temperature. **Chemical Physics**, v. 398, p. 186–191, 2012.

ARRHENIUS. Arrhenius. **Z. Phys. Chem**, v. 4, p. 226, 1889.

AZAM, S. et al. Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 9, n. 9, p. BR325-R330, 2003.

BAGGOTT, M. J. et al. Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, v. 228, n. 1, p. 109–118, 2013.

BAIERLE, R. J.; ROSSO, E. F. Métodos de cálculo de estrutura eletrônica de materiais nanoestruturados Rogério José Baierle, Eduardo Fuzer Rosso. **CIÊNCIA E NATURA - Edição especial III Escola de Inverno de Física**, v. 29, n. 2, p. 43–58, 2007.

BALASUBRAMANIAN, K. Molecular Orbital Basis for Yellow Curry Spice Curcumin 's Prevention of Alzheimer 's Disease. **Journal Agricultural Food Chemistry**, v. 54, n. 10, p. 3512–3520, 2006.

BANDGAR, B. P. et al. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogues as anti-inflammatory, anti-cancer and anti-oxidant agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 10, p. 3006–3014, 2012.

BARRETO, C. I. A. R. P.; VILELA, A. F. A.; GARGANO, R. Theoretical Study of the Reactions BF₃ + BX, where X = H or N. **International Journal of Quantum Chemistry**. v. 103, p. 685–694, 2005.

BARRETO, R. P.; VILELA, A. F. A.; GARGANO, R. A simple program to determine the reaction rate and thermodynamic properties of reacting system. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**. v. 664, p. 135–146, 2003.

BARZEGAR, A. The role of electron-transfer and H-atom donation on the superb

antioxidant activity and free radical reaction of curcumin. **Food Chemistry**, v. 135, n. 3, p. 1369–1376, 2012.

BASNET, P.; SKALKO, N. Curcumin: An anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. **Molecules**, v. 16, n. 6, p. 4567–4598, 2011.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648, 1993.

BEGUM, A. N. et al. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 326, n. 1, p. 196–208, 2008.

BELL, R. P. **The Tunnel Effect in Chemistry**. 1st editio ed. London: Chapman and Hall, 1980.

BELOVA, N. V.; OBERHAMMER, H.; GIRICHEV, G. V. Tautomeric and Conformational Properties of Methyl Acetoacetate, $\text{CH}_3\text{OC(O)-CH}_2\text{-C(O)CH}_3$: Electron Diffraction and Quantum Chemical Study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 16, p. 3593–3597, 2004.

BLINDER, S. M. Basic concepts of self consistent field theory.pdf. **American Journal of Physics**, v. 33, n. 6, p. 431–443, 1965.

BLÖCHL, P. E.; PARRINELLO, M. Adiabaticity in first principles molecular dynamics. **Physical Review B**, v. 45, n. 16, p. 9413–9416, 1992.

BORN, M.; OPPENHEIMER, R. Zur Quantentheorie der Molekeln. **ANN. PHYSIK**, v. 20, p. 457–484, 1927.

BORNEMANN, F. A.; SCHUTTE, C. A mathematical investigation of the Car-Parrinello method. **Numer. Math.**, v. 78, p. 359–376, 1998.

BOUR, P. Simulation of Electronic Circular Dichroism with Rigid Kohn - Sham Orbitals: A Computational Experiment. **J. Phys. Chem. A**, v. 103, p. 5099–5104, 1999.

BRUNETTO, M. D. R. et al. Determination of theobromine, theophylline and caffeine in cocoa samples by a high-performance liquid chromatographic method with on-line sample cleanup in a switching-column system. **Food Chemistry**, v. 100, n. 2, p. 459–467, 2007.

CAPELLE, K. A Bird's-Eye View of Density-Functional Theory. **Braz. J. Phys.**, v. 36, n. 4a, p. 1318–1343, 2006.

CAR, R.; PARRINELLO, M. **Unified approach for molecular dynamics and**

density-functional theory *Physical Review Letters*, 1985.

