



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares

**Estudo do Efeito da Solvatação Aquosa Sobre os
Parâmetros Geométricos da Carbamazepina Usando
a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello**

WESLEY DE PAULA BARBOSA

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ademir João Camargo

Anápolis - GO

2012

WESLEY DE PAULA BARBOSA

**Estudo do Efeito da Solvatação Aquosa Sobre os
Parâmetros Geométricos da Carbamazepina Usando
a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora, do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares, da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Físico-Química.

Orientador: Prof. Dr. Ademir João Camargo

Anápolis - GO

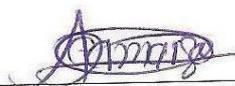
2012

ESTUDO DO EFEITO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA SOBRE OS PARÂMETROS
GEOMÉTRICOS DA CARBAMAZEPINA USANDO A DINÂMICA MOLECULAR DE
CAR-PARRINELLO

WESLEY DE PAULA BARBOSA

Dissertação apresentada ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada por:



Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)



Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)



Prof. Dr. Cristiano de Siqueira Esteves (UFU)

ANÁPOLIS, GO - BRASIL
MAIO 2012

Dedico este trabalho acima de tudo a Deus, pois sem ele nada seria. Dedico também aos meus pais WALDIR DE PAULA BARBOSA e DIVA DE PAULA PEREIRA BARBOSA, onde a minha mãe tem um grande destaque. Ela foi uma pessoa que sempre me incentivou a não desistir diante dos inúmeros obstáculos. Hoje ela não está mais presente em nosso meio, mas tenho a certeza que onde ela estiver estará muito feliz por mais esta grande conquista minha. Também aos meus irmãos REJANE e LEANDRO como também à minha sobrinha ANA CLARA. À minha esposa RAFAELA, pelo apoio e força nos momentos difíceis. Aos meus grandes amigos TARCÍSIO, MAURICIO (meu coordenador) e o FRANCISCO (Xikão). E é claro, ao meu orientador ADEMIR JOÃO CAMARGO, por além de compartilhar o seu grande conhecimento, pela confiança que depositou em mim para a realização desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que foi aonde eu conseguir força nas horas tristes e difíceis que eu passei. Ao Professor Ademir João Camargo meu orientador, pela oportunidade de poder trabalhar ao seu lado, pela sua disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos e acima de tudo, obrigado pela confiança que teve em mim!

Aos membros da banca, por terem aceitado o convite de participar na avaliação deste trabalho.

Aos amigos que fiz no QTEA, ao Gabriel, Alex, Paulo, Valter, Elisana que muito contribuiu para o término deste trabalho, pelos ensinamentos e principalmente pela amizade.

Agradeço também a todos os meus amigos dos Colégios que eu trabalho: Colégio Expressivo ao Guto e Murilo, Colégio Goianiense Adventista (CGA), Colégio Cláudio de Castro, Colégio Atual 2000, Pré – Vestibular Atômico como também os meus coordenadores: Mauricio, Fabiana, Joaquim, Fábio, Eliane aos Professores: Ednaldo, Fernando, Pablo, Bruno, Flávio, Nélio, Suellem, Eduardo, Henrique, Wisley, Tânia, Marília, Sergio, Márcio, Adélcio e o Kaká pelos momentos de apoio e conselho, também aos meus diretores: Marilene, Áurea, Andrea e o Cláudio pela confiança que depositaram no meu trabalho, a secretária Maíra e por fim, um agradecimento muito especial a todos os meus alunos pela admiração e força, pois sem eles não teria sentido eu terminar esse mestrado.

Lembro e agradeço às muitas outras pessoas que também deram sua parcela de colaboração, não havendo aqui, infelizmente, condições de a todos nominarem, mas que foram importantes em algum momento da minha vida.

Muito Obrigado a todos !!!

"O Senhor é o meu pastor; nada me faltará."

(Salmo: 23)

SUMÁRIO

SUMÁRIO	vii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
CAPÍTULO 1	1
1.1. <i>Introdução</i>	1
1.2. <i>Carbamazepina</i>	3
CAPÍTULO 2	6
TEORIA QUÂNTICA	6
2.1. <i>Introdução à química quântica</i>	6
2.2. <i>A Equação de Schrödinger (ES)</i>	7
2.3. <i>Aproximação de Born – Oppenheimer (ABO)</i>	8
2.4. <i>Aproximação de Hartree-Fock (HF)</i>	9
2.5. <i>Teoria do Funcional da Densidade - DFT</i>	11
2.6. <i>Dinâmica Molecular (DM)</i>	13
2.7. <i>Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP)</i>	14
2.8. <i>O controle da adiabaticidade</i>	17
2.9. <i>Minimização da função de onda na DMCP</i>	18
2.10. <i>Ondas planas</i>	19
2.11. <i>Pseudopotenciais</i>	20
2.12. <i>Controle da temperatura (T)</i>	21
2.13. <i>A Escolha do melhor método</i>	22
2.14. <i>A fórmula estrutural otimizada da cbz</i>	22
2.15. <i>Caixa periódica de simulação</i>	23
CAPÍTULO 3	25
RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
3.1. <i>Parâmetros usados na simulação</i>	25
3.2 <i>Parâmetros Geométricos</i>	28
3.2.1. <i>Análise dos comprimentos das ligações</i>	28
3.2.2. <i>Análise dos ângulos interatômicos da cbz isolada e solvatada</i>	31
3.2.3. <i>Análise dos ângulos diedrais da cbz isolada e solvatada</i>	32
3.3. <i>Função de distribuição radial das moléculas de H₂O</i>	39
3.4. <i>Tempo Médio de Residência</i>	46
3.5. <i>Coeficiente de Difusão</i>	50

CAPÍTULO 4	54
CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação estrutural da Carbamazepina.	4
Figura 2 - Representação esquemática no processo de obtenção da cbz de forma sintética.	4
Figura 3 - Ilustração da função de onda de todos os elétrons (linha sólida) e a pseudo função de onda (tracejada) e os potenciais de Coulomb (linha cheia) e o pseudo potencial	21
Figura 4 - Ilustração da estrutura otimizada da cbz utilizando o <i>software HyperChem Release 8.0</i>	23
Figura 5 - Visualização da cbz solvatada por 132 moléculas de água na caixa cúbica usando o <i>software HyperChem Release 8.0</i>	23
Figura 6 - Gráfico mostrando as variações da energia cinética eletrônica e iônica para a cbz isolada.....	26
Figura 7 - Gráfico mostrando as variações da energia cinética eletrônica e iônica para a cbz aquo-solvatada.	26
Figura 8 - Gráfico mostrando a oscilação da temperatura da cbz isolada durante a simulação.	27
Figura 9 - Gráfico mostrando a oscilação da temperatura entorno do valor médio (300K) para a cbz solvatada.....	28
Figura 10 - Numeração atômica adotada para a cbz nos cálculos.	28
Figura 11 - Representação esquemática dos vetores das posições atômicas a_1, a_2, a_3 e a_4 e dos vetores de ligação b_1, b_2 e b_3 , os quais definem o ângulo de torção.....	34
Figura 12 - Gráfico mostrando esquematicamente os quatros ângulos diedrais da cbz que sofreram variações expressivas durante a simulação da DMCP.	35
Figura 13 - Gráfico mostrando a distribuição do ângulo diedral $H_{(1)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ para a cbz solvatada (em vermelho) e para a cbz solvatada (em preto). Observe que o gráfico mostra duas bandas assiméticas para ambas as fases (isoladas e solvatadas) separadas pelo ângulo de 1800, o que caracteriza de forma clara a existência de dois conformeros. Os intervalos de variação das bandas da fase isolada são: 121,50 – 179,80 e 180,40 – 231,50 e os intervalos da fase solvatada são 139,50 – 179,80 e 179,80 – 223,50. Lembre-se que ângulos maiores do que 1800 são na verdade ângulos negativos, isto é, podemos pensá-lo como sendo o complemento de 3600.....	36
Figura 14 - Gráfico mostrando a distribuição dos ângulos diedrais $H_{(2)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ para cbz solvatada (em vermelho) e isolada (em preto). Embora os ângulos diedrais se distribui ao redor de 0^0 , observa-se claramente que o valor médio da distribuição da fase isolada está deslocada à esquerda de 0^0 , enquanto que o valor médio para a fase solvatada encontra-se	

deslocada à direita de 0° . Os intervalos de variações dos ângulos para as fases isolada e solvatada são, respectivamente, $-69,50 - 65,50$ e $-58,50 - 63,50$ 37

Figura 15 - Gráfico mostrando a distribuição dos ângulos diedrais $H_{(2)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ para a cbz isolada (em preto) e solvatada (em vermelho). Os valores dos ângulos diedrais negativos são plotados no gráfico como replementos. Observa-se para ambas as fases a existência de duas bandas distintas separadas pelo ângulo de 180° . Os intervalos de variações das bandas da fase isolada são $140,50 - 179,50$ e $180,50 - 216,50$ e os intervalos para a fase solvatada são $161,20 - 179,50$ e $181,90 - 228,50$ 38

Figura 16 - Gráfico mostrando a distribuição dos ângulos diedrais $C_{(7)}-N_{(6)}-C_{(22)}-C_{(23)}$ para cbz isolada (curva em preto) e solvatada (curva em vermelho). Os intervalos de variações dos ângulos para as fases isoladas e solvatadas são, respectivamente, $90,50 - 133,50$ e $84,50 - 133,50$ 39

Figura 17 - Gráfico mostrando a distribuição das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $O_{(4)}$ da cbz. Observa-se duas camadas de solvatação: a primeira estende-se de $2,4$ a $3,3\text{Å}$ com o máximo da distribuição em $2,7\text{Å}$; a segunda estende-se de $6,5$ a $8,2\text{Å}$ com o máximo do pico ocorrendo em $7,2\text{Å}$. A integração da função de distribuição é mostrada na parte superior do gráfico. 41

Figura 18 - Gráfico mostrando a formação de duas ligações de hidrogênio entre o átomo $O_{(4)}$ da carbonila da cbz e os hidrogênios das moléculas de água. Este gráfico foi obtido considerando apenas um frame do sistema equilibrado. Isto não significa que durante toda a simulação haja sempre duas ligações de hidrogênios, ou seja, podemos ter em alguns momentos 1, 2 ou 3 ligações de hidrogênio. Vale lembrar que o sistema é dinâmico. 42

Figura 19 - Gráfico mostrando a distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $H_{(1)}$ da cbz. Observa-se a existência nítida de duas camadas. A primeira camada de solvatação estende-se de $1,5$ a $2,2\text{Å}$ com valor máximo da distribuição em $1,9\text{Å}$, enquanto que a segunda camada estende-se de $2,8$ a $4,1\text{Å}$ com valor máximo em $3,2\text{Å}$ 43

Figura 20 - a) Gráfico mostrando a função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $H_{(1)}$ da cbz; b) gráfico mostrando a formação de ligações de hidrogênio entre o átomo $H_{(1)}$ da cbz e o oxigênio da água. 43

Figura 21 - Função de distribuição radial das moléculas de água centradas no átomo $H_{(2)}$ da cbz. O primeiro pico deste gráfico estende-se de $1,6$ a $2,5\text{Å}$, com o máximo da distribuição em $2,0\text{Å}$. O segundo pico apresenta intensidade muito baixa para ser considerado significativo. 44

Figura 22 - a) Gráfico mostrando a função de distribuição das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $H_{(2)}$ da cbz. Essa curva mostra que a primeira camada de solvatação contém em média $0,94$ moléculas de água; b) gráfico mostrando a formação de ligação de hidrogênio entre o átomo $H_{(2)}$ da cbz e o oxigênio da água. 44

Figura 23 - Função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $N_{(3)}$ da cbz. O primeiro pico refere-se a solvatação do $N_{(3)}$ pelas

moléculas de água e estende-se de 2,6 a 3,4Å, com valor máximo em 2,9 Å. O segundo pico tem intensidade muito baixa para ser considerado significativo.45

Figura 24 - a) Gráfico mostrando a curva de integração da função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N₍₃₎ da cbz. A curva mostra que a primeira camada de solvatação do átomo N₍₃₎ da cbz contém em média 2,8 moléculas de água; b) gráfico mostrando a formação de ligação de hidrogênio entre o hidrogênio da água e o átomo N₍₃₎46

Figura 25 - Função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N₍₆₎ da cbz. Observa-se neste gráfico que o átomo N₍₆₎ não cria camadas de solvatação em seu entorno..46

Figura 26 - Gráfico mostrando a variação do número de moléculas de H₂O na primeira camada de solvatação para o sítio O₍₄₎ durante a simulação da DMCP.48

Figura 27 - Gráfico mostrando a variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação para o sítio N₍₃₎. Observa-se que na maior parte do tempo de simulação, essa esfera de solvatação contém de 2 a 4 moléculas de água.49

Figura 28 - Gráficos mostrando as variações do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação: a) sítio H₍₁₎, b) sítio H₍₂₎.....50

Figura 29 - Gráfico mostrando a soma dos deslocamentos quadráticos médios em função do tempo de simulação. A boa linearidade dos resultados obtidos nos cálculos mostram que podemos usar todo o tempo de simulação no compute do coeficiente de difusão.....53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros usados na simulação dos sistemas cbz aquao-solvatada e isolada.	24
Tabela 2 - Resultados das energias cinéticas iônicas e eletrônicas para a simulação da cbz isolada e solvatada.	25
Tabela 3 - Valores médios e variações das temperaturas para a cbz isolada e solvatada.	27
Tabela 4 - Valores médios das distâncias interatômicas da cbz isolada e solvatada com os respectivos desvios padrão. Os valores experimentais cristalográficos são mostrados na sexta coluna para efeito de comparação.	30
Tabela 5 - Valores médios dos ângulos interatômicos da cbz isolada e solvatada obtidos com o programa cp.x do pacote de programas Quantum Espresso. Valores experimentais de raios-x dos ângulos foram incluídos para efeito de comparação. Todos os ângulos são dados em graus.	32
Tabela 6 - Valores médios dos ângulos diedrais selecionados com os respectivos desvios padrão para os conformeros + e -. Todos os ângulos diedrais são dados em graus.	36
Tabela 7 - Tempo médio de residência, frequência de trocas e número de moléculas de água nas primeiras esferas de solvatação centradas nos átomos H ₍₁₎ , H ₍₁₎ , N ₍₃₎ e O ₍₄₎ da cbz aquo-solvatada.	47
Tabela 8 - Coeficiente de difusão calculado usando a trajetória da DMCP. Para efeito de comparação, foi incluído na tabela outros métodos experimentais com solventes diferentes: ACN (Acetonitrila), DMF (Dimetilformamida) com a concentração de 1 mM e SDS (dodecil sulfato de sódio) com a concentração de 0,10 mM. Todos os valores são dados em cm^2s^{-1} . ..	53

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABO - Aproximação de Born-Oppenheimer
- BOMD - Born-Oppenheimer Molecular Dynamics
- CBZ - Carbamazepina
- CND - Distribuição para o Número de Coordenação
- DFT - Density Functional Theory
- DM - Dinâmica Molecular
- DMC - Dinâmica Molecular Clássica
- DMCP - Dinâmica Molecular de Car-Parrinello
- DMQ - Dinâmica Molecular Quântica
- DP - Damp
- DT - Tamanho do Passo
- E_{cm} - Energia cinética máxima
- E_e - Energia Eletrônica
- E_{xc} - Funcional de Troca – correlação
- E_{gap} - Diferença de energia entre o orbital KS
- E_I - Interação Eletrostática íon-íon
- E_{KS} - Energia de Kohn-Sham
- E_n - Energia Nuclear
- ES - Equação de Schrödinger
- E_{total} - Energia total
- f_i - Ocupação dos Orbitais
- GAC - Granular Activated Carbons
- GB - Generalized Born
- HF - Hartree-Fock
- HFR - Hartree – Fock – Roothaan
- HOMO - Orbital molecular ocupado de mais alta energia
- KS - Kohn-Sham
- LDA - Aproximação da Densidade de Local
- μ - Massa fictícia
- LUMO - Orbital molecular desocupado de mais baixa energia.
- MQ - Mecânica Quântica

TMR - Tempo Médio de Residência

N_A - Número de hidratação

OPW - Método das Ondas Planas Ortogonalizadas

ϵ_i - Orbitais ocupados

ϵ_j - Orbitais desocupados

PB - Poisson-Boltzmann

PBE - Funcional de Troca e correlação de PBE: Perdew, Burke e Ernzerhof

PES - Superfície de Energia Potencial

QE - Quantum ESPRESSO

R_{cut} - Raio de corte

FDR - Função de distribuição radial

SD - Steepest Descent

T_0 - Temperatura fixa

V_{ext} - Potencial Iônico

VMD - Visual Molecular Dynamics

V_{ps} - Pseudo potencial

$\omega_{m\acute{a}x}$ - Frequência máxima

ω_{min} - Frequência mínima

Φ_{AE} - Função de onda de todos elétrons

Φ_{PS} - Pseudo Função de Onda

Λ_{ij} - Multiplicador de Lagrange

RESUMO

A dinâmica molecular de Car-Parrinello usando ondas planas e pseudopotenciais de norma não conservada de Vanderbilt foi usada no estudo do efeito da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos da carbamazepina (cbz). Para a quantificação do efeito do processo de solvatação aquosa, foram calculadas duas trajetórias: uma em fase isolada e outra em fase aquosa. Essas trajetórias foram obtidas no ensemble NVT, com a temperatura controlada em 300K usando o termostato de Nosé-Hoover. Os resultados mostram que os parâmetros geométricos da cbz isolada e os parâmetros dos anéis benzênicos e piridínicos da fase solvatada concordam muito bem com os resultados experimentais de raios-x. Não se observa diferenças nos parâmetros geométricos dos anéis benzênicos e piridínico entre a fase isolada e solvatada, mostrando o caráter hidrofóbico dessa região molecular. Os resultados mostram diferenças significativas entre os parâmetros geométricos do grupo carbamil da fase solvatada quando comparada com a fase isolada. As alterações desses parâmetros se deve a formação de ligações de hidrogênio entre as moléculas de água do solvente e os átomos compreendidos no grupo carbamil. Em adição, foram determinados os tempos de residência médios e as funções de distribuição radial das moléculas de água nas esferas de solvatação centradas nos átomos de oxigênio, nitrogênio e hidrogênio do grupo carbamil. O coeficiente de difusão calculado com a Equação de Einstein usando a trajetória da dinâmica de Car-Parrinello mostra uma discordância com o valor experimental, devido ao tempo de simulação, como também o tipo de solvente utilizado por procedimento experimental.

Palavras chave: carbamazepina; dinâmica molecular de Car-Parrinello; solvatação aquosa.

ABSTRACT

The Car-Parrinello molecular dynamics using plane waves and non-conserved pseudopotential of Vanderbilt was applied to study the aqueous solvation effects on the geometric parameters of carbamazepine. In order to quantify the aqueous solvation effects, two simulation trajectories were carried out: one in isolated phase of carbamazepine and other in aqueous solvation phase. These trajectories were carried out on NVT ensemble, with temperature kept at 300K using the Nosé-Hoover thermostat. The results show that the geometric parameters of isolated carbamazepine and benzene and pyridine rings from solvated phase agree very well with the experimental results from x-ray. Did not observe geometric parameters difference in the benzene and pyridine rings between isolated and solvated phase, showing the hydrophobic character of this molecular region. The results show significant differences between the geometric parameters of carbamoyl group from isolated phase when compared to the solvated phase. The changes in these parameters are attributed to the formation of hydrogen bonds between the water molecules and the atoms comprised in the carbomoyl group. In addition, we determined the mean residence time and radial distribution functions of water molecules in the solvation spheres centered on oxygen, nitrogen and hydrogen atoms from carbamoyl group. The diffusion coefficient calculated with the Einstein equation using the trajectory of the Car-Parrinello dynamics shows a disagreement with the experimental value, due to simulation time, as well as the type of solvent used for the experimental procedure.

Keywords: carbamazepine; Car-Parrinello molecular dynamics; aqueous solvation.

CAPÍTULO 1

1.1. Introdução

Grande parte dos medicamentos comercializados é fabricada em formas farmacêuticas sólidas de uso oral. Essas formas farmacêuticas, apesar de serem de administração cômoda ao paciente, podem sofrer alterações durante seu processo de produção, como por exemplo, o polimorfismo [1]. O polimorfismo é a capacidade das moléculas cristalizarem-se em duas ou mais formas diferentes [2]. Esse fator está relacionado às condições empregadas na síntese e na purificação da substância, dependendo do solvente utilizado e da temperatura adotada na reação pelo fabricante.

A estrutura cristalina de uma substância ativa pode afetar a estabilidade e/ou a solubilidade de um fármaco. Sendo esse o fator limitante para o processo de absorção de fármacos administrados por via oral, podendo comprometer a qualidade dos produtos disponibilizados e ter como resultado falha terapêutica ou toxicidade [3]. Dessa maneira, o conhecimento estrutural, ou ainda, a determinação das propriedades geométricas das moléculas em meios solvatados é extremamente útil para o entendimento das propriedades físico-químicas e biológicas dos compostos [4,5]. Com o advento da *Teoria Estrutural*, dada por Kekulé, Couper e Bultlerov, muitos dos problemas fundamentais enfrentados pelos cientistas moleculares começaram a ser elucidados. O aparecimento da *Mecânica Quântica*, no início do século XX, ampliou a perspectiva da interpretação estrutural dos materiais, que até então era caracterizada, em grande parte, por especulações [5].

Simulações computacionais de Dinâmica Molecular (DM) têm sido rotineiramente utilizadas para investigar as estruturas e funções de biomoléculas nos planejamentos de novos fármacos assistidos por computador [6,7]. Esta técnica incorpora flexibilidade de ambos, ligante e receptor, melhorando suas interações e reforçando a complementaridade entre eles [8]. Além disso, a habilidade de incorporar moléculas de solvente nas simulações de sistemas receptor ligante é muito importante para o entendimento do papel da água e seus efeitos sobre a estabilidade de complexos [8]. É neste contexto que os estudos teóricos e empíricos se complementam na obtenção de importantes informações sobre a estrutura molecular.