CAR, R.; PARRINELLO, M.; PAINE, M. Comment on "Error cancellation in the molecular dynamics method for total energy calculations". *J. Phys.: Condens. Matter* **3**, v. 3, p. 9539–9543, 1991.

CAVALLI, S. et al. Theoretical Reaction Kinetics Astride the Transition between Moderate and Deep Tunneling Regimes: The F + HD Case. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 118, p. 6632–6641, 2014.

CHEN, J. et al. Curcumin and its promise as an anticancer drug: An analysis of its anticancer and antifungal effects in cancer and associated complications from invasive fungal infections. *European Journal of Pharmacology*, v. 772, p. 33–42, 2016.

COE, S. D. AND COE, M, D. *The True History of Chocolate*. New York: Thames and Hudson, 1996.

CROSSMAN, A. R. . D. N. *Neuroanatomia Ilustrada*. Rio de Janeiro: EDITORA GUANABARA KOOGAN S. A., 1997.

CUSTODIO, R.; MORGON, N. H. *The Density-Functional Theory* *Quimica Nova*, 1995.

DA SILVA, ??DERSON MIRANDA et al. Surface-altered protonation studied by photoelectron spectroscopy and reactive dynamics simulations. *Journal of Physical Chemistry Letters*, v. 6, n. 5, p. 807–811, 2015.

DAS, S.; PAUL, S. Exploring molecular insights into aggregation of hydrotrope sodium cumene sulfonate in aqueous solution: A molecular dynamics simulation study. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 119, n. 7, p. 3142–3154, 2015.

DENNINGTON, R. et al. *GaussView*. **Semichem Inc. Shawnee Mission**, 2009.

DEVLIN, F. J. et al. Ab-Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular-Dichroism Spectra Using Density-Functional Force-Fields - a Comparison of Local, Nonlocal, and Hybrid Density Functionals. *Journal of Physical Chemistry*, v. 99, n. 46, p. 16883–16902, 1995.

DOPIERALSKI, P.; PERRIN, C. L.; LATAJKA, Z. On the Intramolecular Hydrogen Bond in Solution: Car À Parrinello and Path Integral Molecular Dynamics Perspective. *J. Chem. Theory Comput*, v. 7, p. 3505–3513, 2011.

DURLAK, P.; LATAJKA, Z. Car–Parrinello and path integral molecular dynamics study of the intramolecular hydrogen bonds in the crystals of benzoylacetone and

- dideuterobenzoylacetone. **Phys.Chem.Chem.Phys.**, v. 16, p. 23026--23037, 2014.
- ELEMIKE, E. E. et al. Synthesis, structures, spectral properties and DFT quantum chemical calculations of (E)-4-(((4-propylphenyl)imino)methyl)phenol and (E)-4-((2-tolylimino)methyl)phenol; their corrosion inhibition studies of mild steel in aqueous HCl. **Journal of Molecular Structure**, v. 1141, p. 12, 2017.
- EREZ, Y. et al. Temperature dependence of the fluorescence properties of curcumin. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 40, p. 10962–10971, 2011.
- EREZ, Y. et al. The effect of a mild base on curcumin in methanol and ethanol. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 9, p. 2039–2048, 2012.
- ESATBEYOGLU, T. et al. Curcumin-from molecule to biological function. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 51, n. 22, p. 5308–5332, 2012.
- EYRING, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 3, p. 107, 1935.
- FERNANDES, P. A.; JOA, M. General Performance of Density Functionals. **J. Phys. Chem. A**, v. 111, p. 10439–10452, 2007.
- FILETI, E. E. **Implementação e Aplicações do Método Monte Carlo Reverso para Líquidos Homogêneos**. [s.l.] Uniersidade de São Paulo, 2000.
- FOCK, V. Zur Theorie des Wasserstoffatoms. **Zeitschrift fur Physik**, n. 2, p. 145–154, 1935.
- FORD, K. A. et al. Methylxanthines . II . t Anhydrous Theo- bromine. **Acta Cryst.**, v. C54, p. 1980–1983, 1998.
- FRISCH, M. J. et al. **Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009**, 2009.
- FURUKAWA, S. et al. Characteristics of dye-sensitized solar cells using natural dye. **Thin Solid Films**, v. 518, n. 2, p. 526–529, 2009.
- GANDAPU, U. et al. Curcumin-loaded apotransferrin nanoparticles provide efficient cellular uptake and effectively inhibit HIV-1 replication In Vitro. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, 2011.
- GHOSH, R.; MONDAL, J. A.; PALIT, D. K. Ultrafast dynamics of the excited states of curcumin in solution. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 37, p. 12129–12143, 2010.
- GIANNANDREA, F. Correlation analysis of cocoa consumption data with worldwide incidence rates of testicular cancer and hypospadias. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 6, n. 2, p. 568–578, 2009.

- GIANNOZZI, P. et al. project Q UANTUM ESPRESSO : a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. **J. Phys.: Condens. Matter**, v. 21, p. 395502, 2009.
- GILLI, P. et al. Covalent Nature of the Strong Homonuclear Hydrogen Bond . Study of the O-H---O System by Crystal Structure Correlation Methods. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 116, n. 3, p. 909–915, 1994.
- GRAHAM, J. D. et al. Strong , Low Barrier Hydrogen Bonds may be Available to Enzymes. 2013.
- GRASES, F.; RODRIGUEZ, A.; COSTA-BAUZA, A. Theobromine Inhibits Uric Acid Crystallization. A Potential Application in the Treatment of Uric Acid Nephrolithiasis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e111184, 2014.
- GUNASEKARAN, S.; SANKARI, G.; PONNUSAMY, S. Vibrational spectral investigation on xanthine and its derivatives - Theophylline, caffeine and theobromine. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 61, n. 1–2, p. 117–127, 2005.
- GUPTA, S. C. et al. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 39, n. 3, p. 283–299, 2012.
- HARIHARAN, R. et al. Photodynamic action of curcumin derived polymer modified ZnO nanocomposites. **Materials Research Bulletin**, v. 47, n. 11, p. 3090–3099, 2012.
- HARTREE, D. R. The Calculation of Atomic Structure. **American Journal of Physics**, v. 26, n. 2, p. 135, 1958.
- HATCHER, H. et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 65, n. 11, p. 1631–1652, 2008.
- HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. **PHYSICAL REVIEW A**, v. 31, n. 3, p. 1695–1697, 1985.
- HOUSTON, P. L. **CHEMICAL KINETICS AND REACTION DYNAMICS**. 2^o ed. Mineola, New York: This Dover edition, first published in 2006, is an unabridged republication of the work originally published by The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, in 2001., 2006.
- HUQ, F. Molecular Modelling Analysis of the Metabolism of Caffeine. **Asian Journal of Biochemistry**, v. 1, n. 4, p. 276–286, 2006.