A Dinâmica Molecular Clássica (DMC) tem se mostrado ser uma ferramenta teórica bastante útil no estudo de sistemas moleculares. Entretanto, o uso de potenciais empíricos predefinidos impõe a essa técnica uma série de inconvenientes, tais como incapacidade de

descrever a quebra e formação de novas ligações químicas, formações de pontes de hidrogênios etc [9]. Por outro lado, a dinâmica molecular quântica ou dinâmica molecular *ab initio* não sofre dessas limitações. Dentre as principais dinâmicas moleculares *ab initio*, destaca-se a dinâmica molecular de Car-Parrinello (DMCP) [10,11,12,13]. Nessa dinâmica, os graus de liberdade eletrônico do sistema são tratados como graus de liberdades ‘fictícios’, gerando assim, equações de movimento não diretamente relacionadas às equações clássicas, dispensando a necessidade da convergência da função de onda eletrônica a cada novo passo da dinâmica [14]. Isso permite simular, quanticamente, sistemas contendo centenas ou mesmo milhares de átomos, como é o caso dos sistemas aquo-solvatado[9,15].

Nas simulações de sistemas solvatados são utilizados dois modelos: o modelo de solvatação explícita e o modelo de solvatação implícita. O modelo da solvatação explícita é aplicado a sistemas contendo centenas ou milhares de moléculas de solvente, onde as moléculas do solvente são incorporadas explicitamente ao sistema como um componente adicional [17]. Entretanto, para sistemas muito grandes, será necessária a utilização de modelos de solvatação implícita, na qual reduzem o custo computacional das simulações. Em geral, o tratamento implícito da solvatação considera a influência média do solvente através da estimativa direta da energia livre de solvatação. Esta é definida como o trabalho reversível necessário para transferir o soluto em uma configuração fixa do vácuo para a solução. O método da solvatação implícita não considera os graus de liberdade do solvente explicitamente, mas o trata como um meio contínuo [18].

Alguns métodos empíricos, tais como o modelo de área superficial acessível ao solvente (SASA) [19,20], muitas vezes constituem formas simples e rápidas de avaliação da energia de solvatação e tem uma precisão comparável aos modelos teóricos. Na abordagem SASA, a energia livre de solvatação do soluto é expressa como a soma das contribuições atômicas, ponderada pelas suas áreas expostas ao solvente [18]. A contribuição de cada átomo é quantificada por um coeficiente de superfície, o qual reflete a hidrofobicidade ou hidrofiliidade do tipo de átomo em questão [19,20].

O modelo de solvatação contínuo tem se destacado por descrever a solvatação eletrostática. Nesse tipo de abordagem o soluto é considerado como uma cavidade embebida em um meio dielétrico [18]. Uma vez que, a correspondente energia livre de solvatação eletrostática pode ser calculada rigorosamente através das soluções da Equação de Poisson-Boltzmann (PB) [21,22], ou de modo aproximado usando o modelo GB (*Generalized Born*) [23,24]. O modelo de GB tem como ideia a utilização de uma expansão de multipólos

distribuídos, no qual representa a distribuição das cargas dos solutos. Através desse modelo somente as cargas atômicas parciais (monopólos) serão utilizadas, não sendo necessária a resolução da PB e sim uma aproximação de GB. Alguns estudos que levam em consideração a associação de macromoléculas biológicas com os respectivos ligantes têm como modelo a solvatação implícita GB, sendo ele o mais utilizado devido ao seu menor custo computacional [25, 26].

1.2. Carbamazepina

A carbamazepina (cbz) é um dos principais fármacos utilizados no tratamento da epilepsia [3]. Esse fármaco foi descoberto em 1953 pelo químico Walter Schindler, em Basileia, na Suíça, que procurava encontrar um composto tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes à clorpromazina, que tinha sido introduzida no mercado recentemente.

Ela é excretada através da urina em 72% (1-3% como fármaco inalterado) e 28% por meio de fezes [2]. A droga apresenta alta capacidade de interação, aumentando ou reduzindo o metabolismo de outras drogas. Quando ela é combinada com o álcool causa uma grande produção de euforia no ser humano devido a essa combinação, será estimulado uma ativação de sistemas dopaminérgico e serotoninérgico. A cbz também tem sido associada a casos de agressão sexual [27] em que o álcool e outras drogas também foram envolvidos e, em casos de suicídio ou uso indevido de drogas em qual a combinação com outras drogas lícitas ou ilícitas resultou na morte.

A cbz foi sintetizada pelo tratamento do composto aminodibenzil em tolueno com cloreto de carbonila (COCl_2) formando 95% de *5-cloro-carbonil-iminodibenzil*, que pode ser dissolvido em tetracloreto de carbono (CCl_4). O produto obtido foi a *5-H-dibenzil [b,f] azepina-5-carboxamida* (Carbamazepina) [27,28], a qual possui fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ e peso molecular 236,27 g/mol [29]. Sua fórmula estrutural é mostrada a seguir, na Figura 1.

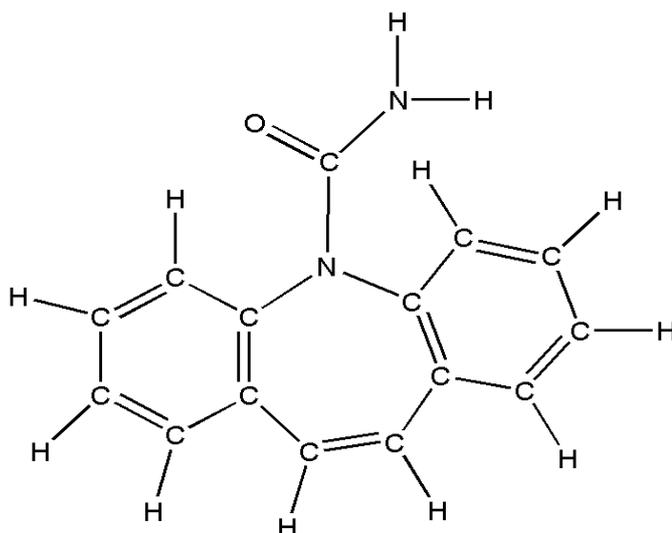


Figura 1 - Representação estrutural da Carbamazepina.

A representação esquemática para o processo de obtenção da cbz de forma sintética [27, 28] é mostrado na Figura 2:

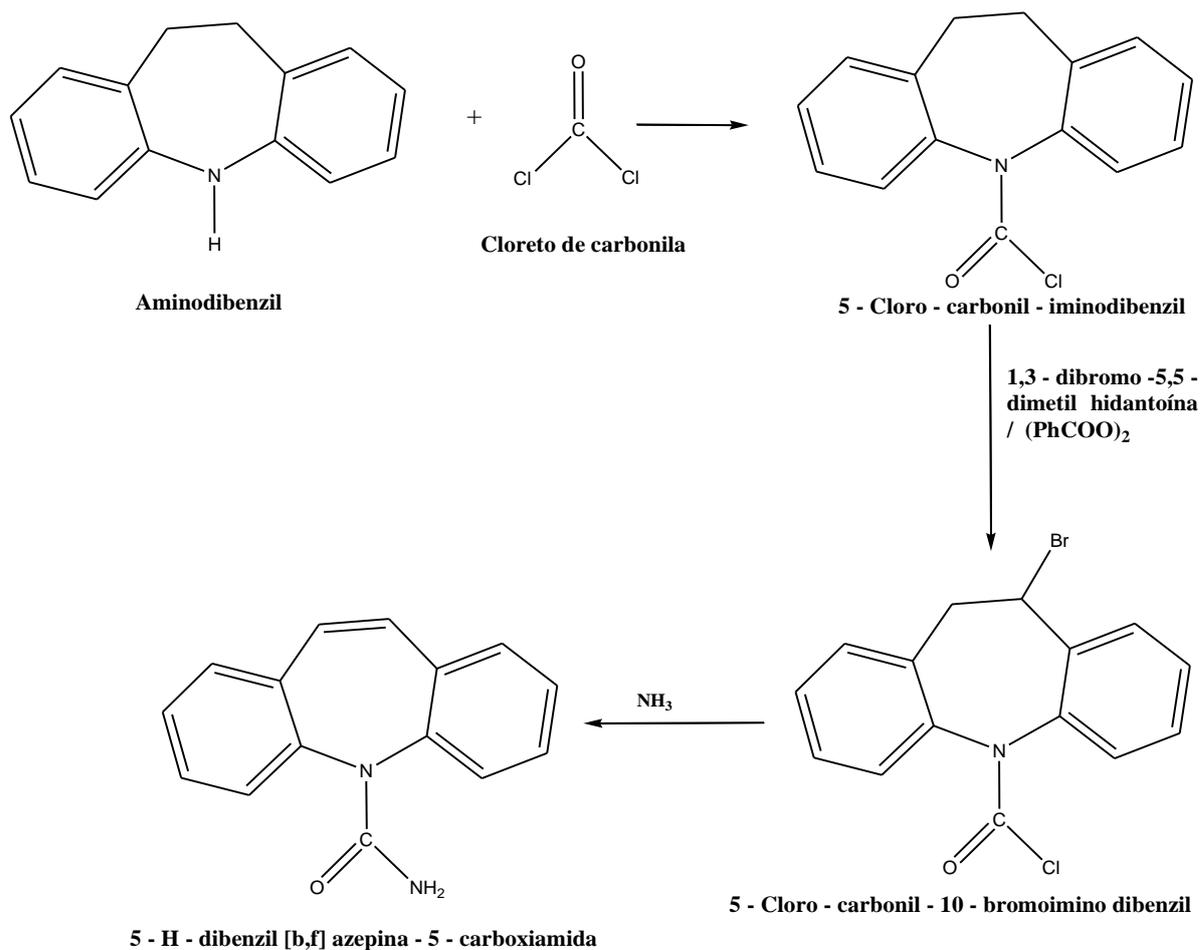


Figura 2 - Representação esquemática no processo de obtenção da cbz de forma sintética.

Existem diversas técnicas propostas na literatura para a identificação, a caracterização e a quantificação da carbamazepina. Como exemplo, os métodos de análise físico-químicos, tais com o seu ponto de fusão, ponto de ebulição e solubilidade. Algumas referências mostram que, devido a suas propriedades físicas, o fármaco é caracterizado por ser um pó cristalino branco amarelado, com ponto de fusão entre 189 e 193°C, sendo praticamente insolúvel em água e éter, levemente solúvel em etanol e acetona, e solúvel em clorofórmio e propileno glicol [30]. A descoberta aconteceu por acaso, no final dos anos 60, passando então a ser utilizada como antiepilético. Mas, somente em 1974, a carbamazepina foi aprovada nos Estados Unidos para uso como agente anticonvulsivante [31].

O objetivo da presente dissertação é estudar os efeitos do solvente aquoso sobre os parâmetros geométricos da carbamazepina usando a dinâmica molecular de Car-Parrinello com ondas planas e pseudopotencial de norma não conservada de Vanderbilt.

CAPÍTULO 2

TEORIA QUÂNTICA

2.1. Introdução à química quântica

A química teórica pode ser considerada como a estrutura para os modelos aplicados no estudo dos fenômenos químicos, obtendo resultados quantitativos [32]. Já a química computacional é extensivamente aplicada ao estudo de propriedades físico-químicas, através de métodos matemáticos, que são automatizados com a implementação numérica em um computador [32, 33]. Quando os métodos da química teórica e a computacional são utilizados juntos, aumenta o desenvolvimento de programas e esse avanço computacional alavanca o crescimento da química teórica.

Entretanto, esses métodos matemáticos que são utilizados não podem ser considerados numericamente exatos. São feitas aproximações devido à dificuldade matemática em resolver equações algebricamente rigorosas; no entanto, não devem comprometer o resultado de um cálculo teórico. Assim, apesar da mecânica quântica fornecer uma descrição correta do comportamento eletrônico de um sistema [32], a resolução das equações matemáticas é extremamente dependente de técnicas e aproximações matemáticas, sendo necessário utilizar arrojados sistemas computacionais para diminuir as dificuldades dos cálculos [33]. Quando a mecânica quântica é aplicada a sistemas químicos ela recebe o nome de Química Quântica.

Dentre os novos conceitos, ideias e conhecimentos inseridos, talvez o mais importante de tudo seja o fato de todas as informações estarem acopladas a uma única equação, que é conhecida como *Equação de Schrödinger* (ES), a base de estudos de MQ para a determinação precisa de propriedades de sistemas atômicos e moleculares. Entretanto, não é possível obter solução exata para qualquer molécula com mais de um elétron, ou seja, métodos de aproximação são usados [34].

Dessa maneira, faz-se necessário uma abordagem dessa teoria bem como as aproximações que a tornam uma importante ferramenta tecnológica, na qual será discutida no decorrer do trabalho.

2.2. A Equação de Schrödinger (ES)

A maior parte dos problemas relacionados à química quântica é resolvida através da Equação de Schrödinger independente do tempo e não relativística, proposta no ano de 1926:

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}), \quad (2.1)$$

onde o operador hamiltoniano \hat{H} para um sistema de n elétrons e M núcleos, atuando na função de onda eletrônica Ψ , terá como resultado a energia total E do sistema.

A função de onda descrita na Equação 2.1 depende das coordenadas de todas as partículas que constituem o sistema, sendo assim, será dependente das coordenadas eletrônicas (\mathbf{r}) e nucleares (\mathbf{R}). Com a solução desta equação, pode-se estudar, teoricamente, a estrutura e diversas propriedades de um sistema molecular.

O operador hamiltoniano \hat{H} atua nas coordenadas espaciais eletrônicas e nucleares, para um dado sistema eletrônico. Este operador é descrito como a soma das contribuições cinética e potencial do sistema [35]:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}. \quad (2.2)$$

Na Equação 2.2, \hat{T} e \hat{V} representam, respectivamente, os operadores da energia cinética e potencial dos núcleos e elétrons. O operador hamiltoniano para um sistema de n elétrons e M núcleos em unidades atômicas é dado por

$$\hat{H} = -\sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{iA}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (2.3)$$

Na Equação 2.3, os termos do Hamiltoniano são: a energia cinética dos elétrons, dos núcleos, a energia potencial de atração núcleo-elétron, de repulsão intereletrônica e repulsão internuclear, onde índices i e j referem-se aos elétrons, A e B aos núcleos, ∇^2 é o operador Laplaciano, M_A é a razão entre a massa do núcleo e a massa do elétron, Z é o número atômico, r_{ij} é a distância intereletrônica e R_{AB} é a separação intermolecular [35, 36].

No entanto, este Hamiltoniano, não trata as correções relativísticas para a massa e as interações spin-órbita. Através desta descrição é possível resolver exatamente a Equação de

Schrödinger para o átomo de hidrogênio ou para sistemas de um elétron. Neste sentido, vários modelos e aproximações foram desenvolvidos para tornarem possível a resolução da Equação de Schrödinger para sistemas polieletrônicos [37].

Alguns tópicos a seguir descrevem métodos para a aproximação da equação de Schrödinger que serão utilizados nesse trabalho para obtenção de dados significativos para o estudo das propriedades da cbz, tais como: camadas de hidratação e alguns problemas eletrostáticos, como também o estudo da geometria eletrônica da mesma.

2.3. Aproximação de Born – Oppenheimer (ABO)

A primeira aproximação foi proposta em 1927 por Born e Oppenheimer. Esta aproximação consiste basicamente na separação da Equação de Schrödinger em duas partes, eletrônica e nuclear, utilizando como parâmetro o fato de que os elétrons se movem muito mais rápido do que os núcleos devido à grande diferença de massa existente entre estas partículas [37]. Com isso, o movimento dos elétrons dependerá das posições instantâneas dos núcleos, ou seja, os movimentos dos elétrons e dos núcleos são considerados desacoplados.

Dessa maneira, a Equação 2.1 será escrita da seguinte forma:

$$\hat{H}\Psi_{total}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\Psi_{total}(\mathbf{r}, \mathbf{R}), \quad \text{onde} \quad \Psi_{total} = \Psi_e(\mathbf{r})\Psi_n(\mathbf{R}). \quad (2.4)$$

Sendo assim, a Equação de Schrödinger será definida para o movimento de n elétrons para um campo de M cargas pontuais, os núcleos instantaneamente fixos. Onde a função de onda eletrônica, Ψ_e descreve o movimento dos elétrons, dependendo explicitamente das coordenadas eletrônicas (\mathbf{r}) e parametricamente das coordenadas do núcleo (\mathbf{R}) e devido a esse fator, a energia eletrônica dependerá apenas das coordenadas relativas dos núcleos. Com essa dependência paramétrica, para diferentes arranjos dos núcleos, terá uma função de onda diferente para as coordenadas eletrônicas.

Entretanto, as coordenadas nucleares (\mathbf{R}) não aparecem explicitamente na função de onda eletrônica, mas a energia total do sistema inclui a contribuição da repulsão nuclear [38, 39], ficando representada pelo último termo do segundo membro da Equação 2.5:

$$E_{total} = E_e + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.5)$$

O problema eletrônico é o interesse principal. Uma vez resolvida a parte eletrônica é subsequentemente possível resolver a equação para o movimento dos núcleos sobre a mesma resolução adotada para solucionar o problema eletrônico. Como os elétrons se movem muito mais rápido do que os núcleos, uma aproximação razoável é substituir as coordenadas eletrônicas por seus valores médios, medidos sobre a função de onda eletrônica [36, 37]. Isto gera um Hamiltoniano nuclear para o movimento dos núcleos definido em um campo médio dos elétrons, representado na Equação 2.6:

$$\hat{H}_{nuclear} = - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + E_{total}(\{R_A\}) \quad (2.6)$$

A Energia total (E_{total}) representa um potencial para o movimento nuclear descrevendo a variação da energia com as coordenadas nucleares, definindo, assim, uma superfície de energia potencial (PES). Os núcleos, na aproximação de Born-Oppenheimer (ABO), se movem em uma superfície de energia potencial obtida pela solução da parte eletrônica. Essa aproximação permite uma grande redução de variáveis, gerando um excelente ganho computacional, com pequeno custo na precisão dos cálculos. Entretanto, embora essa aproximação seja válida para a maioria das situações, existem algumas exceções em casos de acoplamento entre os movimentos eletrônicos e nucleares, como por exemplo em moléculas polieletrônicas com vários graus de liberdade [33]. Sendo esse caso comentado na próxima seção através da aproximação de Hartree-Fock (HF).

2.4. Aproximação de Hartree-Fock (HF)

A utilização da ABO, deixa a resolução analítica da equação de Schrödinger mais simplificada para sistemas polieletrônicos, uma vez que o hamiltoniano tem uma redução. Entretanto, a Equação de Schrödinger ainda continua com tratamento inviável, devido à presença do potencial de interação elétron-elétron [40,41].

Sendo assim, uma aproximação conveniente foi proposta por Douglas R. Hartree em 1928. Nesta aproximação, definiu-se o potencial de repulsão intereletrônica considerando o

elétron movimentando-se em um campo médio produzido pelos outros $(n-1)$ elétrons, ao invés de considerar a interação instantânea entre todos elétrons. Ou seja, essa aproximação propõe a implantação de uma função na qual aproximaria a função de onda total por um produto de funções de onda monoelétrônicas ortogonais, de tal modo que cada elétron interage com o potencial médio formado pelos núcleos fixos e por todos os outros elétrons do sistema.

Para garantir que a função deve obedecer alguns critérios matemáticos devido a imposições de conceitos químicos como é o caso do *princípio da exclusão de Pauli*, onde para um átomo multieletrônico não há mais de um elétron ocupando o mesmo estado quântico; um postulado que é independente da mecânica quântica. Fock e Slater introduziram no ano de 1930 o requerimento da antissimetria para a função de onda eletrônica (Ψ_e) de muitos elétrons, usando a combinação linear de produtos de spins-orbitais, escrita na forma de um único determinante, chamada de determinante de Slater. Desta forma, essa representação satisfaz o princípio da antissimetria e da indistinguibilidade (princípio de exclusão de Pauli) em relação à perturbação eletrônica [35, 37, 41].

Com isso, para um conjunto de n elétrons, a função de onda pode ser escrita como um determinante de Slater da seguinte forma [42]:

$$\Psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1(\mathbf{x}_1) & \psi_2(\mathbf{x}_1) & \cdots & \psi_N(\mathbf{x}_1) \\ \psi_1(\mathbf{x}_2) & \psi_2(\mathbf{x}_2) & \cdots & \psi_N(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(\mathbf{x}_N) & \psi_2(\mathbf{x}_N) & \cdots & \psi_N(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix}, \quad (2.7)$$

sendo as ψ 's funções das coordenadas espaciais e spin de um único elétron, chamadas spin-orbitais moleculares. Admitindo que as ψ 's são ortonormais, o fator $1/\sqrt{N!}$ é a constante de normalização para Ψ [40].

A aproximação de HF para a análise de átomos isolados ou moléculas com poucos elétrons é viável. Entretanto, sua resolução se torna inviável para moléculas com muitos elétrons ou sólidos. Este problema foi resolvido no ano de 1951 quando Clemens C. J. Roothaan descreveu as funções orbitais por funções matemáticas [42]. As implementações de Roothaan contornariam o problema de resolver complicadas equações diferenciais, para a resolução das bem conhecidas e estabelecidas equações algébricas, ou seja, as *funções de base*.

A ideia de Roothaan é capaz de fornecer uma solução aproximada para o problema de muitos elétrons, onde através desse método HFR surgiu outros métodos para a solução de

moléculas com muitos elétrons ou sólidos. Sendo o método sugerindo por Thomas em 1927 [43] e Fermi em 1928 [44] que propuseram uma nova metodologia baseada na densidade eletrônica do sistema: $\rho(\mathbf{r})$.