- HURST, W. J. et al. Cacao usage by the earliest Maya civilization. **Nature**, v. 418, n. 6895, p. 289–290, 2002.
- JAROSAW MELLER. Molecular Dynamics. **Encyclopedia of Life Sciences**, p. 1–8, 2001.
- JEE, S.-H. et al. Curcumin Induces a p53-Dependent Apoptosis in Human Basal Cell Carcinoma Cells. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 111, n. 4, p. 656–661, 1998.
- JEFFREY, G. A.; SAENGER, W. **Hydrogen Bonding in Biological Structures**. Springer-Verlag: Berlin, 1991.
- JEZIERSKA, A.; PANEK, J. “ Zwitterionic Proton Sponge ” Hydrogen Bonding Investigations on the Basis of Car – Parrinello Molecular Dynamics. **J. Chem. Inf. Model.**, v. 55, n. 1148–1157, 2015.
- JOHNSON, I. M. et al. Spectral Analysis of Naturally Occurring Methylxanthines (Theophylline, Theobromine and Caffeine) Binding with DNA. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, 2012.
- KAWASHIMA, Y.; TACHIKAWA, M. Ab initio path integral molecular dynamics study of the nuclear quantum effect on out-of-plane ring deformation of hydrogen maleate anion. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 10, n. 1, p. 153–163, 2014.
- KOHN, W.; & SHAM, L.J. Self-consistent equations including exchange & correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4, p. A1133 - A1138, 1965
- KHUWAJA, G. et al. Neuroprotective effects of curcumin on 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats: Behavioral, neurochemical and immunohistochemical studies. **Brain Research**, v. 1368, p. 254–263, 2011.
- KIM, H. J. et al. Curcumin dye extracted from *Curcuma longa* L. used as sensitizers for efficient dye-sensitized solar cells. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 8, n. 6, p. 8320–8328, 2013.
- KOHEN, A. et al. Enzyme dynamics and hydrogen tunnelling in a thermophilic alcohol dehydrogenase. **Nature**, v. 399, p. 496–499, 1999.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. v. 385, n. 1951, 1965.
- LIDLER, K. J.; KLING, M. C. The Development of Transition-State Theory. v. 1725, n. 1979, p. 2657–2664, 1983.

LANG, E. W. Physical-Chemical limits for the stability of biomolecules. **Adv. Space Res.** vol. 6, n. 12, p. 251–255, 1986.

LANGRETH, D. C.; MEHL, M. J. Beyond the local-density approximation in calculations of ground-state electronic properties. **Physical Review B**, v. 28, n. 4, p. 1809–1834, 1983.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988.

LEWARS, E. G. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. 2^o ed. Springer Science+Business Media, BV: New York, 2011.

LIMBACH, H.-H.; MIGUEL LOPEZ, J.; KOHEN, A. Arrhenius curves of hydrogen transfers: tunnel effects, isotope effects and effects of pre-equilibria. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 361, n. 1472, p. 1399–1415, 2006.

MADSEN, G. K. H.; SCHIOTT, B.; LARSEN, F. K. The Low-Barrier Hydrogen Bond of Deuterated Benzoylacetone Probed by Very Low Temperature Neutron and X-ray Diffraction Studies and Theoretical Calculations. **Chem. Eur. J.**, v. 13, p. 5539–5547, 2007.

MAITI, D.; SAHA, A.; DEVI, P. S. **Surface modified multifunctional ZnFe₂O₄ nanoparticles for hydrophobic and hydrophilic anti-cancer drug molecule loading**. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 18, n. 3, p. 1439-1450, 2016.

MARX, D.; HUTTER, J. **Ab Initio Molecular Dynamics: Basics Theory and Advanceds Methods**. Cambridge University Press: New York, 2009.

MAZUMDER, A. et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. **Biochemical Pharmacology**, v. 49, n. 8, p. 1165–1170, 1995.

MEANA-PAÑEDA, R.; FERNÁNDEZ-RAMOS, A. Accounting for conformational flexibility and torsional anharmonicity in the H + CH₃CH₂OH hydrogen abstraction reactions: A multi-path variational transition state theory study Accounting for conformational flexibility and torsional anharmonicity in the. **The Journal of Chemical Physics**, v. 140, p. 174303, 2014.

MESSERLI, F. H. Chocolate Consumption, Cognitive Function, and Nobel Laureates. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 16, p. 1562–1564, 2012.

- MEYER, B. The Pseudopotential Plane Wave Approach. **Computational Nanoscience**, v. 31, p. 71–83, 2006.
- MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, P. E A. (MAPA). **Açafrão da região de Mara Rosa (GO) é o primeiro do País com indicação geográfica**. Disponível em: <<http://revistasafra.com.br/acafrao-da-regiao-de-mara-rosa-go-e-o-primeiro-do-pais-com-indicacao-geografica/>>.
- MITCHELL, E. S. et al. Differential contributions of theobromine and caffeine on mood, psychomotor performance and blood pressure. **Physiology and Behavior**, v. 104, n. 5, p. 816–822, 2011.
- MOCK, C. D.; JORDAN, B. C.; SELVAM, C. Recent advances of curcumin and its analogues in breast cancer prevention and treatment. **RSC Adv.**, v. 5, n. 92, p. 75575–75588, 2015.
- MOGHADAMTOUSI, S. Z. et al. A Review on Antibacterial , Antiviral , and Antifungal Activity of Curcumin. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.
- MOZURKEWICH, M.; BENSON, S. W. Negative Activation Energies and Curved Arrhenius Plots. 1. Theory. **The Journal of Physical Chemistry**, n. 8, p. 6429–6435, 1984.
- NISHIYAMA, M. et al. Temperature dependence of respiration rates of leaves , and super-Arrhenius kinetics O-experiments. **Chemical Physics Letters**, v. 482, p. 325–329, 2009.
- NOSÉ, S. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. **MOLECULAR PHYSICS**, v. 52, n. 2, p. 255–268, 1984a.
- NOSÉ, S. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics. **Journal of Chemical Physics**, v. 81, n. 1, p. 511–519, 1984b.
- OCHIISHI, T. et al. Development of new fusion proteins for visualizing amyloid- β oligomers in vivo. **Scientific Reports**, v. 6, p. 22712, 2016.
- OLIVEIRA, S. S. et al. Synthesis , characterization , and computational study of the supramolecular arrangement of a novel cinnamic acid derivative. **Journal of Molecular Modeling**, v. 23, n. 2, p. 35, 2017.
- PANDEY, A.; GUPTA, R. K.; SRIVASTAVA, R. Curcumin-The Yellow Magic.PDF. **Asian Journal of Applied Sciences**, v. 4, n. 4, p. 343–354, 2011.
- PASTORE, G.; SMARGIASSI, E.; BUDA, F. Theory of ab initio molecular-dynamics calculations. **Physical Review A**, v. 44, n. 10, p. 6334–6347,1991.

- PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865–3868, 1996a.
- PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865–3868, 1996b.
- PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. **Physical Review B**, v. 45, n. 23, p. 13244–13249, 1992.
- PEREIRA, D. H. et al. Novas Perspectivas sobre o Papel dos Orbitais Moleculares de Fronteira no Estudo Da Reatividade Química : Uma Revisão Pereira , D . H . ; La Porta , F . A . ; Santiago , R . T . ; Garcia , D . R . ; Ramalho , T . New Perspectives on the Role of Frontie. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 2, p. 425–453, 2016.
- PÉREZ, P.; TORO-LABBÉ, A. Characterization of Keto-Enol Tautomerism of Acetyl Derivatives from the Analysis of Energy, Chemical Potential, and Hardness. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 104, n. 7, p. 1557–1562, 2000.
- PERRIN, C. L. Symmetries of hydrogen bonds in solution. **Science (New York, N.Y.)**, v. 266, n. 5191, p. 1665–8, 1994.
- PERRIN, C. L. Symmetry of hydrogen bonds in solution. **Pure Appl. Chem.**, v. 81, n. 4, p. 571–583, 2009.
- PERRIN, C. L. Are short, low-barrier hydrogen bonds unusually strong? **Accounts of Chemical Research**, v. 43, n. 12, p. 1550–1557, 2010.
- PHILLIP ST. **Hyperchem, V. 8.0.9 Copyright (C) 1995-2011, Hypercube, Inc. All Rights Reserved** Waterloo, Ontario, Canada., [s.d.].
- PICCIANO, A. L.; VADEN, T. D. Complexation between Cu(II) and curcumin in the presence of two different segments of amyloid β . **Biophysical Chemistry**, v. 184, p. 62–67, 2013.
- PRASAD, S.; TYAGI, A K. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS. **Food and Function**, v. 6, n. 11, p. 3412–3419, 2015.
- RAMALHO, S. S. et al. Theoretical rate constants for the reaction $\text{BF}_2 + \text{NF} = \text{BF}_3 + \text{N}$ of importance in boron nitride chemistry. v. 413, p. 151–156, 2005.
- RIBEIRO-CLARO, P. J. A.; AMADO, A. M. Comment on vibrational spectral investigation on xanthine and its derivatives—theophylline, caffeine and theobromine. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular**

Spectroscopy, v. 61, n. 11–12, p. 2796–2797, 2005.