2.5. Teoria do Funcional da Densidade - DFT

Em meados de 1964, Hohenberg e Kohn publicaram os dois teoremas da Teoria da Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* - DFT), na qual se torna uma grande ferramenta utilizada no cálculo de estruturas eletrônicas, baseando-se na densidade eletrônica do sistema [45]. Esses teoremas foram propostos da seguinte maneira:

- ✓ o potencial externo é univocamente determinado, aliado da constante aditiva irrelevante, pela densidade eletrônica (ρ);
- ✓ a densidade eletrônica verdadeira é aquela que minimiza o funcional da densidade. Ou seja, esses dois teoremas mostram que existe um funcional da densidade eletrônica exata que descreve a energia total de um sistema eletrônico.

$$E_0[\rho] = \int v(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d(\mathbf{r}) + F[\rho], \quad (2.8)$$

onde:

E_0 representa a energia do estado fundamental do sistema;

$v(\mathbf{r})$ é o potencial externo;

$F[\rho]$ é um funcional universal que inclui os termos da energia cinética, potencial de Coulomb e não clássico (troca e correlação eletrônica) e também o princípio variacional desse funcional de densidade,

$$\delta\{E_0[\rho] - \mu n[\rho]\} = 0 \quad (2.9)$$

sendo que o n é o número de elétrons e μ o potencial químico, ou seja, a tendência que os elétrons têm de escaparem de um sistema em equilíbrio [46].

Em 1965, Kohn e Sham [47] propuseram o primeiro método da DFT que permitia aplicações práticas. Esse método baseava na densidade eletrônica ao invés da função de onda. Desta forma, a principal vantagem consiste na redução dimensional do problema. Uma vez,

que a função de onda de n -elétrons contém $3n$ variáveis (três variáveis para cada elétron), mais a parte do spin, já a densidade eletrônica é definida como o quadrado da função de onda integrada sobre $(n-1)$ das coordenadas eletrônicas. Portanto, a densidade eletrônica depende somente de três coordenadas, independentemente do número de elétrons [48].

O método de Kohn e Sham, para um sistema de n elétrons não interagentes, formado de um conjunto de orbitais (funções de um elétron) dados por:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_i^2 + v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}(\mathbf{r}) \right) \psi_i = \varepsilon \psi_i, \quad (2.10)$$

em que os termos entre os parênteses correspondem, respectivamente, ao operador da energia cinética eletrônica, ao potencial externo, à interação eletrostática e ao potencial de troca-correlação eletrônica. Dessa maneira, o funcional de Hehenberg e Kohn pode ser reescrito na forma

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (2.11)$$

onde:

$T_s[\rho]$ representa a energia cinética clássica do sistema em estudo;

$J[\rho]$ representa a interação clássica de Coulomb;

$E_{xc}[\rho]$ é o funcional de troca - correlação que contem a parte não clássica da energia cinética e da interação elétron-elétron.

Mas, a grande dificuldade em resolver as equações de Kohn e Sham está em obter uma boa aproximação para o termo de troca-correlação, embora a DFT seja exata, a forma do funcional $E_{xc}[\rho]$ não é conhecida exatamente. Na prática, existem diferentes maneiras para essa aproximação para $E_{xc}[\rho]$ para cálculos diferentes da DFT. A primeira aproximação formulada foi a *Local Density Approximation* (LDA) que se baseia na representação do potencial de troca e correlação com caráter local, ou seja, a densidade eletrônica é um termo que tem pouca dependência com a posição [49]. Para corrigir o problema da dependência com a posição da LDA surgiram novos métodos, para os quais foram nomeados de *Generalized Gradient Approximation* (GGA), que por sua vez também foram aperfeiçoados dando origem aos funcionais híbridos, que de certa forma combinam com as aproximações GGA para a parte de correlação e termos de HF e DFT nos termos de troca [49].

2.6. Dinâmica Molecular (DM)

Simulação de Dinâmica Molecular (DM) é uma das técnicas computacionais mais versáteis para o estudo de macromoléculas [50, 8]. A dinâmica molecular consiste em uma técnica determinística na qual as equações de movimento da mecânica clássica são resolvidas de forma a fornecer os movimentos das partículas que compõem o sistema [51]. A metodologia da DM é fundamentada nos princípios da Mecânica Clássica e fornece informações sobre o comportamento dinâmico microscópico, dependente do tempo, dos átomos individuais que compõem o sistema [52, 53].

Dessa maneira, na DM o tempo é discretizado em um passo Δt , onde o método de diferenças finitas [54] é usado para fornecer as posições e velocidades. Uma vez que o passo inicial de uma DM é a avaliação da força que atua sobre cada partícula. Através do conhecimento dessa força, a aceleração de uma dada partícula α pode ser obtida utilizando a segunda lei de Newton, isto é,

$$\vec{a}_\alpha = \frac{\vec{F}_\alpha}{m_\alpha}. \quad (2.12)$$

A integração das equações de movimento é realizada através de algoritmos baseados nos métodos das diferenças finitas, nos quais a integração é dividida em pequenos intervalos de tempo (passos de integração) [55], Δt , permitindo simular os movimentos de maior frequência do sistema, que muitas vezes são as vibrações das ligações.

Um dos métodos mais utilizados em DM para integrar as equações de movimento é o algoritmo de Verlet [56,57], que utiliza as posições e acelerações dos átomos no tempo t e as posições do passo anterior, $\mathbf{r}(t - \Delta t)$, para determinar as novas posições no tempo $t + \Delta t$, de acordo com a Equação 2.14:

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) + \mathbf{r}(t - \Delta t) \approx 2\mathbf{r}(t) + \frac{d^2\mathbf{r}}{dt^2} \Delta t^2. \quad (2.13)$$

Esse algoritmo das posições para o tempo $t + \Delta t$ e $t - \Delta t$ pode ser obtido usando a expansão de Taylor:

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \frac{d\mathbf{r}}{dt} \Delta t + \frac{d^2\mathbf{r}}{dt^2} \frac{\Delta t^2}{2!} + \frac{d^3\mathbf{r}}{dt^3} \frac{\Delta t^3}{3!} + \dots, \quad (2.14)$$

$$\mathbf{r}(t - \Delta t) = \mathbf{r}(t) - \frac{d\mathbf{r}}{dt} \Delta t + \frac{d^2\mathbf{r}}{dt^2} \frac{\Delta t^2}{2!} - \frac{d^3\mathbf{r}}{dt^3} \frac{\Delta t^3}{3!} + \dots. \quad (2.15)$$

As equações (2.15) e (2.16) são a derivada primeira da posição com relação ao tempo (velocidade) e a derivada segunda com relação ao tempo (aceleração). Fazendo a soma das duas equações (2.15 e 2.16) encontra-se a Equação 2.14.

O algoritmo de Verlet é bastante estável e preciso para a determinação das posições. Uma vez conhecido esse algoritmo, as velocidades poderiam ser determinadas da seguinte maneira:

$$\mathbf{v}(t) = \frac{\mathbf{r}(t + \Delta t) - \mathbf{r}(t - \Delta t)}{2\Delta t} \quad (2.16)$$

Entretanto, a determinação da velocidade usando a equação (2.18) não tem uma grande precisão [54]. Mas existem diversas formas de contornar esse problema sendo que uma dessas é o algoritmo de *velocity Verlet* [58] no qual a velocidade é determinada da seguinte forma:

$$\mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} \mathbf{a}(t) \Delta t \quad (2.17)$$

Vale destacar que além do algoritmo de Verlet, existem outros algoritmos de integração confiáveis como o algoritmo de Beeman [59] e o método *leap-frog* [60].

2.7. Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP)

No ano de 1985, foi apresentada uma nova teoria para o estudo de dinâmica quântica, com o intuito de diminuir o custo computacional. A DMCP utiliza aproximações computacionais em sistemas cujas propriedades são determinadas pelos efeitos da superfície eletrônica no estado fundamental, as quais não são descritas por um potencial empírico [61].

A aplicação da DMCP consiste em tratar o problema quântico dentro de um formalismo, onde as funções de onda eletrônicas e as coordenadas nucleares são coordenadas generalizadas da Lagrangeana do sistema [61]. O tratamento clássico dos núcleos com o tratamento *ab initio* dos elétrons é dada a partir da formulação da Lagrangiana estendida de forma que a estrutura eletrônica é calculada autoconsistentemente permitindo as funções de onda eletrônica seguirem o movimento dos íons adiabaticamente; uma vez que os elétrons são levados à superfície de Born-Oppenheimer e realizam somente pequenas oscilações ao redor do estado fundamental. Isto é, dando aos elétrons um parâmetro de massa fictícia associada à dinâmica dos graus de liberdade eletrônicos. A massa fictícia (μ) é escolhida de tal forma que a função de onda se adapte às mudanças das posições nucleares e a transferência de energia entre os graus de liberdade eletrônicos e nucleares seja evitada [62]. Os cálculos de estrutura eletrônica podem ser descritos, por exemplo, usando a aproximação da densidade local [45] do funcional densidade [47] (LDA) de forma que as forças iônicas são determinadas diretamente a partir da estrutura eletrônica do sistema independentemente de algum parâmetro empírico e são, contudo, altamente precisos sob uma grande quantidade de situações.

Como na DMCP as funções de onda são tratadas em forma de coordenadas generalizadas, temos que a Lagrangeana acopla graus de liberdade adicionais aumentando a dimensionalidade do espaço de fase. Estes graus de liberdade são [63] tratados como partículas clássicas caracterizadas por um termo de acoplamento para as posições e os momentos destas partículas, e são designados como “*graus de liberdade fictícios*”. Desta forma, a equação que caracteriza a Lagrangiana do método de Car-Parrinello para a dinâmica Newtoniana dos núcleos é estendida para o campo clássico que é representado pelas funções de onda ψ_i [61, 64], isto é,

$$\mathcal{L}_{cp} = \underbrace{\sum_i \mu f_i \langle \dot{\psi}_i | \dot{\psi}_i \rangle}_{E_e} + \underbrace{\sum_A \frac{M_A}{2} \dot{\mathbf{R}}_A^2}_{E_n} - \underbrace{E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_A\}]}_{E_{KS}} + \underbrace{\sum_{ij} \Lambda_{ji} (\langle \psi_i | \psi_j \rangle - \delta_{ij})}_{\text{Condição de ortogonalidade}}, \quad (2.18)$$

onde:

E_e é a energia cinética eletrônica;

E_n é a energia cinética nuclear;

E_{KS} é a energia de Kohn-Sham;

μ é a massa fictícia eletrônica que deve ser muito menor que a massa nuclear (M_A) para satisfazer a aproximação de Born Oppenheimer;

f_i é a ocupação dos orbitais;

Λ_{ji} é o multiplicador de Lagrange para a condição de ortogonalidade.

Assim, a partir da lagrangiana, as equações de movimento podem ser derivadas:

$$M_A \ddot{\mathbf{R}}_A(t) = - \frac{\partial}{\partial \mathbf{R}_A} E_{ks}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_A\}] \quad (2.19)$$

e

$$\mu \ddot{\psi}_i(t) = - \frac{\delta}{\delta \psi_i^*} E_{ks}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_A\}] + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j . \quad (2.20)$$

As equações de movimento podem ser integradas usando o algoritmo de *velocity Verlet* ou *Verlet* [58]. Esse método se torna necessário para calcular as forças nos íons $-\frac{\partial}{\partial \mathbf{R}_A} E_{ks}$, durante cada passo da simulação dos orbitais $-\frac{\delta}{\delta \psi_i^*} E_{ks}$, bem como, determinar o multiplicador de Lagrange Λ_{ji} . Nessa formulação, a energia de Kohn-Sham é definida como

$$\begin{aligned} E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_A\}] &= \sum_i \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle + \int d\mathbf{r} V_{ext}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) \\ &+ \frac{1}{2} \int \int d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + E_{XC}[\rho] + E_I[\{\mathbf{R}_A\}], \end{aligned} \quad (2.21)$$

onde V_{ext} é o potencial externo,

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i f_i |\psi_i(\mathbf{r})|^2, \quad (2.22)$$

é a densidade de carga eletrônica, f_i os números de ocupação orbital, E_{XC} é a energia de troca-correlação, e E_I a interação eletrostática íon-íon. Onde condições periódicas de contorno permite a expansão das ψ_i 's funções de onda em ondas planas [64,65].

2.8. O controle da adiabaticidade

Na maioria dos métodos estudados até o presente momento, para os cálculos de estrutura atômica, é necessário o estudo da validade da aproximação adiabática quântica. Ou seja, é importante o entendimento dessa aproximação para o comportamento eletrônico e iônico do sistema. Uma vez que na descrição quântica dependente do tempo, as mudanças das funções de onda eletrônica do estado fundamental instantâneo durante a evolução iônica estão sempre presentes, mas em muitos casos são muito pequenas.

A proposta de Car e Parrinello é que as funções de onda que minimizam a energia potencial eletrônica e iônica coincidam com os autovalores de KS para este potencial. Na verdade essa prática permite que os movimentos nucleares e eletrônicos sejam separados, desde que o movimento eletrônico seja rápido para seguir adiabaticamente o lento movimento dos núcleos atômicos. Mas, isso só será possível se o espectro vibracional iônico e o eletrônico decorrente da dinâmica do sistema não se sobrepõem de forma substancial [61]. Uma vez que, essa sobreposição tornam as frequências das transições eletrônicas iguais ou menores que as frequências típicas do movimento iônico [58, 60, 63]. Uma análise do espectro de frequência pode ser obtida através de um campo clássico bem próximo do mínimo de energia, no qual leva ao estado fundamental:

$$\omega_{ij} = \left(\frac{2(\varepsilon_j - \varepsilon_i)}{\mu} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (2.23)$$

onde ε_i e ε_j representam os orbitais ocupados e os orbitais desocupados respectivamente. Logo, a estimativa para uma frequência mínima (ω_{min}) do espectro eletrônico que respeite a adiabaticidade paderá ser escrita da seguinte forma:

$$\omega_{min} \propto \left(\frac{\varepsilon_{gap}}{\mu} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (2.24)$$

onde ε_{gap} é a diferença de energia entre o orbital KS de maior energia ocupado (HOMO) e o orbital KS de menor energia desocupado (LUMO) num sistema molecular. Sendo que a frequência máxima $\omega_{máx}$ de vibração iônica é escrita a partir da energia cinética máxima adotada no sistema (ε_{cm}), desta forma temos que a $\omega_{máx}$ é:

$$\omega_{m\acute{a}x} \propto \left(\frac{\epsilon_{cm}}{\mu} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (2.25)$$

Para garantir a separação adiabática dos subsistemas iônicos e eletrônicos, a diferença na frequência $\omega_{emin} - \omega_{nmax}$, onde ω_{nmax} é a mais alta frequência de vibração iônica, deve ser grande o bastante. Contudo, o parâmetro que se tem em mãos para conseguir controlar a adiabaticidade acima é a massa fictícia, μ , ou “*parâmetro de adiabaticidade*”. Um problema da DMCP é que o princípio da conservação da adiabaticidade tem uma falha quando $\epsilon_{gap} \rightarrow 0$ [61]. Dessa maneira, um pequeno valor de μ requer um pequeno passo (*time_step*) para integrar corretamente as equações de movimento para as funções de onda. Como nos metais $\epsilon_{gap} \rightarrow 0$, a dinâmica molecular de Car-Parrinello não produz resultados satisfatórios. Para estes sistemas é recomendado usar a dinâmica de Born-Oppenheimer.

2.9. Minimização da função de onda na DMCP

A minimização da função de onda na DMCP é realizada enquanto os núcleos são mantidos parados por certo instantes, onde será possível o procedimento da otimização da função de onda a partir de uma *função de onda aleatória*, que por sua vez não possui a energia eletrônica minimizada. Ou seja, a energia cinética fictícia dos elétrons é alta. Existem vários métodos descritos na literatura para minimizar a função de onda. Os métodos implementados no programa Quantum Espresso são: gradiente conjugado (cg), steepest descent (sd) e damping (damp). No método de damping, a energia pode ser sistematicamente retirada do sistema eletrônico, através do resfriamento dos elétrons para temperaturas mais baixas. Uma vez que um termo conservativo da DMCP poderá ser adicionado na equação de movimento dos elétrons [61].

$$\mu \ddot{\psi}_i(t) = - \frac{\delta}{\delta \psi_i^*} E_{ks}[\{\psi_i\}, \{R_A\}] + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j - \mu \gamma \dot{\psi}_i. \quad (2.26)$$

O termo tem condição de $\gamma > 0$, sendo uma constante de fricção que tem com objetivo dissipar a energia cinética. Através desse procedimento será possível realizar a “otimização” do sistema eletrônico, isto é, determinar as funções de onda e também as coordenadas generalizadas que coincidem com os autovalores de KS para o mínimo de energia. De modo

similar, a minimização do subsistema iônico pode também ser feita introduzindo aos núcleos uma constante de fricção [61].

2.10. Ondas planas

Em uma expansão de ondas planas, as funções de onda de KS são muito eficientes para calcular a energia total das moléculas com muitos elétrons em sistemas periódicos, devido ao fato de que as ondas planas são periódicas. As conseqüentes equações de KS são resolvidas em um espaço recíproco, usando as transformadas de Fourier [66, 67].

A transformada de Fourier permite transferir quantidades do espaço real para o espaço de Fourier e vice-versa, na qual possibilita o controle da precisão dos resultados utilizando um único parâmetro que é a energia de corte [68]. Já a periodicidade do sistema produz um potencial periódico que impõe a periodicidade sobre a densidade. Ou seja, as ondas planas vão atuar na extensão da parte periódica dos orbitais, onde os orbitais, $\psi_i(\mathbf{r})$ se tornam funções de Bloch ($\psi_{i\mathbf{k}}(\mathbf{r})$) [9, 68, 69].

O teorema de Bloch [70] é utilizado para descrever as funções de onda eletrônica em um espaço recíproco como uma soma de ondas planas sobre os vetores \mathbf{G} do sistema estendido. Todavia, cada função de onda eletrônica pode ser expandida como a soma de ondas planas, isto é,

$$\psi_{i\mathbf{k}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} e^{i(\vec{k}+\vec{g})\cdot\vec{r}} \sum_{\mathbf{g}} C_{\mathbf{g}}^{i(\vec{k}+\vec{g})\cdot\vec{r}} e^{i\vec{g}\cdot\vec{r}}, \quad (2.27)$$

onde:

$C_{\mathbf{g}}^{i\vec{r}}$ é um conjunto de coeficientes de expansão;

Ω é o volume da cela periódica;

$\vec{g} = 2\pi h^{-1}\hat{g}$ é um vetor da rede recíproca;

h é a matriz da cela cujas colunas são os vetores da cela;

As funções de onda eletrônica para cada ponto k podem ser expandidas em termos de um conjunto de base de ondas planas discretas. Essa expansão será através de um truncamento do conjunto de base de ondas planas num valor de energia de corte, E_{cut} , que também conduz o único caminho para melhorar a qualidade das bases. O tratamento de todo o sistema de n

elétrons com ondas planas deixaria o seu uso inviável, mas isso pode ser contornado com o uso de pseudopotenciais [71,72] através do tratamento do caroço nuclear.

Entre as principais vantagens do uso das ondas planas como funções de base são:

- ✓ forma simples da função de base e possível ausência de erros na sobreposição de conjunto de base;
- ✓ são ortonormais;
- ✓ ausência das forças de Pulay*, uma vez que esse conjunto de base independe das posições atômicas [9,73], ou seja, são deslocalizadas no espaço.

2.11. Pseudopotenciais

A aproximação do pseudopotencial surgiu em 1959 com Phillips e Kleinman [74], a qual foi inspirada no método das ondas planas ortogonalizadas (OPW) [75]. A utilização da aproximação do pseudopotencial permite a expansão das funções de onda eletrônica usando um número pequeno de ondas planas [71, 72]. Uma vez que os pseudopotenciais substituem os potenciais de Coulomb da interação elétron-núcleo. Através desses pseudopotenciais, temos a remoção dos elétrons do caroço iônico dos cálculos e as substituições das funções de onda de valência por pseudofunções de onda.

Através da remoção dos elétrons do caroço iônico, o forte potencial iônico será substituído por pseudopotencial fraco, o qual irá atuar sobre as pseudofunções de onda.

Na prática, os pseudopotenciais são construídos de tal modo que as pseudofunções que descrevem os elétrons da camada de valência não apresentem planos nodais e sejam as mais suaves possíveis. Com isso o número de ondas planas usadas na expansão das funções de onda dos elétrons da camada de valência diminui enormemente. Na construção dos pseudopotenciais de norma conservada, exige-se que a função de onda exata coincida com as pseudofunções além do raio de corte R_{cut} , ou seja, que a energia e a densidade eletrônica coincidam com a função de todos os elétrons. Nos pseudopotenciais de norma não conservada, essa condição é relaxada, o que nos permite construir pseudofunções muito mais suaves, diminuindo, assim, o número de ondas planas usadas na expansão das funções de onda.

* As Forças de Pulay são correções normalmente usadas em casos de orbitais localizados. Se a base utilizada for de ondas planas, essa correção não será necessária, pois a derivada de cada estado com respeito à posição do íon é nula, ou seja, essas forças serão nulas.

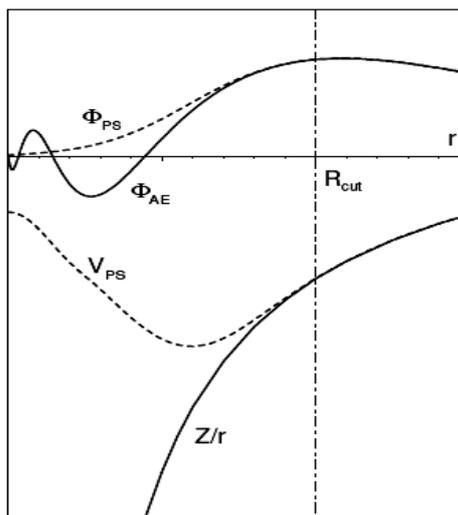


Figura 3 - Ilustração da função de onda de todos os elétrons (linha sólida) e a pseudo função de onda (tracejada) e os potenciais de Coulomb (linha cheia) e o pseudo potencial. Fonte: [76]

Na Figura 3 observa-se que fora do raio de corte, o pseudopotencial V_{ps} e a pseudofunção de onda Φ_{ps} em valores exatos para os potenciais “verdadeiros”, o potencial de Coulomb (Z/r) e a função de onda de todos os elétrons Φ_{AE} , além da confirmação da não existência de planos nodais da pseudofunção de onda eletrônica dentro do raio de corte R_{cut} .