RICCARDO, S. et al. A coupled Car-Parrinello molecular dynamics and EXAFS data analysis investigation of aqueous Co(2+). **Journal of Physical Chemistry. a, Molecules, Spectroscopy, Kinetics, Environment, & General Theory**, v. 110, p. 13081–13088, 2006.

RIVARD, U. et al. Donor-Bridge-Acceptor Proton Transfer in Aqueous Solutions. **J. Phys. Chem. Lett.**, v. 5, n. 18, p. 3200–3205, 2014.

ROOTHAAN, C. C. J. New developments in molecular orbital theory. **Reviews of Modern Physics**, v. 23, n. 2, p. 69–89, 1951.

SAHU, P. K. et al. Structure activity relationship, cytotoxicity and evaluation of antioxidant activity of curcumin derivatives. **BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS**, 2016.

SALEM, M.; ROHANI, S.; GILLIES, E. R. Curcumin, a promising anti-cancer therapeutic: a review of its chemical properties, bioactivity and approaches to cancer cell delivery. **RSC Advances**, v. 4, n. 21, p. 10815, 2014.

SANTIN, L. G. et al. Methanol Solvation Effect on the Proton Rearrangement of Curcumin's Enol Forms: An Ab Initio Molecular Dynamics and Electronic Structure Viewpoint. **The Journal of Chemical Physics C**, v. 120, n. 36, p. 19923–19931, 2016.

SCHNEIDER, R.; FEHSKE, H.; WEIBE, A. **Computational Many-Particle Physics**. Lect. Notes Phys. 739, Springer: Berlin Heidelberg, 2008.

SCHOWEN, R. L. et al. **Hydrogen-Transfer Reactions**. Copyright © 2008 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008.

SHARMA, R. A.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W. P. Curcumin: The story so far. **European Journal of Cancer**, v. 41, n. 13, p. 1955–1968, 2005.

SHEN, L. et al. How does curcumin work with poor bioavailability? Clues from experimental and theoretical studies. **Scientific Reports**, v. 6, n. February, p. 20872, 2016.

SIKORSKI, E. M. et al. The story so far: Molecular regulation of the heme oxygenase-1 gene in renal injury. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 286, n. 3, p. F425-41, 2004.

SILVA, V. H. C. et al. Uniform description of non-Arrhenius temperature dependence of reaction rates, and a heuristic criterion for quantum tunneling vs classical non-extensive distribution. **Chemical Physics Letters**, v. 590, p. 201–207, 2013.

- SMIT, H. J.; GAFFAN, E. A.; ROGERS, P. J. Methylxanthines are the psychopharmacologically active constituents of chocolate. **Psychopharmacology**, v. 176, n. 3–4, p. 412–419, 2004.
- STARE, J. et al. Hydrogen bond dynamics of histamine monocation in aqueous solution: Car-parrinello molecular dynamics and vibrational spectroscopy study. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 115, n. 19, p. 5999–6010, 2011.
- STEINBERG, C. **Alexandr Abramovich Voskresenskii** Detroit: 149th National Meeting of the ACS, 1965
- STEINER, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 1, p. 48–76, 2002.
- STEPHENS, P. J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994.
- SUGIMOTO, N. et al. Theobromine, the primary methylxanthine found in *Theobroma cacao*, prevents malignant glioblastoma proliferation by negatively regulating phosphodiesterase-4, extracellular signal-regulated kinase, Akt/mammalian target of rapamycin kinase, and nuclear fact. **Nutrition and cancer**, v. 66, n. 3, p. 419–23, 2014.
- SUN, D. et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. **Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy**, v. 18, n. 9, p. 1606–1614, 2010.
- SUN, Y. M. et al. Theoretical elucidation on the antioxidant mechanism of curcumin: A DFT study. **Organic Letters**, v. 4, n. 17, p. 2909–2911, 2002.
- SWOPE, W. C. et al. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules : Application to small water clusters computer simulation method for the calculation of ~ uilibrium constants for the formation o. **J. Chem. Phys.**, v. 76, p. 637, 1982.
- SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory**. New York: Reprint of the McGraw-Hill Publishing Company, 1996.
- TERNAVISK, R. R. et al. Synthesis , characterization , and computational study of a new dimethoxy-chalcone. 2014.