2.12. Controle da temperatura (T)

Nas simulações de DM o controle da temperatura T pode ser obtido através de um processo do termostato de Berendsen [77], que para manter a temperatura, o sistema é acoplado a um banho térmico com temperatura T_0 fixa. Onde, durante as simulações as velocidades são reescaladas a cada passo de integração, para que a energia cinética seja ajustada a do sistema até a temperatura selecionada [77]. Outros métodos mais sofisticados como os termostatos de Nosé-Hoover [78,79] e Nosé [79] também são utilizados. Uma vez que aproximação que controla a temperatura e minimiza a perturbação do movimento iônico é obtido de uma extensão do esquema de dinâmica molecular à temperatura constante introduzida por Nosé [78,79], em 1984, e reformulada por Hoover [80], em 1985.

Desse modo, uma variável termostática é introduzida de forma que seja capaz de gerar um conjunto de vários sistemas canônico a uma temperatura prefixada. Nosé [80] generalizou esta ideia, com a introdução de várias variáveis que podem manter diferentes porções dos sistemas a diferentes temperaturas. Visto que, acoplamento separado de termostatos de Nosé-Hoover nas equações de movimento de Car-Parrinello, aos subsistemas

eletrônicos e iônicos, permite um contrabalanceio entre o fluxo de energia dos íons para os elétrons de modo que os elétrons permaneçam frios, mantendo a adiabaticidade, ou seja, permaneçam sobre a superfície de Born-Oppenheimer [68].

2.13. A Escolha do melhor método

Para um melhor entendimento do sistema carbamazepina solvatada por moléculas de água torna-se necessário usar um método que considere alguns fenômenos quânticos do sistema, tais como a formação e quebra de ligações químicas, formação de pontes de hidrogênios etc. Considerando estes fatos optou-se, neste trabalho, por utilizar a dinâmica molecular quântica (DMQ).

Entre a dinâmica molecular de Bron-Oppenheimer e a dinâmica molecular de Car-Parrinello, optou-se, neste trabalho, pela dinâmica de Car-Parrinello devido a grande quantidade de átomos no sistema em estudo da CBZ (426 átomos). A dinâmica de BOMD demanda um maior custo computacional. Isso acontece pelo fato dos orbitais de KS serem minimizados autoconsistentemente a cada passo da dinâmica, mesmo utilizando o tamanho do passo (DT) até cinco vezes maiores do que na DMCP.

Com essa implicação no custo computacional, o método da DMCP torna-se preferível à realização desse trabalho. No entanto, essa ideia varia para cada sistema (isolado, estruturas orgânicas etc.). Porém, a DMCP mantém a função de onda suavemente minimizada ao longo da trajetória nuclear e não há necessidade da minimização dos orbitais de KS a cada novo passo da dinâmica [9].

2.14. A fórmula estrutural otimizada da cbz

O sistema foi otimizado inicialmente utilizando métodos de mecânica molecular disponíveis no *HyperChem Release 8.0* [81] com a imposição da condições de periodicidade. Os cálculos de mecânica molecular foram realizados usando o campo de força do tipo AMBER. E este tipo de minimização é uma pré-otimização e oferece resultados aproximados das geometrias de equilíbrio, diminuindo o custo computacional subsequente.

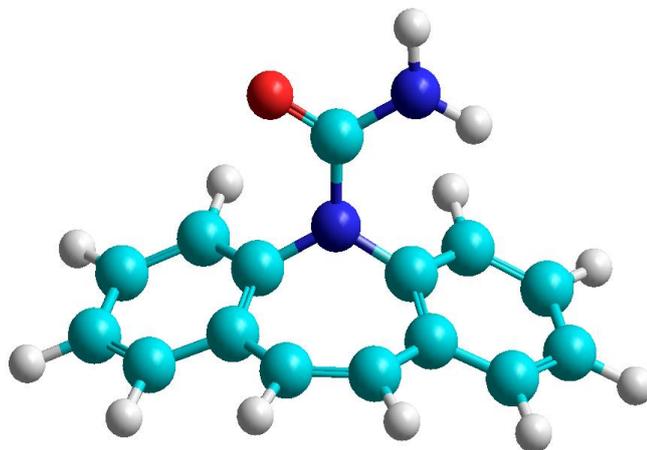


Figura 4 - Ilustração da estrutura otimizada da cbz utilizando o *software HyperChem Release 8.0*.

2.15. Caixa periódica de simulação

Para essa simulação foi elaborada uma caixa cúbica com 16 Å de aresta com a cbz solvatada por 132 moléculas de água, obedecendo às condições periódicas de contorno.

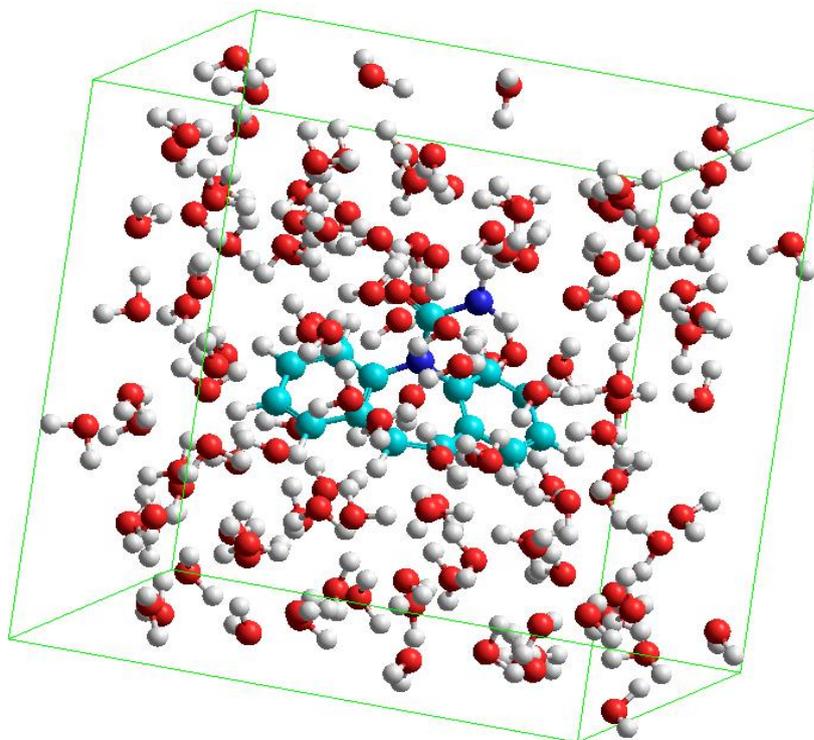


Figura 5 - Visualização da cbz solvatada por 132 moléculas de água na caixa cúbica usando o *software HyperChem Release 8.0*

A caixa cúbica foi construída usando o *HyperChem Release 8.0* (ver Figura 5) Com as coordenadas cartesianas geradas pelo *HyperChem* do sistema pré-otimizado, construiu-se o input do Quantum Espresso [82]. A minimização da função de onda eletrônica foi realizada usando o algoritmo *Steepest Descent* (SD) na fase inicial da minimização e o algoritmo *Damp* (DP) na fase final do processo de minimização. A Dinâmica Molecular de Car-Parrinello consiste, na prática, em uma sequência de vários cálculos preliminares, os quais têm como objetivo otimizar os vários parâmetros necessários à simulação, tais como a massa fictícia μ , a energia de corte E_{cut} , a qual determina o número de ondas planas usadas na expansão da função de onda, o funcional de troca e correlação E_{xc} , o tamanho do passo da simulação, a frequência do termostato de Nosé-Hoover etc. Os parâmetros selecionados para simular o sistema cbz aquo-solvatada são mostrados na Tabela 1. Neste trabalho, usou-se os pseudopotenciais ultrasoft de Vanderbilt [83]. Este pseudopotencial permite usar uma energia de corte bem menor do que quando se usar o pseudopotencial de norma conservada. Como o sistema é grande e o recurso computacional do grupo QTEA é pequeno, essa uma opção necessária.

Tabela 1 - Parâmetros usados na simulação dos sistemas cbz aquo-solvatada e isolada.

	μ (u.a.)	E_{cut} (Ry)	E_{xc}	DT (fs)	FQ (THz)
Sistema 1: cbz solvatada	400	25	PBE	0,121	50
Sistema 2: cbz isolada	400	25	PBE	0,121	50

onde:

μ : é a massa fictícia;

E_{cut} : é a energia de corte , que está ligada à quantidade de ondas planas utilizadas no cálculo;

E_{xc} : é o funcional de troca e correlação;

DT : é o tamanho do passo para o sistema;

$FQ(THz)$: é a frequência em terahertz (THz) específica para manter a temperatura constante nos sistemas canônicos, devido ao acoplamento do sistema ao termostato de Nose-Hoover.

As coordenadas atômicas e velocidades ao longo das trajetórias foram coletadas a cada 10 passos de tempo (1,21 fs). Os gráficos usados nessa dissertação foram feitos usando o software *Scilab5.3* [84]. As visualizações das trajetórias foram feitas com o *Software Visual Molecular Dynamics (VMD)* [85] que visualiza a trajetória do sistema e ainda faz algumas análises dos dados coletados.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Parâmetros usados na simulação

Na dinâmica molecular de Car-parrinello os núcleos são tratados classicamente, enquanto que os elétrons são tratados quanticamente. O acoplamento entre estes dois procedimentos se realiza usando a *Lagrangeana estendida* proposta por Car-Parrinello (Equação 2.18). Associa-se aos graus de liberdade das funções de ondas eletrônicas uma massa fictícia μ . Com o ajuste correto da massa fictícia μ , as funções orbitais de KS se mantêm minimizadas durante a dinâmica molecular, ou seja, μ deve ter o valor tal que permita que a função de onda se adapte rapidamente as novas posições nucleares a cada novo passo da dinâmica. Com isso, evita-se as transferências de energias entre os subsistemas eletrônicos e iônicos. Essa característica assegura a permanência dos elétrons no estado fundamental, ou seja, na superfície de Born-Oppenheimer.

As Figuras 6 e 7 mostram que durante toda a simulação as energias cinéticas eletrônica e iônica mantiveram-se bem separadas, mostrando que a adiabaticidade do sistema foi mantida, isto é, o subsistema eletrônico manteve-se no estado fundamental. A Tabela 2 mostra os valores mínimos, máximos e médios da energia cinética fictícia do subsistema eletrônico e da energia cinética iônica.

Tabela 2 - Resultados das energias cinéticas iônicas e eletrônicas para a simulação da cbz isolada e solvatada.

Sistemas	Maiores Energias		Menores Energias		Médias das Energias	
	Cinéticas (hartree)		Cinéticas (hartree)		Cinéticas (hartree)	
	<i>Iônica</i>	<i>Eletrônica</i>	<i>Iônica</i>	<i>Eletrônica</i>	<i>Iônica</i>	<i>Eletrônica</i>
cbz isolada	0,0689	0,0059	0,0234	0,0029	0,0467 ± 0,0056	0,0037 ± 0,00003
cbz solvatada	0,677	0,069	0,0534	0,04867	0,6064 ± 0,0243	0,0621 ± 0,0074

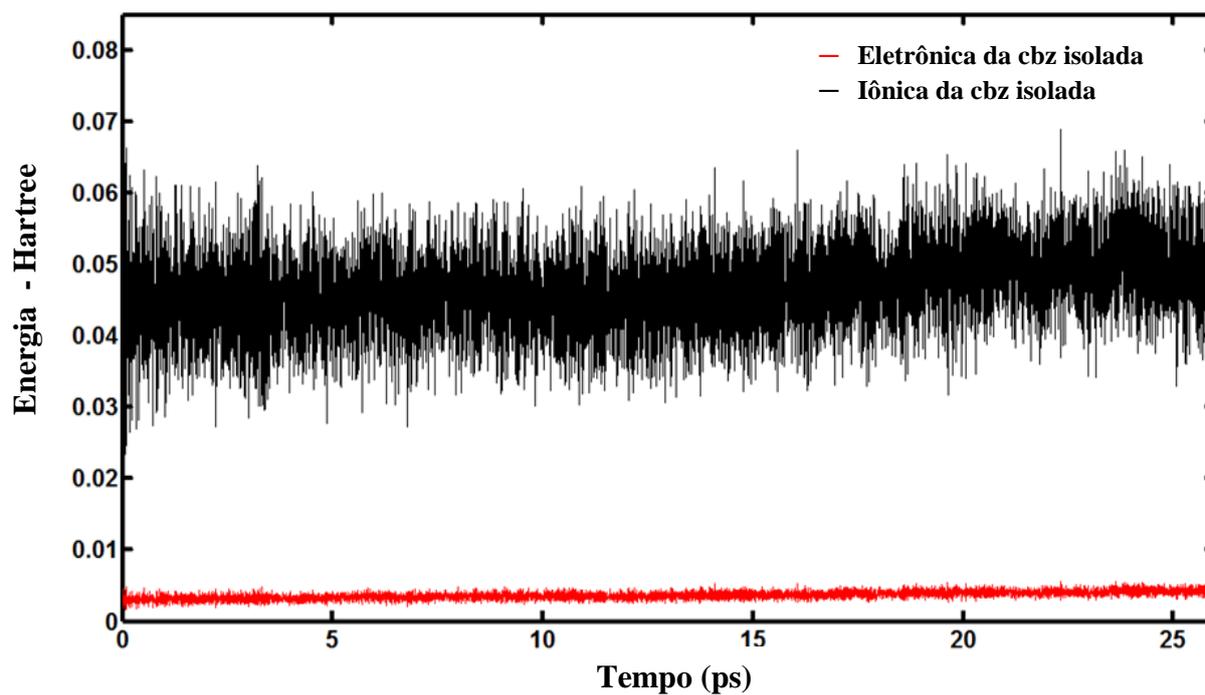


Figura 6 - Gráfico mostrando as variações da energia cinética eletrônica e iônica para a cbz isolada.

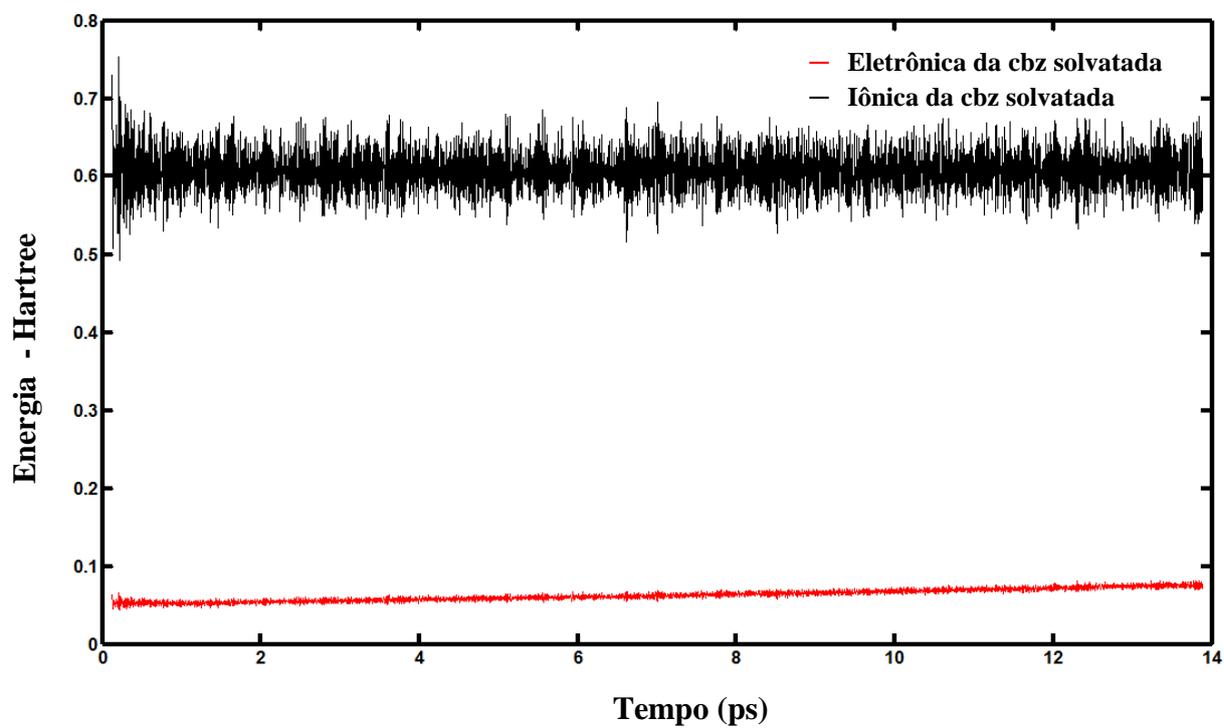


Figura 7 - Gráfico mostrando as variações da energia cinética eletrônica e iônica para a cbz aquo-solvatada.

A inserção do termostato no sistema para o controle da temperatura iônica não teve influencia na adiabaticidade do sistema. Vale lembrar que neste trabalho, a temperatura eletrônica não foi controlada. Durante toda a simulação, a temperatura iônica manteve-se oscilando entorno de 300K, com desvio padrão de 12,00 K , mostrando que o termostato de Nosé-Hoover foi eficiente no controle térmico do sistema aquo-solvatado. As oscilações da temperatura entorno da média podem ser vistas na Figura 9.

O *ensemble* canônico NVT também foi usado para o sistema da cbz isolada na Figura 8. Neste ensemble, o número de partículas, volume e temperatura são mantidos constantes, e as grandezas associadas, isto é, potencial químico, pressão e energia total, podem flutuar durante a simulação. A temperatura iônica da cbz isolada manteve-se oscilando entorno de 328 K durante toda a simulação, com desvio padrão de 39,30, mostrando que o termostato de Nosé-Hoover também foi eficiente no controle térmico deste sistema. A Tabela 3 mostra as variações da temperatura para a cbz isolada e solvatada.

Tabela 3 - Valores médios e variações das temperaturas para a cbz isolada e solvatada.

Sistemas	Maiores Temperaturas (K)	Menores Temperaturas (K)	Médias das Temperaturas (K)
cbz isolada	484,100	165,200	327,800 ± 39,3084
cbz solvatada	372,600	243,500	299,700 ± 12,0033

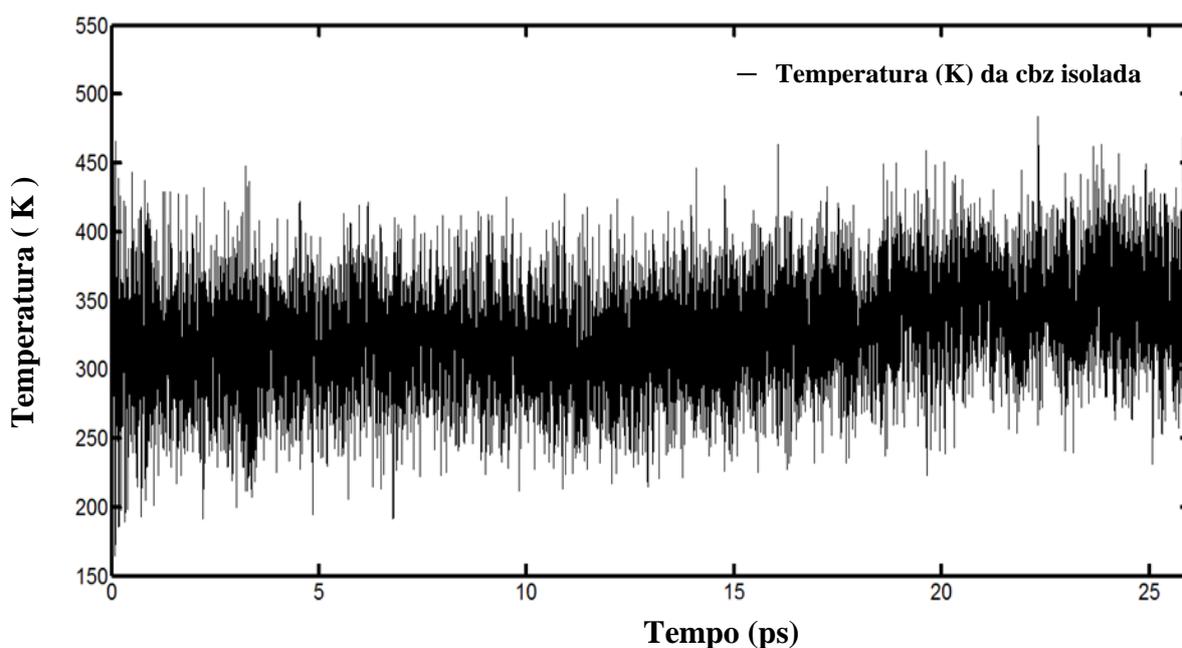


Figura 8 - Gráfico mostrando a oscilação da temperatura da cbz isolada durante a simulação.

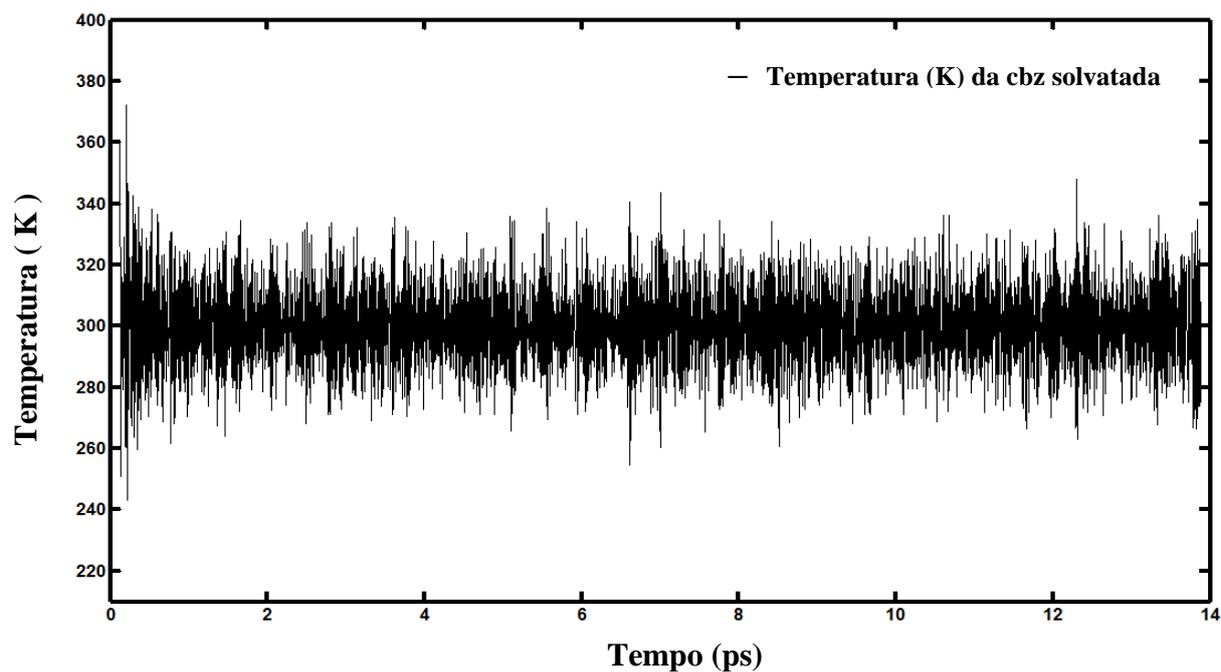


Figura 9 - Gráfico mostrando a oscilação da temperatura entorno do valor médio (300K) para a cbz solvatada.