- TIWARY, A. S.; MUKHERJEE, A. K. Performance of the M06 family of functionals in prediction of the charge transfer transition energies of the naphthalene – TCNE and pyrene – TCNE molecular complexes. **Chemical Physics Letters**, v. 610–611, p. 19–22, 2014.
- TIZABI, Y. et al. Relevance of the anti-inflammatory properties of curcumin in neurodegenerative diseases and depression. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 20864–80879, 2014.
- TRUHLAR, D. G. et al. Current Status of Transition-State Theory. **J. Phys. Chem**, v. 100, n. 31, p. 12771–12800, 1996.
- TRUHLAR, D. G.; ISAACSON, A. D.; GARRETT, B. C. **Transition State Theory, Series - Theory of Chemical Reaction Dynamics**. Boca Raton, FL: CRC Press, 1985.
- TSUKAHARA, T. et al. Keto-Enol Tautomeric Equilibrium of Acetylacetone Solution Confined in Extended Nanospaces. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 119, n. 46, p. 14750–14755, 2015.
- TUCKERMAN, M. E.; PARRINELLO, M. Integrating the Car–Parrinello equations. I. Basic integration techniques. **J. Chem. Phys.**, v. 1302, 1994.
- USMANI, O. S. et al. Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 19, n. 2, p. 231–233, 2005.
- VAN DEN BOGAARD, B. et al. Effects on peripheral and central blood pressure of cocoa with natural or high-dose theobromine: A randomized, double-blind crossover trial. **Hypertension**, v. 56, n. 5, p. 839–846, 2010.
- VANDERBILT, D. Soft Self Consistent Pseudopotentials in a Generalized Eigenvalue Formalism.pdf. **Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.**, v. 41, p. 7892–7895, 1990.
- VERLET, L. Computer Experiments on Classical Fluids. I. Thermodynamic Properties of Lennard, Jones Molecules. **Physical Review**, v. 159, p. 98–103, 1967.
- VIANNA, J. D. M.; FAZZIO, A.; CANUTO, S. **Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos**. Livraria da Física: Rio de Janeiro, 2004.
- VILELA, A. F. A.; GARGANO, R. Quasi-Classical Dynamical Properties and Reaction Rate of the Na ζ HF System on Two Different Potential Energy Surfaces. **International Journal of Quantum Chemistry**. v. 103, p. 695–702, 2005.