3.2 Parâmetros Geométricos

3.2.1. Análise dos comprimentos das ligações

A Figura 10 mostra a numeração atômica da cbz adotada no presente trabalho.

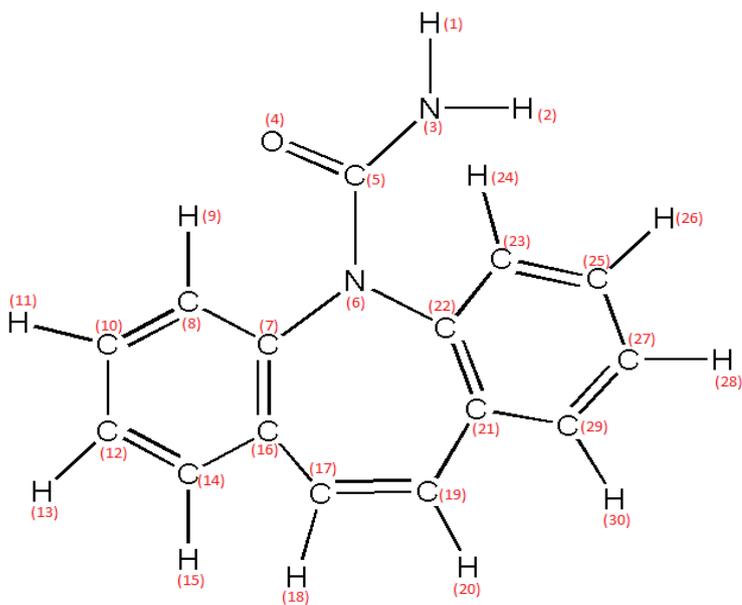


Figura 10 - Numeração atômica adotada para a cbz nos cálculos.

A Tabela 4 mostra os valores médios das ligações, juntamente com os respectivos desvios padrão, para a cbz isolada e solvatada. Os valores experimentais tomados da referência [86,87] também foram incluídos na Tabela 4 para fins de comparação. Observa-se variações nos comprimentos de ligações, principalmente no grupo funcional carbamil, entre a cbz isolada e solvatada. O grupo funcional carbamil da cbz é o grupo farmacóforo da cbz, isto é, a região da carbamazepina que está intimamente ligada ao seu sítio receptor, sendo, portanto, a região da molécula responsável pela atividade biológica. Por esta razão, nossa atenção estará especialmente focada a análise dessa região molecular.

Quando analisamos as médias das ligações para esses átomos do grupo carbamil para a cbz solvatada e isolada, nota-se que as ligações $H_{(1)}-N_{(3)}$, $N_{(3)}-H_{(2)}$, $N_{(3)}-C_{(5)}$, $C_{(5)}-O_{(4)}$, $C_{(5)}-N_{(6)}$, $N_{(6)}-C_{(7)}$, $N_{(6)}-C_{(22)}$ quando comparadas com os resultados experimentais obtidos da referência [86,87] apresentam uma boa concordância para a maioria dos resultados experimentais. As discordâncias observadas são para as ligações entre os átomos $H_{(1)}-N_{(3)}$ e $N_{(3)}-H_{(2)}$ tanto na cbz isolada quanto na cbz solvatada. Vale lembrar que os hidrogênios nas determinações experimentais de raios-x não são posicionados com base nos valores das densidades eletrônicas dos hidrogênios, ou seja, eles são posicionados com base em valores médios históricos de ligações do tipo H – N observados em vários compostos similares. Nesse sentido, os valores calculados, usando métodos de química quântica, são mais confiáveis, pois leva em consideração o ambiente molecular. Observa-se ainda, na Tabela 4, que os comprimentos das ligações $H_{(1)}-N_{(3)}$ e $N_{(3)}-H_{(2)}$ são, respectivamente, em média cerca de 1,2% e 0,9% maiores na cbz solvatada do que na cbz isolada. Este resultado mostra a influência da solvatação aquosa sobre o comprimento destas ligações, sugerindo a formação de ligações de hidrogênio entre os hidrogênios $H_{(1)}$ e $H_{(2)}$ e as moléculas de H_2O . Em adição, os comprimentos médios das ligações $N_{(3)}-C_{(5)}$ e $C_{(5)}-N_{(6)}$ são, respectivamente, cerca de 2,5% e 1,7% maiores na cbz isolada do que na cbz solvatada, sendo que estes comprimentos médios da cbz solvatada são cerca de 0,74% e 0,79% maiores do que os valores experimentais da referência [86, 87]. Nota-se ainda, que o comprimento da ligação $C_{(5)}-O_{(4)}$ é cerca de 2,7% maior na cbz solvatada do que na cbz isolada; e este comprimento é cerca de 2,6% maior na cbz isolada do que o respectivo valor experimental. O fato do comprimento da ligação $C_{(5)}-O_{(4)}$ ser maior na cbz solvatada, evidência a formação de ligação de hidrogênio com o oxigênio da carbonila. A ligação $C_{(5)}-N_{(6)}$ também sofre os efeitos da solvatação aquosa, sendo que o comprimento desta ligação é, em média, cerca de 1,7% maior na cbz isolada do

que na solvatada; e o comprimento da cbz solvatada é, por sua vez, 0,79% maior do que o respectivo valor experimental.

Tabela 4 - Valores médios das distâncias interatômicas da cbz isolada e solvatada com os respectivos desvios padrão. Os valores experimentais cristalográficos são mostrados na sexta coluna para efeito de comparação.

cbz Isolada		cbz Solvatada		cbz Cristalográfica [86]	
Ligação	Distância (Å)	Ligação	Distância (Å)	Ligação	Distância (Å)
H ₍₁₎ -N ₍₃₎	1,019 ± 0,015	H ₍₁₎ -N ₍₃₎	1,031 ± 0,028	H ₍₁₎ -N ₍₃₎	0,862
N ₍₃₎ -H ₍₂₎	1,020 ± 0,020	N ₍₃₎ -H ₍₂₎	1,029 ± 0,028	N ₍₃₎ -H ₍₂₎	0,857
N ₍₃₎ -C ₍₅₎	1,393 ± 0,038	N ₍₃₎ -C ₍₅₎	1,359 ± 0,030	N ₍₃₎ -C ₍₅₎	1,349
C ₍₅₎ -O ₍₄₎	1,236 ± 0,027	C ₍₅₎ -O ₍₄₎	1,270 ± 0,024	C ₍₅₎ -O ₍₄₎	1,204
C ₍₅₎ -N ₍₆₎	1,414 ± 0,040	C ₍₅₎ -N ₍₆₎	1,390 ± 0,034	C ₍₅₎ -N ₍₆₎	1,379
N ₍₆₎ -C ₍₇₎	1,439 ± 0,035	N ₍₆₎ -C ₍₇₎	1,441 ± 0,030	N ₍₆₎ -C ₍₇₎	1,438
N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎	1,439 ± 0,035	N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎	1,441 ± 0,031	N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎	1,441
C ₍₇₎ -C ₍₁₆₎	1,419 ± 0,028	C ₍₇₎ -C ₍₁₆₎	1,417 ± 0,031	C ₍₇₎ -C ₍₁₆₎	1,401
C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1,403 ± 0,029	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1,400 ± 0,028	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1,389
C ₍₈₎ -H ₍₉₎	1,095 ± 0,027	C ₍₈₎ -H ₍₉₎	1,097 ± 0,029	C ₍₈₎ -H ₍₉₎	0,931
C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	1,399 ± 0,029	C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	1,399 ± 0,029	C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	1,382
C ₍₁₀₎ -H ₍₁₁₎	1,097 ± 0,028	C ₍₁₀₎ -H ₍₁₁₎	1,098 ± 0,040	C ₍₁₀₎ -H ₍₁₁₎	0,929
C ₍₁₀₎ -C ₍₁₂₎	1,405 ± 0,030	C ₍₁₀₎ -C ₍₁₂₎	1,405 ± 0,029	C ₍₁₀₎ -C ₍₁₂₎	1,375
C ₍₁₂₎ -H ₍₁₃₎	1,096 ± 0,029	C ₍₁₂₎ -H ₍₁₃₎	1,097 ± 0,036	C ₍₁₂₎ -H ₍₁₃₎	0,930
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎	1,395 ± 0,029	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎	1,396 ± 0,028	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎	1,379
C ₍₁₄₎ -H ₍₁₅₎	1,097 ± 0,026	C ₍₁₄₎ -H ₍₁₅₎	1,098 ± 0,032	C ₍₁₄₎ -H ₍₁₅₎	0,930
C ₍₁₄₎ -C ₍₁₆₎	1,417 ± 0,030	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₆₎	1,417 ± 0,031	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₆₎	1,398
C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎	1,461 ± 0,031	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎	1,460 ± 0,035	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎	1,459
C ₍₁₇₎ -H ₍₁₈₎	1,099 ± 0,023	C ₍₁₇₎ -H ₍₁₈₎	1,098 ± 0,032	C ₍₁₇₎ -H ₍₁₈₎	0,930
C ₍₁₇₎ -C ₍₁₉₎	1,362 ± 0,023	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₉₎	1,365 ± 0,031	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₉₎	1,336
C ₍₁₉₎ -H ₍₂₀₎	1,099 ± 0,023	C ₍₁₉₎ -H ₍₂₀₎	1,100 ± 0,034	C ₍₁₉₎ -H ₍₂₀₎	0,930
C ₍₁₉₎ -C ₍₂₁₎	1,460 ± 0,031	C ₍₁₉₎ -C ₍₂₁₎	1,459 ± 0,036	C ₍₁₉₎ -C ₍₂₁₎	1,463
C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎	1,417 ± 0,028	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎	1,414 ± 0,031	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎	1,401
C ₍₂₁₎ -C ₍₂₂₎	1,420 ± 0,030	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₂₎	1,419 ± 0,032	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₂₎	1,401
C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	1,098 ± 0,028	C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	1,096 ± 0,028	C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	0,930
C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎	1,396 ± 0,026	C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎	1,396 ± 0,032	C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎	1,373
C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	1,096 ± 0,029	C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	1,096 ± 0,031	C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	0,930
C ₍₂₇₎ -C ₍₂₅₎	1,405 ± 0,029	C ₍₂₇₎ -C ₍₂₅₎	1,405 ± 0,033	C ₍₂₇₎ -C ₍₂₅₎	1,378
C ₍₂₅₎ -H ₍₂₆₎	1,096 ± 0,030	C ₍₂₅₎ -H ₍₂₆₎	1,094 ± 0,024	C ₍₂₅₎ -H ₍₂₆₎	0,930
C ₍₂₅₎ -C ₍₂₃₎	1,400 ± 0,027	C ₍₂₅₎ -C ₍₂₃₎	1,399 ± 0,031	C ₍₂₅₎ -C ₍₂₃₎	1,382
C ₍₂₃₎ -H ₍₂₄₎	1,097 ± 0,027	C ₍₂₃₎ -H ₍₂₄₎	1,097 ± 0,032	C ₍₂₃₎ -H ₍₂₄₎	0,930
C ₍₂₃₎ -C ₍₂₂₎	1,406 ± 0,028	C ₍₂₃₎ -C ₍₂₂₎	1,400 ± 0,031	C ₍₂₃₎ -C ₍₂₂₎	1,384

Os resultados dos cálculos da Dinâmica Molecular de Car-parrinello mostram que os comprimentos das ligações entre os átomos dos anéis benzênicos e do anel piridínico são aproximadamente iguais, dentro da precisão numérica de computação, tanto para a cbz isolada quanto para a cbz solvatada. Estes valores teóricos concordam muito bem com os valores experimentais de raios-x obtidos da referência [86] (ver coluna 6 da Tabela 4). As exceções a estas concordâncias se observam em relação aos comprimentos de ligação do tipo C – H.

Nesses casos, os valores médios obtidos com a DMCP são cerca de 15,2% maiores do que os respectivos valores experimentais. Entretanto, como já ressaltado anteriormente, estes comprimentos experimentais não são obtidos a partir da densidade eletrônica experimental, isto é, eles são posicionados a partir de um banco de dados.

Conclui-se, nesta seção, que o processo de solvatação aquosa da cbz afeta os comprimentos das ligações interatômicas apenas do grupo carbamil, sendo que os comprimentos das ligações N – H e C = O são aumentados no processo de solvatação, o que sugere fortes interações dos átomos de H, O e N do grupo funcional carbamil com as moléculas de H₂O do solvente aquoso. O fato dos comprimentos das ligações interatômicas dos anéis benzênicos e piridínico não sofrerem alterações devido ao processo de solvatação aquosa mostra que estes anéis interagem muito pouco com as moléculas de água, revelando o caráter hidrofóbico dessa região molecular.

3.2.2. Análise dos ângulos interatômicos da cbz isolada e solvatada

A Tabela 5 mostra os valores médios dos ângulos interatômicos, juntamente com os respectivos desvios padrão, para a cbz isolada e a cbz solvatada usando o programa *cp.x* do pacote *Quantum Espresso 4.3* com energia de corte de 25 Ry e pseudopotencial ultrasoft de Vanderbilt. Os resultados dos cálculos mostram que a solvatação aquosa tem pequena influência sobre os ângulos interatômicos da cbz. Os maiores efeitos do solvente sobre os ângulos são observados para os ângulos O₍₄₎–C₍₅₎–N₍₆₎ e C₍₇₎–N₍₆₎–C₍₂₂₎ do grupo carbamil, os quais são 1,5% e 1,8% maiores para a cbz isolada do que para a cbz solvatada. Nota-se também, que o ângulo H₍₁₎–N₍₃₎–H₍₂₎ apresenta um valor médio 0,6% maior para cbz isolada, quando comparada com a cbz solvatada, e 2,7% menor em relação ao valor experimental (coluna 6 da Tabela 5). Essas pequenas alterações dos ângulos interatômicos, evidencia a interação do grupo funcional carbamil com as moléculas de H₂O.

Tabela 5 - Valores médios dos ângulos interatômicos da cbz isolada e solvatada obtidos com o programa cp.x do pacote de programas Quantum Espresso. Valores experimentais de raios-x dos ângulos foram incluídos para efeito de comparação. Todos os ângulos são dados em graus.

cbz isolada		cbz aquo-solvatada		cbz Cristalográfica [86]	
Átomos	Ângulos	Átomos	Ângulos	Átomos	Ângulos
H ₍₁₎ -N ₍₃₎ -H ₍₂₎	116,56 ± 5,55	H ₍₁₎ -N ₍₃₎ -H ₍₂₎	115,90 ± 5,04	H ₍₁₎ -N ₍₃₎ -H ₍₂₎	119,79
O ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₃₎	122,14 ± 3,79	O ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₃₎	121,51 ± 3,52	O ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₃₎	122,18
O ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₆₎	122,01 ± 3,58	O ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₆₎	120,49 ± 3,09	O ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₆₎	120,78
C ₍₇₎ -N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎	117,28 ± 3,41	C ₍₇₎ -N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎	115,17 ± 3,93	C ₍₇₎ -N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎	117,53
C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -N ₍₆₎	119,67 ± 3,22	C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -N ₍₆₎	119,41 ± 2,98	C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -N ₍₆₎	119,65
H ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	118,59 ± 4,38	H ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	118,91 ± 4,60	H ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	120,03
H ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	120,53 ± 4,45	H ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	120,91 ± 4,43	H ₍₉₎ -C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎	119,01
C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎ -H ₍₁₁₎	119,57 ± 3,93	C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎ -H ₍₁₁₎	119,90 ± 4,47	C ₍₈₎ -C ₍₁₀₎ -H ₍₁₁₎	119,40
H ₍₁₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₂₎	120,07 ± 3,99	H ₍₁₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₂₎	119,95 ± 4,45	H ₍₁₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₂₎	120,88
H ₍₁₃₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎	119,73 ± 3,87	H ₍₁₃₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎	119,62 ± 4,51	H ₍₁₃₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎	122,55
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₆₎	121,21 ± 2,91	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₆₎	120,86 ± 2,84	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₆₎	122,00
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -H ₍₁₅₎	119,78 ± 4,15	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -H ₍₁₅₎	119,86 ± 4,42	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₄₎ -H ₍₁₅₎	121,11
C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -H ₍₁₈₎	114,53 ± 4,03	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -H ₍₁₈₎	114,88 ± 4,16	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -H ₍₁₈₎	114,71
C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -C ₍₁₉₎	127,85 ± 3,39	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -C ₍₁₉₎	127,62 ± 3,14	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -C ₍₁₉₎	127,40
C ₍₂₁₎ -C ₍₁₉₎ -H ₍₂₀₎	114,89 ± 3,95	C ₍₂₁₎ -C ₍₁₉₎ -H ₍₂₀₎	115,17 ± 4,27	C ₍₂₁₎ -C ₍₁₉₎ -H ₍₂₀₎	112,10
C ₍₁₉₎ -C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎	119,12 ± 3,05	C ₍₁₉₎ -C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎	119,52 ± 3,06	C ₍₁₉₎ -C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎	119,30
C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	118,33 ± 4,51	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	118,76 ± 4,70	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	117,63
C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎	121,39 ± 3,04	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎	120,83 ± 2,89	C ₍₂₁₎ -C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎	121,55
C ₍₂₇₎ -C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	119,69 ± 4,30	C ₍₂₇₎ -C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	119,97 ± 4,68	C ₍₂₇₎ -C ₍₂₉₎ -H ₍₃₀₎	120,85
C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	119,74 ± 4,06	C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	119,64 ± 4,46	C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	117,42
C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎ -C ₍₂₅₎	119,76 ± 3,15	C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎ -C ₍₂₅₎	120,13 ± 3,07	C ₍₂₉₎ -C ₍₂₇₎ -C ₍₂₅₎	119,90
C ₍₂₅₎ -C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	119,98 ± 4,12	C ₍₂₅₎ -C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	119,73 ± 4,46	C ₍₂₅₎ -C ₍₂₇₎ -H ₍₂₈₎	122,66
C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎ -H ₍₂₆₎	119,74 ± 4,16	C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎ -H ₍₂₆₎	119,78 ± 4,67	C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎ -H ₍₂₆₎	120,32
C ₍₂₂₎ -C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎	120,34 ± 3,07	C ₍₂₂₎ -C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎	119,47 ± 2,94	C ₍₂₂₎ -C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎	120,30
H ₍₂₄₎ -C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎	120,51 ± 4,54	H ₍₂₄₎ -C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎	120,99 ± 4,80	H ₍₂₄₎ -C ₍₂₃₎ -C ₍₂₅₎	120,86
N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎ -C ₍₂₃₎	119,48 ± 3,17	N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎ -C ₍₂₃₎	120,08 ± 3,22	N ₍₆₎ -C ₍₂₂₎ -C ₍₂₃₎	119,72

Os ângulos interatômicos dos dois anéis benzênicos e do anel piridínico não sofrem o efeito do processo de solvatação aquosa, evidenciando, mais uma vez, o caráter hidrofóbico desses anéis. Em adição, observa-se uma excelente concordância dos ângulos obtidos com a DMCP com os valores experimentais de raios-x tomados da referência [86].