- VON RHEIN, C. et al. Curcumin and Boswellia serrata gum resin extract inhibit chikungunya and vesicular stomatitis virus infections in vitro. **Antiviral Research**, v. 125, p. 51–57, 2016.
- WERNET, P. et al. Dissecting local atomic and intermolecular interactions of transition-metal ions in solution with selective X-ray spectroscopy. **Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 3, n. 23, p. 3448–3453, 2012.
- WHEELER, S. E.; HOUK, K. N. Through-Space Effects of Substituents Dominate Molecular Electrostatic Potentials of Substituted Arenes. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 5, p. 2301–2312, 2009.
- WHITE, R. H. Hydrolytic stability of biomolecules at high temperatures and its implication for life at 250 °C. *Letters to Nature*. *Nature*, v. 310, n. 2, p. 430–432, 1984.
- WIGNER, E. On the Quantum Correction For Thermodynamic Equilibrium. **PHYSICAL REVIEW**, v. 40, p. 749–759, 1932.
- WIGNER, E. Calculation of the Rate of Elementary Association Reactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 5, p. 720, 1937.
- WILEY, J. Chocolate in Mesoamerica: A Cultural History of Cacao (review). **Journal of Latin American Geography**, v. 7, n. 1, p. 229–231, 2008.
- XIE, L.; LI, X. K.; TAKAHARA, S. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. **International Immunopharmacology**, v. 11, n. 3, p. 323–330, 2011.
- YAMABE, S.; TSUCHIDA, N.; MIYAJIMA, K. Reaction Paths of Keto - Enol Tautomerization of β -Diketones. **J. Phys. Chem. A**, v. 108, n. 14 p. 2750–2757, 2004.
- YANG, F. et al. Curcumin inhibits formation of amyloid oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 7, p. 5892–5901, 2005.
- YANG, X. X.; MEI LI, C.; HUANG, C. Z. Curcumin Modified Silver Nanoparticles for Highly Efficient Inhibition of Respiratory Syncytial Virus Infection. **Nanoscale**, v. 8, n. 5, p. 3040–3048, 2016.
- ZEITLIN, P.; PH, D. Can Curcumin Cure Cystic Fibrosis? **Clinical Implications of Basic Research**. v. 351, n. 6, p. 606–608, 2004.
- ZHANG, L. et al. Curcumin inhibits metastasis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via down-regulation of the TGF- β /Smad2/3 signaling pathway. **Experimental Cell Research**, 2016.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 19, 2006a.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry , transition metal bonding , thermochemical kinetics , and noncovalent interactions A new local density functional for main-group thermochemistry , transition metal bonding , thermochemical kin. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, p. 194101, 2006b.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry , thermochemical kinetics , noncovalent interactions , excited states , and transition elements : two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other fun. **Theor Chem Account**, v. 120, p. 215–241, 2008.

Apêndice A

Artigos publicados dentro do escopo da Tese:

- SANTIN, L. G.; GARGANO, R.; OLIVEIRA, S. S.. A Evolução do Interesse Científico pelo Chocolate e pela Teobromina: Um Estudo Cienciométrico. *Revista Processos Químicos*, v. 9, p. 9-21, 2015.
- SANTIN, LAURIANE G.; TOLEDO, EDUARDO M.; CARVALHO-SILVA, VALTER H.; CAMARGO, ADEMIR J.; GARGANO, RICARDO; OLIVEIRA, SOLEMAR S. Methanol Solvation Effect on the Proton Rearrangement of Curcumin's Enol Forms: An Ab Initio Molecular Dynamics and Electronic Structure Viewpoint. *Journal of Physical Chemistry. C*, v. 120, p. 19923-19931, 2016.

Artigos publicados fora do escopo da Tese:

- OLIVEIRA, S. S.; SANTIN, L. G.; ALMEIDA, L. R.; MALASPINA, L. A.; LARIUCCI, C.; SILVA, J. F.; FERNANDES, W. B.; AQUINO, G. L. B.; GARGANO, R.; CAMARGO, A. J.; NAPOLITANO, H. B.. Synthesis, characterization, and computational study of the supramolecular arrangement of a novel cinnamic acid derivative. *JOURNAL OF MOLECULAR MODELING (Print)*, v. 23, p. 23-35, 2017.
- VAZ, W. F. ; CUSTODIO, J. M. F. ; RODRIGUES, N. M. N. ; SANTIN, L. G. ; OLIVEIRA, S. S. ; GARGANO, R. ; OSÓRIO, F. A. P. ; AQUINO, G. L. B. ; CAMARGO, A. J. ; OLIVEIRA, M. S. ; NAPOLITANO, H. B. . A novel dihydrocoumarin under experimental and theoretical characterization. *JOURNAL OF MOLECULAR MODELING*, v. 23, p. 315, 2017.