3.2.3. Análise dos ângulos diedrais da cbz isolada e solvatada

Ângulo diedral ou ângulo de torção é definido, em geometria analítica, como sendo o ângulo formado entre dois planos, digamos plano *A* e plano *B*. O ângulo entre os planos pode ser calculado através do produto interno dos vetores normais unitários aos planos, isto é,

$$\cos\theta_{AB} = \mathbf{n}_A \cdot \mathbf{n}_B, \quad (3.1)$$

onde θ_{AB} é o ângulo entre os planos A e B (ângulo diedral), \mathbf{n}_A e \mathbf{n}_B são os vetores unitários normais aos planos A e B , respectivamente. Pode-se associar um sinal ao ângulo diedral, isto é, o ângulo diedral θ_{AB} pode ser definido como sendo o ângulo em que o plano A tem que rotar ao redor do eixo de intersecção entre os dois planos para se alinhar ao plano B . Se a rotação do plano A entorno do eixo for feita pela direita, atribuímos o sinal positivo ao ângulo diedral. Por outro lado, se a rotação for feita pela esquerda, atribuímos o sinal negativo. Isto significa que

$$\theta_{AB} = -\theta_{BA} \quad (3.2)$$

Existem outras maneiras para se definir um plano em geometria analítica além do vetor normal unitário. Por exemplo, um plano pode ser definido usando dois vetores posicionados sobre ele, ou usando três pontos do plano. O que se deseja, na química, é definir com precisão a estrutura tridimensional de uma molécula usando os ângulos diedrais formados por três ligações químicas sucessivas, formadas por quatro átomos consecutivos, ou seja, \mathbf{a}_1 , \mathbf{a}_2 , \mathbf{a}_3 e \mathbf{a}_4 (ver Figura 11). Estes quatro vetores representam as posições dos átomos 1, 2, 3 e 4, respectivamente. O ângulo diedral irá variar somente com a distância entre o primeiro (\mathbf{a}_1) e o quarto (\mathbf{a}_4) átomo. As outras distâncias são mantidas fixas pelos respectivos comprimentos de ligação e ângulos. Para a implementação do algoritmo para os cálculos dos ângulos diedrais usados nesta dissertação, inicialmente, definimos, os vetores \mathbf{b}_1 , \mathbf{b}_2 e \mathbf{b}_3 como segue:

$$\begin{aligned} \mathbf{b}_1 &= \mathbf{a}_2 - \mathbf{a}_1, \\ \mathbf{b}_2 &= \mathbf{a}_3 - \mathbf{a}_2, \\ \mathbf{b}_3 &= \mathbf{a}_4 - \mathbf{a}_3. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Estes vetores assim definidos são coincidentes com as respectivas ligações entre os átomos que estão sendo usados para definir o ângulo diedral. O ângulo diedral é, então, definido pelos vetores \mathbf{b}_1 , \mathbf{b}_2 e \mathbf{b}_3 , os quais não devem ser colineares, de tal modo que o os vetores \mathbf{b}_1 e \mathbf{b}_2 definem o primeiro plano e os vetores \mathbf{b}_2 e \mathbf{b}_3 definem o segundo plano. O correspondente ângulo diedral pode ser calculado de maneira direta usando a fórmula

$$\theta = \text{atan2}\{|\mathbf{b}_2|[\mathbf{b}_1 \cdot (\mathbf{b}_2 \times \mathbf{b}_3)], (\mathbf{b}_1 \times \mathbf{b}_2) \cdot (\mathbf{b}_2 \times \mathbf{b}_3)\}, \quad (3.4)$$

onde θ representa o ângulo diedral e a função $atan2$ encarrega de dar o sinal correto ao ângulo. A função $atan2$ é definida em termos da função arcotangente ($arctan$) padrão, cujo domínio varia de $-\pi/2$ a $\pi/2$, ou seja,

$$atan2(x, y) = \begin{cases} arctan\left(\frac{y}{x}\right), & x > 0 \\ arctan\left(\frac{y}{x}\right) + \pi, & y \geq 0, x < 0 \\ arctan\left(\frac{y}{x}\right) - \pi, & y < 0, x < 0 \\ +\frac{\pi}{2}, & y > 0, x = 0 \\ -\frac{\pi}{2}, & y < 0, x = 0 \\ indefinida, & y = 0, x = 0. \end{cases} \quad (3.5)$$

O algoritmo para o cálculo do ângulo de torção usado na presente dissertação foi implementado pelo grupo de *Química Teórica e Estrutural de Anápolis* (QTEA) na subrotina *dihedral.f90* do programa *gqtea*.

Vale lembrar que o conceito de ângulo diedral é muito usado em estudos da relação estrutura atividade de biomoléculas, pois este se relaciona diretamente com a atividade biológica de um fármaco. Isto se deve ao fato de que a interação ligante receptor é dependente da estrutura espacial do ligante, particularmente do grupo farmacóforo.

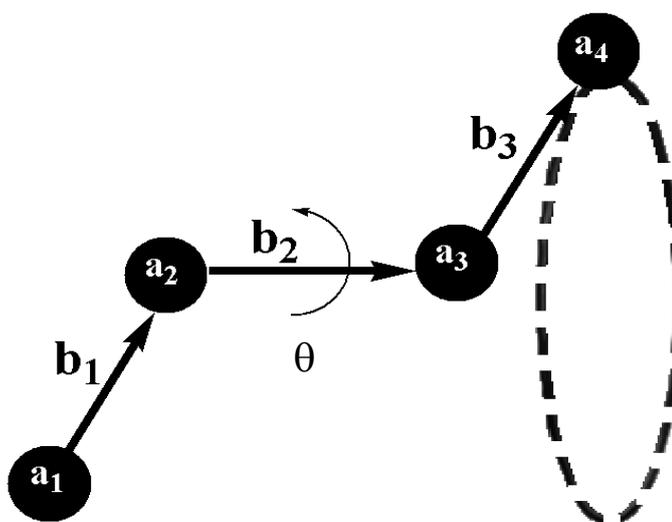


Figura 11 - Representação esquemática dos vetores das posições atômicas a_1 , a_2 , a_3 e a_4 e dos vetores de ligação b_1 , b_2 e b_3 , os quais definem o ângulo de torção.

A Figura 12 e a Tabela 6 mostram os valores médios dos ângulos diedrais que sofreram variações durante a simulação da DMCP devido ao processo de solvatação. O ângulo diedral $C_{(7)}-N_{(6)}-C_{(22)}-C_{(23)}$ apresenta somente valores positivos, enquanto que o ângulo $H_{(2)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ apresenta valor médio positivo para a cbz solvatada e negativo para a cbz isolada. Já os ângulos $H_{(1)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ e $O_{(4)}-C_{(5)}-N_{(6)}-C_{(22)}$ apresentam valores médios positivos e negativos. Isto significa que podemos associar a estes ângulo diedrais dois conforméromos: um em que o ângulo diedral apresenta valor médio positivo e o outro em que o valor médio é negativo. Neste caso, o gráfico apresenta duas bandas distintas, como pode ser visto, por exemplo, na Figura 13.

Não se observa variações dos ângulos diedrais dos dois anéis benzênicos devido ao efeito do solvente sobre os mesmos. Este fato já era esperado, pois os anéis benzênicos têm caráter hidrofóbico. Somente o ângulo diedral $C_{(7)}-N_{(6)}-C_{(22)}-C_{(23)}$ do anél piridínico sofre uma pequena variação devido ao efeito do solvente aquoso, no qual se observa que o valor deste ângulo é 4% maior na cbz isolada do que na cbz solvatada. Isto sugere a existência da interação do átomo de N do anél piridínico com as moléculas de H_2O . Não se observa, para este ângulo, valor angular médio negativo, o que significa que o átomo $N_{(6)}$ se mantém sempre do mesmo lado do plano molecular.

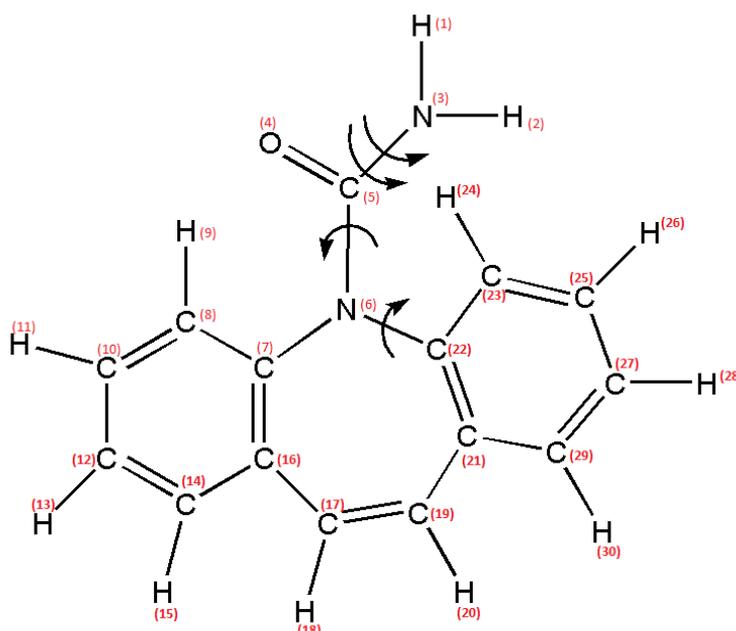


Figura 12 - Gráfico mostrando esquematicamente os quatros ângulos diedrais da cbz que sofreram variações expressivas durante a simulação da DMCP.

A Tabela 6 e a Figura 13 mostram que o ângulo diedral $H_{(1)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ do grupo carbamil é, em média, 1,7% e 2,5% maiores na fase solvatada do que na forma isolada, para os ângulos diedrais positivos e negativos, respectivamente. É interessante observar que na forma isolada da cbz não existe diferença entre os valores absolutos dos ângulos positivos e negativos, mas na forma solvatada observa-se que o valor absoluto do ângulo diedral negativo é, em média, 0,6% maior do que o valor absoluto do respectivo ângulo diedral positivo. Este resultado sugere que o H de um conformero interage mais com o solvente do que o outro. Outro fato interessante é a variação do ângulo $H_{(1)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ entre a cbz isolada e a cbz solvatada. A Figura 13 mostra que o intervalo de variação do ângulo na fase isolada ($125,5^{\circ} - 231,5^{\circ}$) é cerca de 20% maior do que na fase solvatada ($139,5^{\circ} - 223,5^{\circ}$). A Figura 13 ainda mostra uma distinção muito bem definida entre os conformeros positivos e negativos, ou seja, não se observa nenhum frame com valor situado no intervalo $179,5^{\circ} - 180,5^{\circ}$.

Tabela 6 - Valores médios dos ângulos diedrais selecionados com os respectivos desvios padrão para os conformeros + e -. Todos os ângulos diedrais são dados em graus.

Diedros	cbz isolada		cbz aquo-solvatada	
	Conformero +	Conformero -	Conformero +	Conformero -
$H_{(1)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$	$165,64 \pm 10,29$	$-165,22 \pm 9,93$	$168,44 \pm 8,26$	$-169,49 \pm 8,70$
$H_{(2)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$	-----	$-1,32 \pm 12,84$	$2,7 \pm 11,48$	-----
$O_{(4)}-C_{(5)}-N_{(6)}-C_{(22)}$	$171,67 \pm 6,26$	$188,09 \pm 6,13$	$176,41 \pm 3,56$	$197,56 \pm 9,07$
$C_{(7)}-N_{(6)}-C_{(22)}-C_{(23)}$	$114,72 \pm 7,07$	-----	$110,13 \pm 7,74$	-----

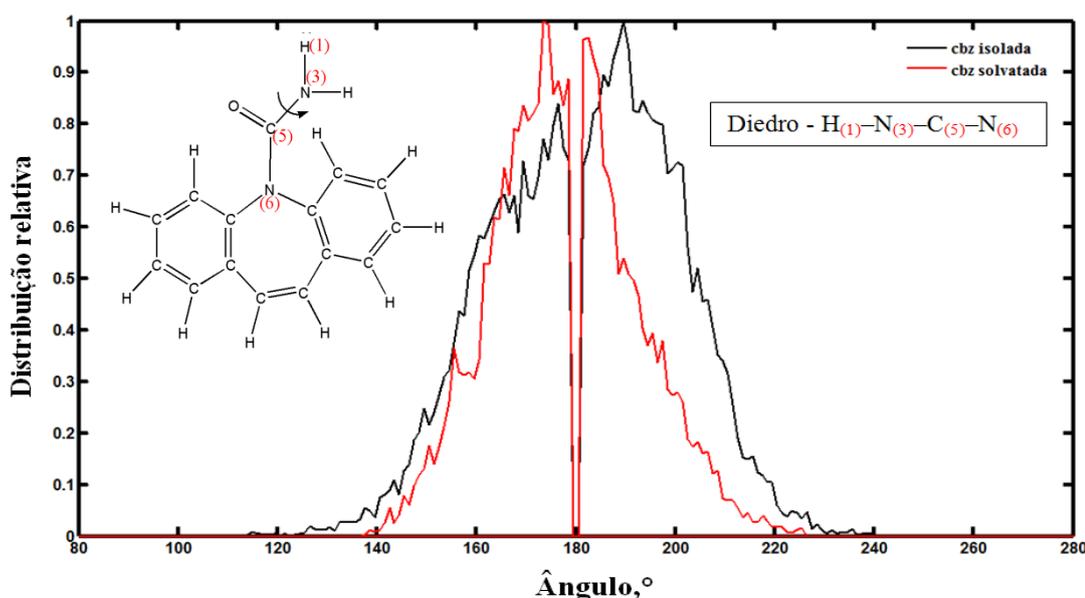


Figura 13 - Gráfico mostrando a distribuição do ângulo diedral $H_{(1)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ para a cbz solvatada (em vermelho) e para a cbz solvatada (em preto). Observe que o gráfico mostra duas bandas assimétricas para ambas as fases (isoladas e solvatadas) separadas pelo ângulo de 180° , o que caracteriza de forma clara a existência de dois conformeros. Os intervalos de variação das bandas da fase isolada são: $121,5^{\circ} - 179,8^{\circ}$ e $180,4^{\circ} - 231,5^{\circ}$

e os intervalos da fase solvatada são $139,5^{\circ} - 179,8^{\circ}$ e $179,8^{\circ} - 223,5^{\circ}$. Lembre-se que ângulos maiores do que 180° são na verdade ângulos negativos, isto é, podemos pensá-lo como sendo o complemento de 360° .

A Figura 14 mostra o ângulo diedral $H_{(2)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$, o qual apresenta valor médio de $-1,32^{\circ}$ para a fase isolada e $+2,7^{\circ}$ para a fase solvatada, com desvio padrão ao redor de 12° . Este resultado sugere fortemente que o solvente aquoso exerce influência sobre o átomo de hidrogênio $H_{(2)}$, fazendo com que o valor médio sofra uma alteração de cerca de 3° . Além disso, observa-se que o intervalo de variação de $-69,5^{\circ}$ a $+65,5^{\circ}$ da fase isolada é 24,4% maior do que o observado para a fase solvatada, o qual varia de $-43,5^{\circ}$ a $58,5^{\circ}$.

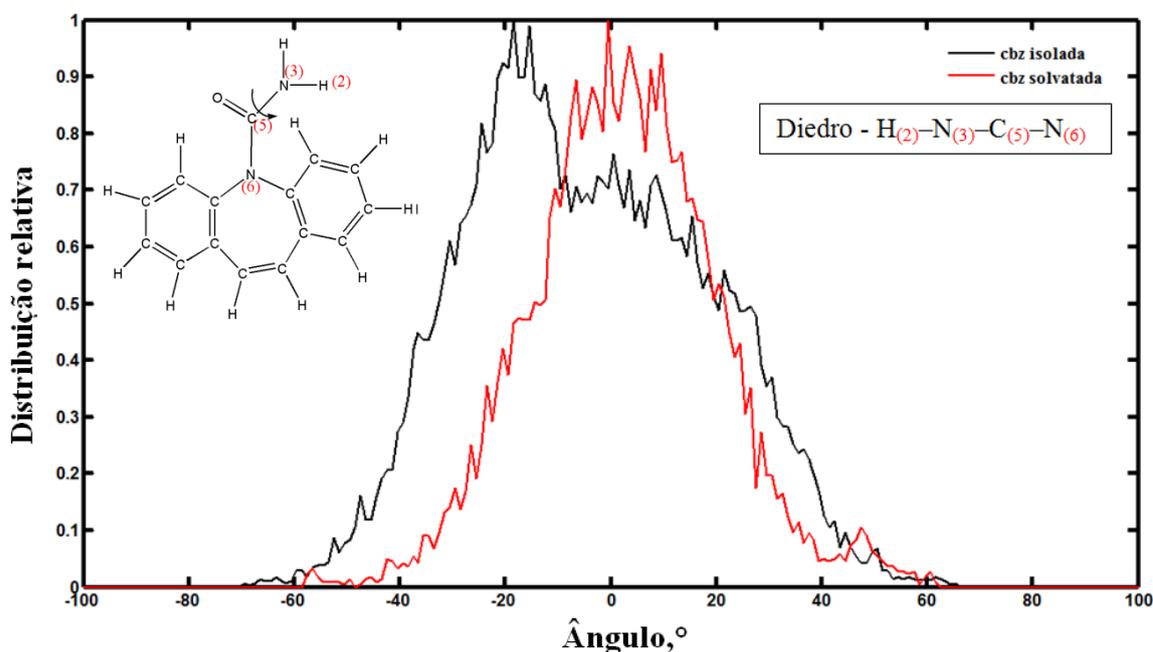


Figura 14 - Gráfico mostrando a distribuição dos ângulos diedrais $H_{(2)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ para cbz solvatada (em vermelho) e isolada (em preto). Embora os ângulos diedrais se distribui ao redor de 0° , observa-se claramente que o valor médio da distribuição da fase isolada está deslocada à esquerda de 0° , enquanto que o valor médio para a fase solvatada encontra-se deslocada à direita de 0° . Os intervalos de variações dos ângulos para as fases isolada e solvatada são, respectivamente, $-69,5^{\circ} - 65,5^{\circ}$ e $-58,5^{\circ} - 63,5^{\circ}$.

A Figura 15 mostra que a distribuição do ângulo $O_{(4)}-C_{(5)}-N_{(6)}-C_{(22)}$ está dividida em duas bandas distintas, separadas pelo ângulo de 180° , tanto para a fase isolada quanto para a fase solvatada. A Tabela 6 mostra uma perfeita simetria em relação aos valores médios para os conformeros $-$ e $+$ na fase isolada da cbz, ou seja, $180^{\circ} - 171,67^{\circ} = 8,33^{\circ}$ e $188,09^{\circ} - 180^{\circ} = 8,09^{\circ}$. No entanto, a Figura 15 mostra que a população da fase isolada ao redor da média $171,67^{\circ}$ é bem maior do que a população ao redor da média $188,09^{\circ}$. Isto sugere que o conformero $+$ é mais estável do que o $-$, pois durante a simulação, a região ao redor $171,67^{\circ}$

é visitada mais vezes do que a região ao redor de $188,09^\circ$. Na cbz solvatada, observa-se que a banda à direita de 180° é muito mais povoada do que a banda à esquerda de 180° , mostrando que o solvente aquoso interage preferencialmente com a carbonila do conformero $-$. Outro fato interessante a ser observado é que o valor médio do conformero $+$ está mais deslocado para a direita de 180° do que o conformero $-$ está deslocado para a esquerda, ou seja, $180^\circ - 176,41^\circ = 3,59^\circ$ e $197,56^\circ - 180^\circ = 17,56^\circ$. Isto sugere também que a força de interação da carbonila com o solvente é bastante forte. As larguras dos intervalos de variações dos ângulos $O_{(4)}-C_{(5)}-N_{(6)}-C_{(22)}$ são aproximadamente iguais para as duas fases. No entanto, o intervalo de variação da fase solvatada encontra-se mais a direita do que o intervalo da fase isolada.

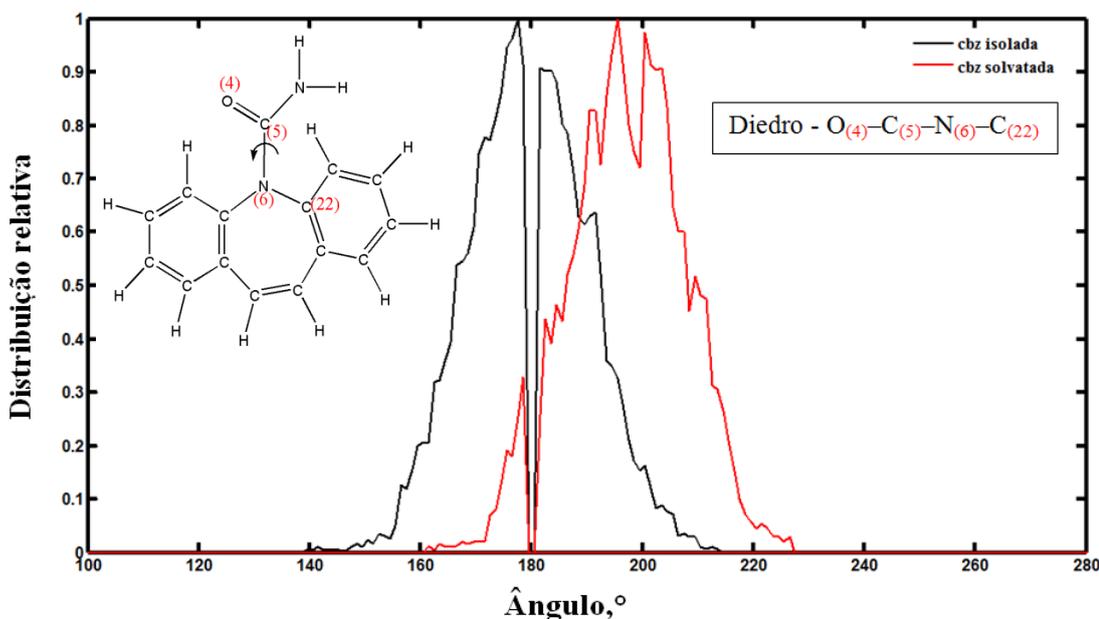


Figura 15 - Gráfico mostrando a distribuição dos ângulos diedrais $H_{(2)}-N_{(3)}-C_{(5)}-N_{(6)}$ para a cbz isolada (em preto) e solvatada (em vermelho). Os valores dos ângulos diedrais negativos são plotados no gráfico como replementos. Observa-se para ambas as fases a existência de duas bandas distintas separadas pelo ângulo de 180° . Os intervalos de variações das bandas da fase isolada são $140,5^\circ - 179,5^\circ$ e $180,5^\circ - 216,5^\circ$ e os intervalos para a fase solvatada são $161,2^\circ - 179,5^\circ$ e $181,9^\circ - 228,5^\circ$.

Como já salientado anteriormente, os ângulos diedrais dos anéis aromáticos da cbz não são afetados pelo solvente aquoso, com exceção do ângulo $C_{(7)}-N_{(6)}-C_{(22)}-C_{(23)}$ em que se observa uma diminuição de 4% da fase isolada para a fase solvatada. Este resultado reforça as conclusões anteriores de que o nitrogênio do anel piridínico interage com o solvente aquoso. Outro fato a ser observado é que este ângulo é sempre menor do que 180° , ou seja, durante a dinâmica, tanto na fase isolada quanto na fase solvatada, não se observa, na

temperatura de simulação (300K), a reversão do átomo de $N_{(6)}$, isto é, o átomo de $N_{(6)}$, não troca de lado em relação ao plano molecular que contém os anéis. O intervalo de variação do ângulo para a fase solvatada é 12,4% maior do que o intervalo do ângulo para a fase isolada, mas em ambos os casos, os intervalos de variações são inferiores a 50° .

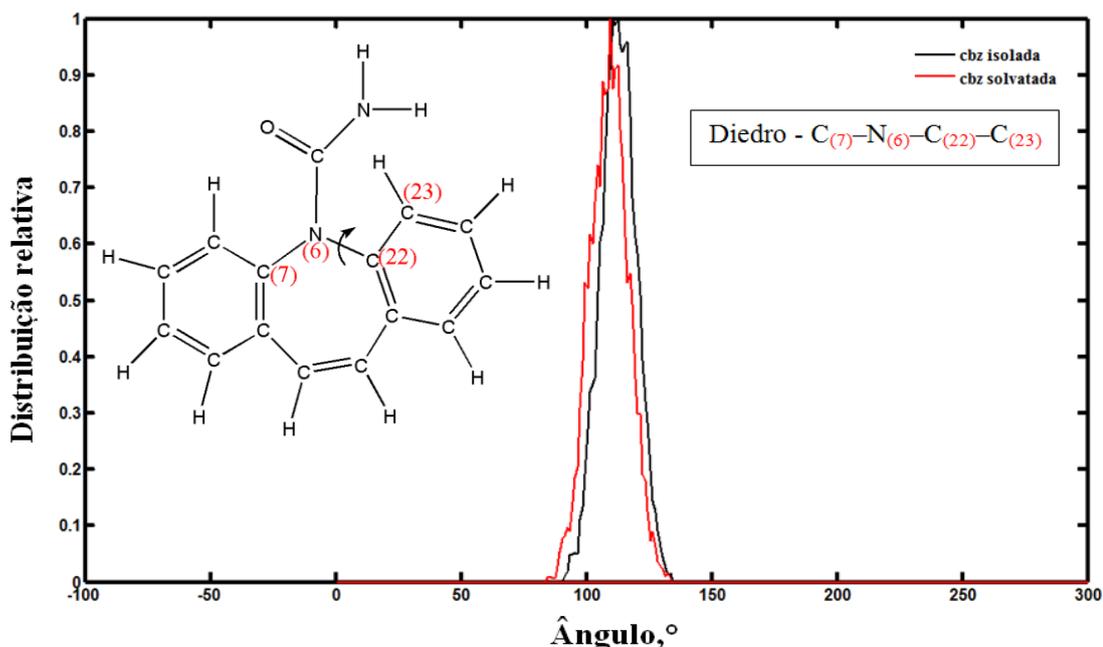


Figura 16 - Gráfico mostrando a distribuição dos ângulos diedrais $C_{(7)}-N_{(6)}-C_{(22)}-C_{(23)}$ para cbz isolada (curva em preto) e solvatada (curva em vermelho). Os intervalos de variações dos ângulos para as fases isoladas e solvatadas são, respectivamente, $90,5^\circ - 133,5^\circ$ e $84,5^\circ - 133,5^\circ$.

3.3. Função de distribuição radial das moléculas de H_2O

De acordo com Silva [88], a análise da *Função de Distribuição Radial* (FDR) das moléculas de água nas camadas de solvatação pode ser feita de três maneiras diferentes, dependendo de como se mede as distâncias entre as moléculas de água e o centro da camada de solvatação. Na primeira, mede-se a distância do centro da camada de solvatação ao átomo de oxigênio da molécula de água; na segunda, medem-se as distâncias do centro da camada de solvatação aos átomos de oxigênio e hidrogênio da água e escolhe a menor distância. Na terceira maneira, mede-se a distância do centro de massa da água ao centro da camada de solvatação. Há, ainda, outro procedimento que consiste em considerar a distância e a orientação do momento de dipolo da molécula de água. A largura da camada de solvatação dependerá, portanto, do procedimento adotado para o cálculo da distância. Na prática, observa-se uma diferença de 14% nas distâncias medidas entre o primeiro e o terceiro

procedimento. Na presente dissertação, adotamos o primeiro procedimento para o cálculo das distâncias das moléculas de água ao centro da camada de solvatação.

Como mostra a referência [88], a função de distribuição radial, $g_{ij}(r)$, é definida como a probabilidade de uma partícula j ser localizada a uma distância r de outra partícula i no sistema. Assim, $g_{O-H_2O}(r)$ e $g_{N-H_2O}(r)$ representam as funções de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no oxigênio da carbonila e nos nitrogênios da cbz, $g_{H-H_2O}(r)$ representa a função de distribuição das moléculas de água nas camadas de solvatação aquosa centradas no hidrogênio do grupo carbamil. Nos parágrafos que se seguirão, analisaremos em detalhes as distribuições radiais das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas nos átomos O₍₄₎, H₍₁₎, H₍₂₎ N₍₃₎ e N₍₆₎, visto que somente estes átomos apresentaram variações significativas em seus parâmetros geométricos devido ao processo de solvatação da cbz.

A Figura 17 mostra a função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo de O₍₄₎. A primeira camada aparece no gráfico como um pico muito bem definido situado entre 2,4 e 3,3Å. O máximo desse pico ocorre em 2,7Å, com uma densidade 1,9 vezes maior do que a densidade obtida considerando a distribuição das moléculas de água como gás ideal. O número médio de moléculas de água na camada de solvatação pode ser determinado pela integração da função de distribuição radial $g_{ij}(r)$ [89] usando a fórmula

$$N_A = \frac{N_j}{V} 4\pi \int_0^{r_{min}} g_{ij}(r) r^2 dr, \quad (3.6)$$

onde :

N_A : é o número de hidratação;

V : é o volume total;

N_j : é o número médio de átomos encontrados em um volume;

$g(r)$: distribuição radial entre os pares de átomos i e j ;

$4\pi r^2$: que corresponde ao volume da casca esférica.

A curva de integração da função de distribuição radial é mostrada na parte superior da Figura 17. A integração desta curva, para a primeira camada, mostra que em média esta camada é formada por 2,6 moléculas de água. Na Figura 18, observa-se que os hidrogênios das moléculas de água presentes na primeira camada de solvatação formam ligações de

hidrogênios com o oxigênio da carbonila do grupo carbamil. Estas ligações de hidrogênio observadas justificam as alterações dos parâmetros geométricos descritos nas seções anteriores. Este é um fato relevante no entendimento da atividade biológica da cbz, pois a ação da cbz ocorre em meio contendo água. Se a carbonila do grupo carbamil interage com o sítio ativo, então devemos considerar a formação dessas pontes de hidrogênios na elucidação dos mecanismos de interação.

Um segundo pico difuso é observado entre 3,5 e 5,8Å, com o máximo ocorrendo em 4,5Å e com densidade de distribuição 1,3 vezes maior do que a densidade da água tratada como gás ideal. A integração da função de distribuição radial mostra que esta camada é formada por 40,9 moléculas de água em média. Como a densidade de distribuição desta camada é apenas 0,3 acima da distribuição aleatória das moléculas de água, é possível que esta camada desapareça considerando um tempo maior de simulação.

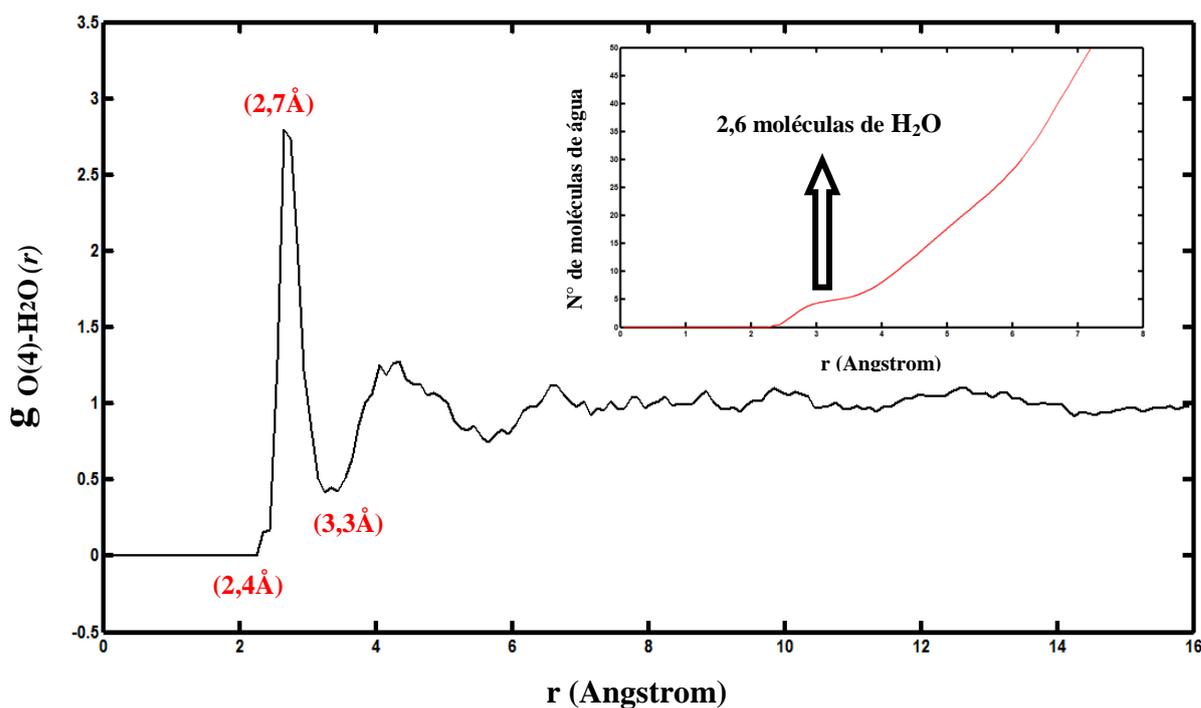


Figura 17 - Gráfico mostrando a distribuição das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $O_{(4)}$ da cbz. Observa-se duas camadas de solvatação: a primeira estende-se de 2,4 a 3,3Å com o máximo da distribuição em 2,7Å; a segunda estende-se de 6,5 a 8,2 Å com o máximo do pico ocorrendo em 7,2Å. A integração da função de distribuição é mostrada na parte superior do gráfico.

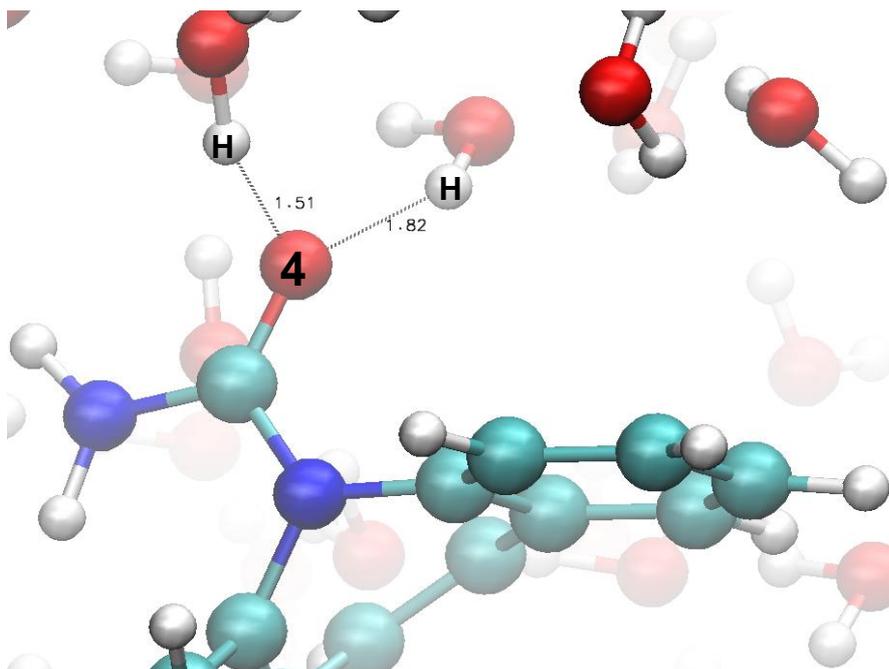


Figura 18 - Gráfico mostrando a formação de duas ligações de hidrogênio entre o átomo O₍₄₎ da carbonila da cbz e os hidrogênios das moléculas de água. Este gráfico foi obtido considerando apenas um frame do sistema equilibrado. Isto não significa que durante toda a simulação haja sempre duas ligações de hidrogênios, ou seja, podemos ter em alguns momentos 1, 2 ou 3 ligações de hidrogênio. Vale lembrar que o sistema é dinâmico.

A Figura 19 mostra a distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H₍₁₎ da cbz. Nota-se a existência de picos bem definidos no gráfico. A primeira camada de solvatação, referente ao primeiro pico da Figura 19, o qual varia de 1,5 a 2,2Å, com valor máximo da distribuição situado em 1,9Å. De acordo com o gráfico a) da Figura 20, esta camada de solvatação contém em média 0,7 moléculas de água. O gráfico b) da Figura 20 mostra a formação de ligação de hidrogênio entre uma molécula de água desta camada e o átomo H₍₁₎ da cbz. Como já ressaltado anteriormente, essa ligação de hidrogênio justifica as alterações dos parâmetros geométricos envolvendo o átomo H₍₁₎ quando comparamos a fase isolada da cbz e com a fase solvatada. A segunda camada de solvatação observada na Figura 19 estende-se de 2,4 a 4,1Å, com valor máximo da distribuição em 3,2Å. Como mostra o gráfico a) da Figura 20, essa camada de solvatação contém em média 6,3 moléculas de água. Os demais picos são muito difusos para serem considerados na análise.

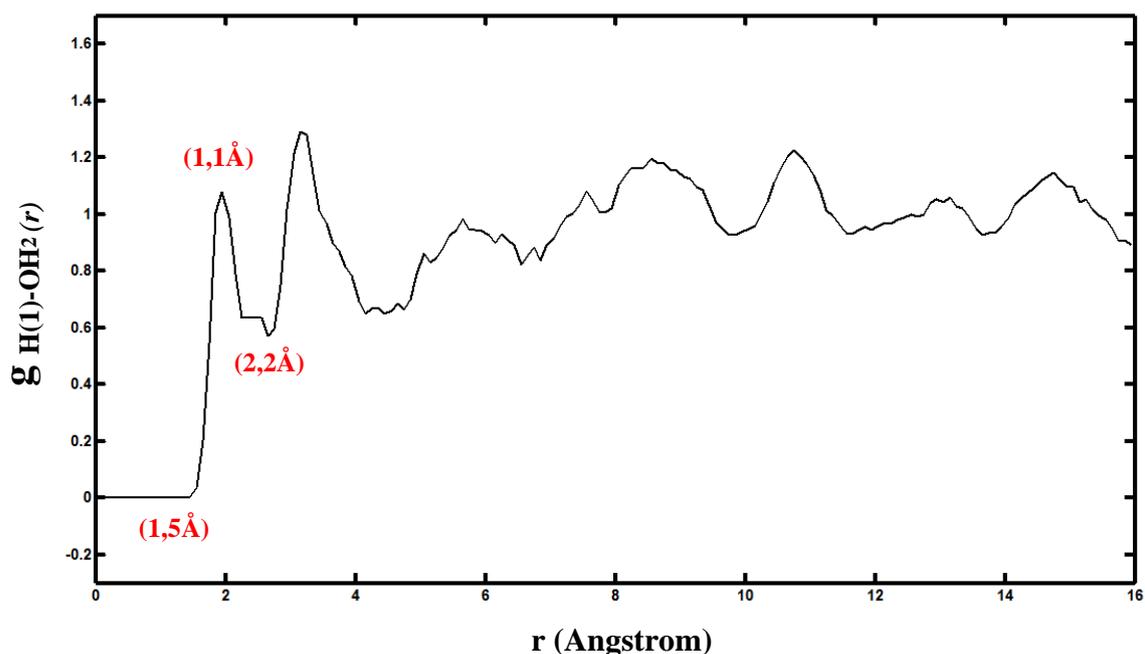
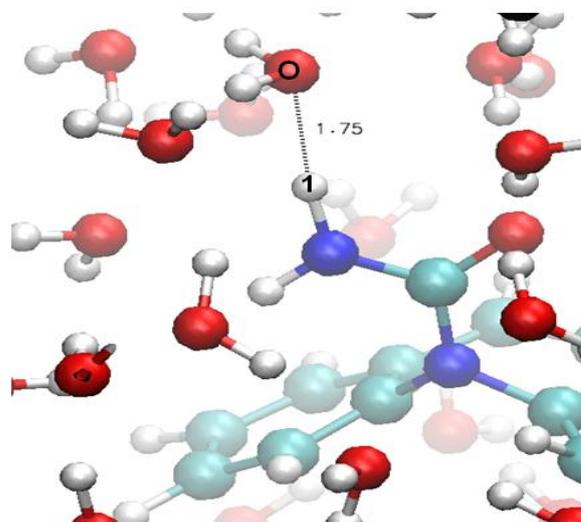
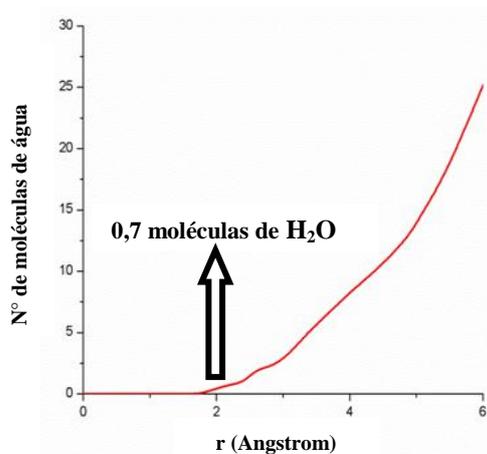


Figura 19 - Gráfico mostrando a distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $H_{(1)}$ da cbz. Observa-se a existência nítida de duas camadas. A primeira camada de solvatação estende-se de $1,5$ a $2,2 \text{ \AA}$ com valor máximo da distribuição em $1,9 \text{ \AA}$, enquanto que a segunda camada estende-se de $2,8$ a $4,1 \text{ \AA}$ com valor máximo em $3,2 \text{ \AA}$.



a)

b)

Figura 20 - a) Gráfico mostrando a função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $H_{(1)}$ da cbz; b) gráfico mostrando a formação de ligações de hidrogênio entre o átomo $H_{(1)}$ da cbz e o oxigênio da água.

A Figura 21 mostra a função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $H_{(2)}$. Observa-se a existência de um pico bem definido. A intensidade do segundo pico é muito pequena para ser considerada significativa. A largura da banda do primeiro pico estende-se de $1,6$ a $2,5 \text{ \AA}$, com o máximo da banda

observado em 2,0Å. O gráfico a) da Figura 22 mostra que a primeira camada de solvatação contém em média 0,94 moléculas de água. O gráfico b) da Figura 22 mostra visualmente a formação da ligação de hidrogênio entre o átomo H₍₂₎ da cbz e o oxigênio da molécula de água.

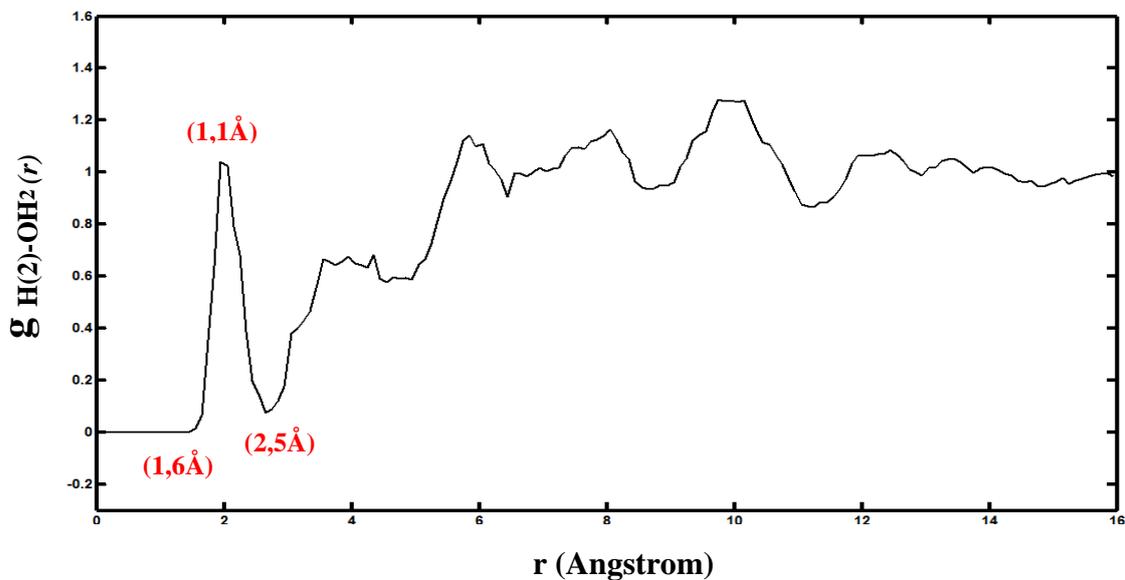


Figura 21 - Função de distribuição radial das moléculas de água centradas no átomo H₍₂₎ da cbz. O primeiro pico deste gráfico estende-se de 1,6 a 2,5 Å, com o máximo da distribuição em 2,0 Å. O segundo pico apresenta intensidade muito baixa para ser considerado significativo.

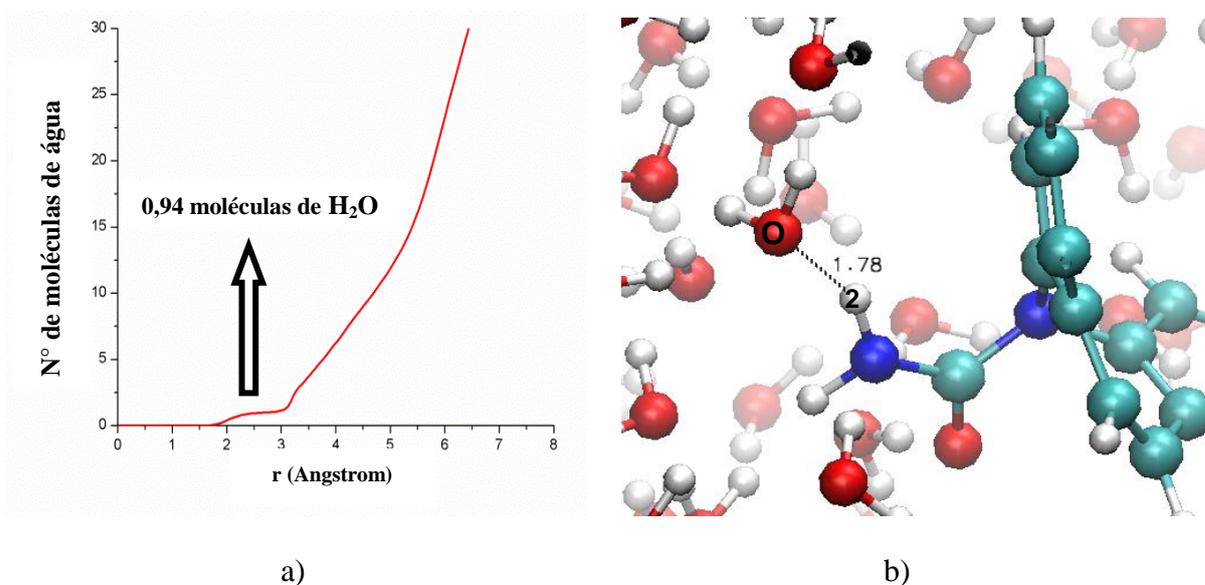


Figura 22 - a) Gráfico mostrando a função de distribuição das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H₍₂₎ da cbz. Essa curva mostra que a primeira camada de solvatação contém em média 0,94 moléculas de água; b) gráfico mostrando a formação de ligação de hidrogênio entre o átomo H₍₂₎ da cbz e o oxigênio da água.

A Figura 23 mostra a função de distribuição das camadas de solvatação centradas no átomo N₍₃₎. Observa-se a existência de dois picos bem definidos. O primeiro pico refere-se a primeira camada de hidratação do átomo N₍₃₎ pelas moléculas de água e estende-se de 2,6 a 3,4Å, com máximo em 2,9Å. A área sob este pico mostra que esta camada contém em média 2,8 moléculas de água, como pode ser visto no gráfico a) da Figura 24. O gráfico b) da Figura 24 mostra visualmente a formação de ligações de hidrogênios entre o átomo N₍₃₎ da cbz e o hidrogênio da água. Estas ligações de hidrogênio são as responsáveis pelas alterações dos parâmetros geométricos que envolvem o átomo N₍₃₎ da cbz solvatada em relação à cbz isolada. O terceiro pico tem intensidade muito pequena para indicar a formação de uma segunda camada de solvatação.

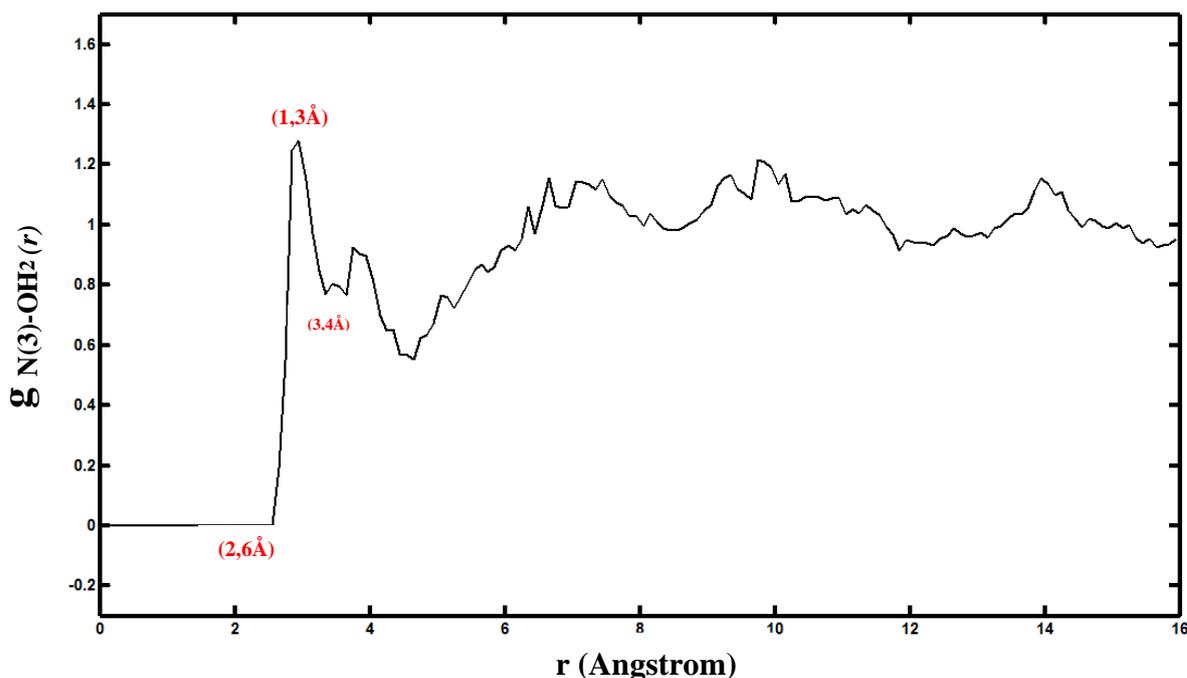


Figura 23 - Função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N₍₃₎ da cbz. O primeiro pico refere-se a solvatação do N₍₃₎ pelas moléculas de água e estende-se de 2,6 a 3,4Å, com valor máximo em 2,9 Å. O segundo pico tem intensidade muito baixa para ser considerado significativo.

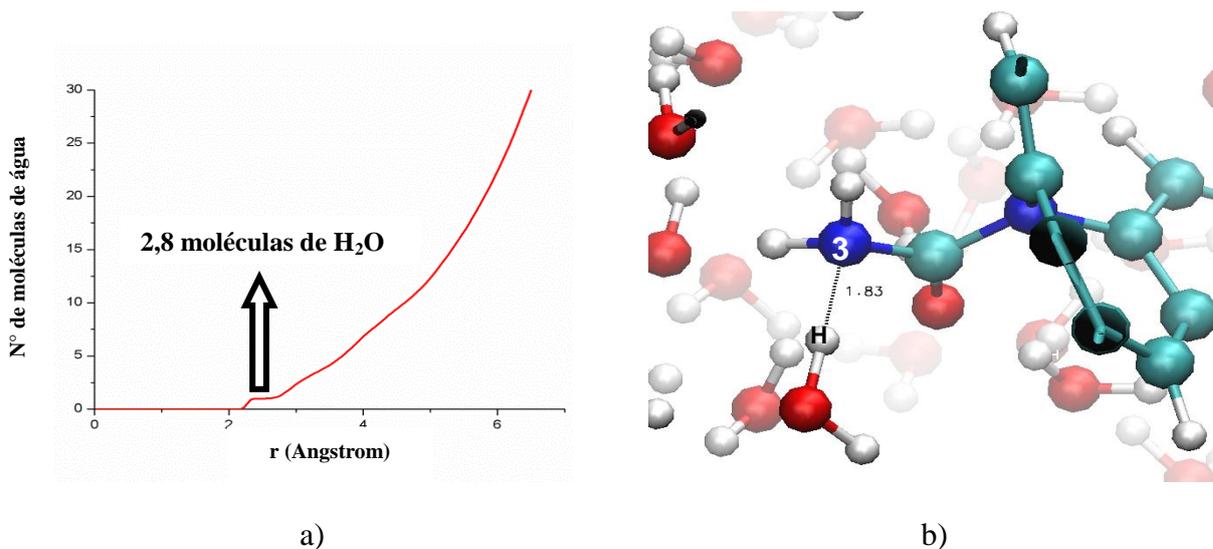


Figura 24 - a) Gráfico mostrando a curva de integração da função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $N_{(3)}$ da cbz. A curva mostra que a primeira camada de solvatação do átomo $N_{(3)}$ da cbz contém em média 2,8 moléculas de água; b) gráfico mostrando a formação de ligação de hidrogênio entre o hidrogênio da água e o átomo $N_{(3)}$.

A Figura 25 mostra que o átomo $N_{(6)}$ da cbz não forma camada de solvatação em seu entorno, pois não existem picos com grandes intensidades. Este resultado nos leva a concluir que as alterações nos parâmetros geométricos observadas anteriormente são, na verdade, consequências das alterações dos parâmetros do grupo carbamila que interagem fortemente com as moléculas de água.

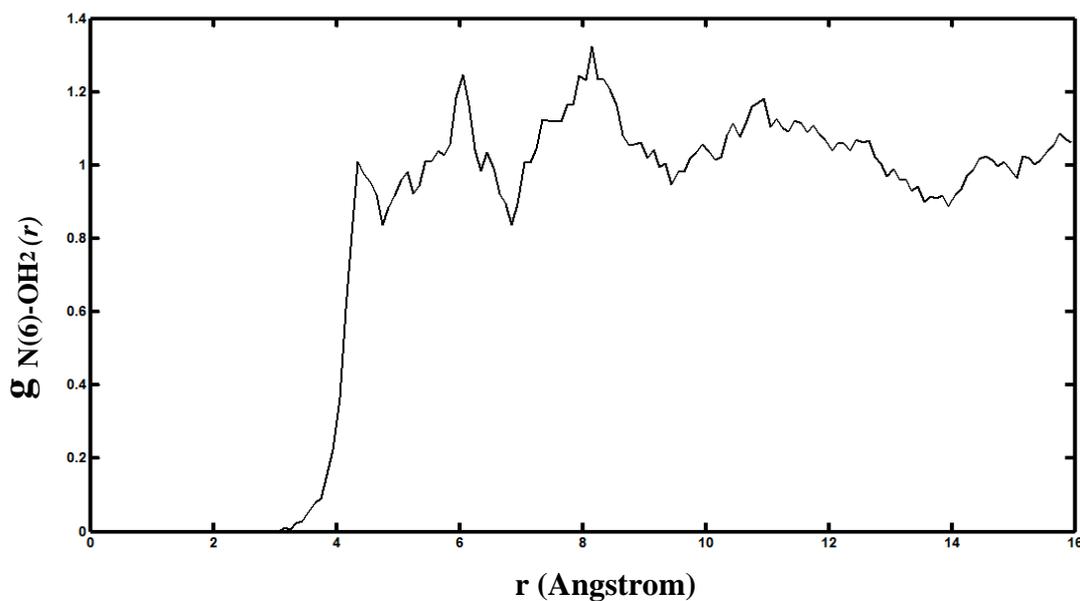


Figura 25 - Função de distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo $N_{(6)}$ da cbz. Observa-se neste gráfico que o átomo $N_{(6)}$ não cria camadas de solvatação em seu entorno.

3.4. Tempo Médio de Residência

Todos os valores do Tempo Médio de Residência (TMR) foram avaliados pelo método direto, isto é, pela contagem dos processos de troca de água entre o exterior da primeira esfera de solvatação e seu interior, usando o programa *gqtea*.

O tempo mais adequado para medir-se o deslocamento de moléculas para que haja troca entre interior e exterior da primeira camada de solvatação é de 0,5 ps que corresponde ao tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio no solvente. Este foi avaliado pelo método direto, a partir da média do número de moléculas de água na camada de hidratação durante a simulação e do número de eventos de troca (movimentação das moléculas de solvente entre o interior e o exterior da primeira esfera de hidratação).

O tempo médio de residência é dado pelo produto do número médio n de moléculas de água em uma dada camada pelo tempo total de simulação t_{sim} que na presente simulação é de 15 ps, dividido pelo número N de eventos de troca contabilizados.

A Figura 26 e a Tabela 7 mostram que, em média, a primeira camada de solvatação do sítio O₍₄₎ contém 3 moléculas de água. Este número é bastante variável durante a simulação, variando de uma a seis moléculas, sendo que na maior parte do tempo de simulação, observa-se de 2 a 4 moléculas de água dentro da primeira camada entorno do sítio O₍₄₎. O tempo médio de residência (TMR) dessas moléculas nesse sítio é de 1,73 ps e a frequência de troca média é de 2,2 moléculas/ps. A baixa frequência de troca das moléculas sugere fortes interações das moléculas de água com o átomo O₍₄₎, como já observado anteriormente. Observação direta revela que uma molécula permaneceu durante todo o tempo de simulação dentro da primeira esfera de solvatação, mostrando que essa molécula faz ligação de hidrogênio permanente com o oxigênio da carbonila.

Tabela 7 - Tempo médio de residência, frequência de trocas e número de moléculas de água nas primeiras esferas de solvatação centradas nos átomos H₍₁₎, H₍₁₎, N₍₃₎ e O₍₄₎ da cbz aquo-solvatada.

Sítio	Tempo Médio de Residência		Média de moléculas de H ₂ O na 1 ^a camada	Frequência de troca	
	fs	ps		moléculas/fs	moléculas/ps
H ₍₁₎	41,19	0,041	0,5	$8,3 \times 10^{-3}$	8,3
H ₍₂₎	169,94	0,170	0,5	$3,0 \times 10^{-3}$	3,0
N ₍₃₎	192,9	0,193	2	$8,6 \times 10^{-3}$	8,6
O ₍₄₎	1730,3	1,73	3	$2,2 \times 10^{-3}$	2,2

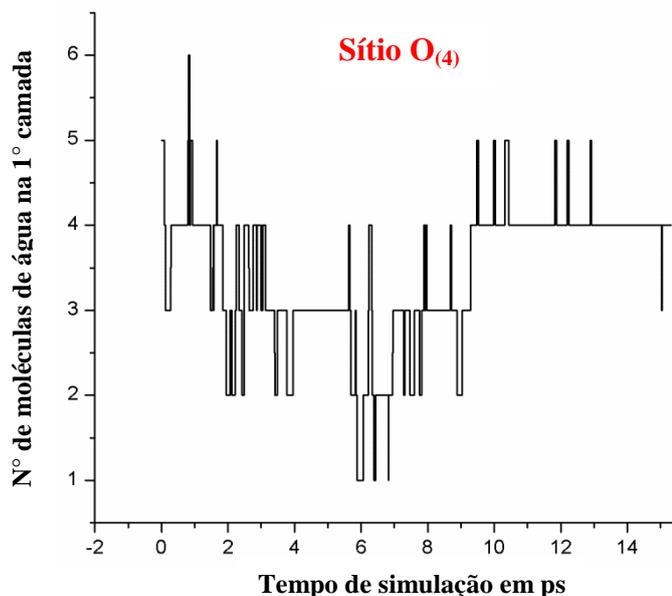


Figura 26 - Gráfico mostrando a variação do número de moléculas de H₂O na primeira camada de solvatação para o sítio O₍₄₎ durante a simulação da DMCP.

A Tabela 7 mostra que a frequência de troca (8,6 moléculas/ps) das moléculas de água na primeira esfera de solvatação entorno do sítio N₍₃₎ é 3,9 vezes maior do que a observada no sítio O₍₄₎. Isto mostra, claramente, que a sustentabilidade das interações entre as moléculas de água e o sítio N₍₃₎ é bem menos estável do que aquela observada para o sítio O₍₄₎. Na Figura 27, pode-se observar que o número de moléculas na primeira esfera de solvatação do sítio N₍₃₎ varia de 0 a 6 moléculas, sendo que na maior parte da simulação o número de moléculas na esfera varia de 2 a 4. Na média geral, observa-se 3 moléculas nessa esfera e a observação direta mostra que nenhuma molécula permaneceu durante todo o tempo de simulação dentro da esfera de solvatação. O tempo médio de residência calculado com o programa gtea é de 0,193 ps, sendo este tempo bastante pequeno para a formação de pontes de hidrogênio sustentável. Contudo, o tempo de interação das moléculas de água com o sítio N₍₃₎ é suficiente para provocar alterações dos parâmetros geométricos envolvendo o átomo N₍₃₎, como já discutido anteriormente.

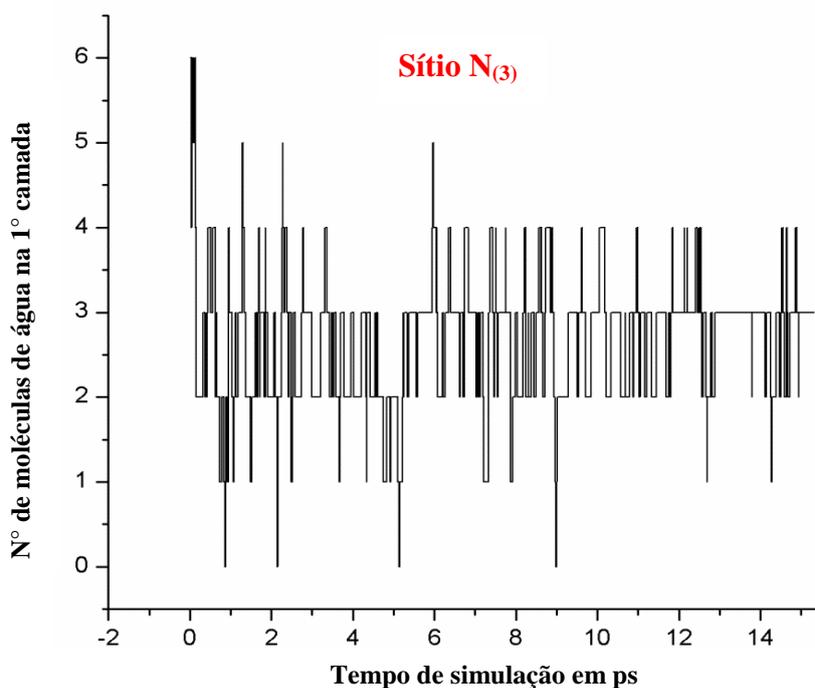


Figura 27 - Gráfico mostrando a variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação para o sítio N₍₃₎. Observa-se que na maior parte do tempo de simulação, essa esfera de solvatação contém de 2 a 4 moléculas de água.

As análises das esferas de solvatações dos sítios H₍₁₎ e H₍₂₎ mostram que as dinâmicas das solvatações destes sítios são bastante distintas. Os dados da Tabela 7 mostram que a frequência de troca do sítio H₍₁₎ é 2,8 vezes maior do que a observada para o sítio H₍₂₎ e o tempo de residência médio das moléculas nessa esfera é 4,25 vezes maior no sítio H₍₂₎ do que no sítio H₍₁₎. Estes resultados mostram que as ligações de hidrogênio no sítio H₍₂₎ com as moléculas de água são muito mais efetivas do que as correspondentes observadas no sítio H₍₁₎. Percebe-se, na Figura 28, que o número de moléculas na primeira camada de solvatação para ambos os sítios varia de 0 a 1, sendo que em média, temos 0,5 moléculas na camada.

A hipótese mais provável para explicar as diferenças das dinâmicas de solvatação dos sítios H₍₁₎ e H₍₂₎ é considerar a interação do sítio H₍₁₎ com o sítio O₍₄₎, ou seja, a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre estes dois átomos. A formação desta ligação de hidrogênio faz com que o sítio H₍₁₎ tenha dificuldade de formar novas ligações de hidrogênio com os oxigênios das moléculas de água dentro da primeira esfera de solvatação, enquanto que o sítio H₍₂₎ está livre para formar ligações de hidrogênio. Nesse sentido, as ligações de hidrogênio do sítio H₍₂₎ são mais efetivas do que as observadas no sítio H₍₂₎. Uma forte evidência desta hipótese é o fato de não observarmos rotações completas entorno da

ligação N₍₃₎-C₍₅₎ tanto na fase isolada quanto na fase solvatada da cbz, isto é, o que se observa são apenas oscilações do ângulo diedral H₍₁₎-N₍₃₎-C₍₅₎-O₍₄₎ entorno de 0°.

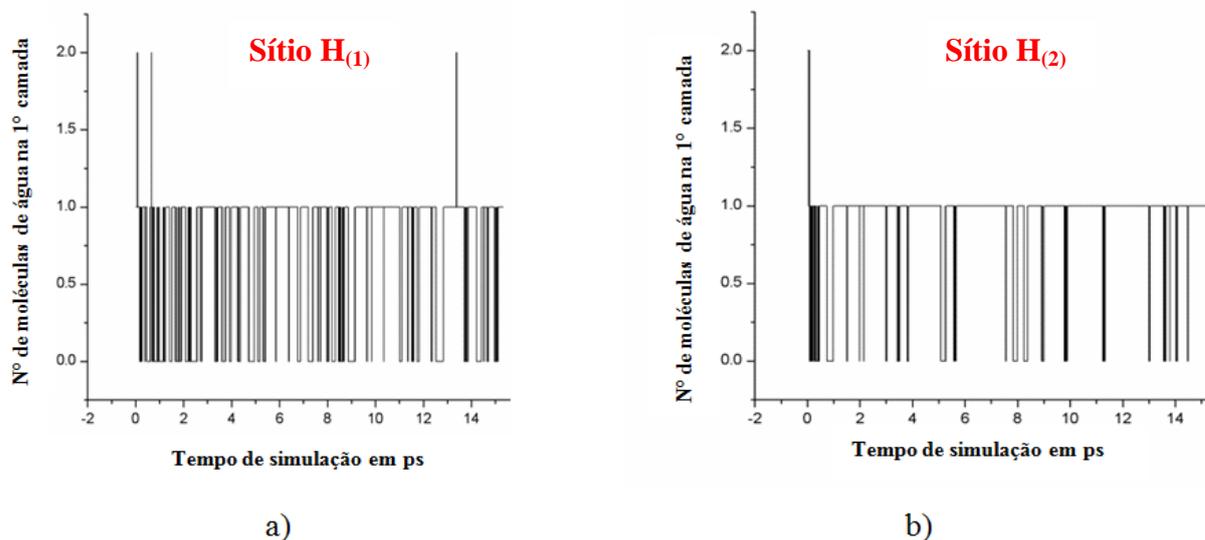


Figura 28 - Gráficos mostrando as variações do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação: a) sítio H₍₁₎, b) sítio H₍₂₎.

3.5 Coeficiente de Difusão

Difusão é o processo no qual as partículas de um soluto espalham-se através de movimentos aleatórios de uma região de mais alta concentração para uma região de menor concentração [88]. A difusão é causada pelo movimento randômico das partículas no fluido. A *lei de Fick* é a lei que descreve o processo de difusão. Esta lei afirma que o fluxo \mathbf{j} de uma espécie que está difundindo é proporcional ao gradiente da concentração desta espécie, ou seja,

$$\mathbf{j} = -D\nabla_{\mathbf{r}}c(\mathbf{r}, t), \quad (3.7)$$

onde a constante de proporcionalidade D é chamada de *coeficiente de difusão* e c é a função que dá a concentração da espécie no ponto \mathbf{r} e tempo t . Quando uma mesma espécie difunde nela mesma, chamamos este processo de *autodifusão*. Para computar o perfil da concentração de um soluto, vamos supor que no instante $t = 0$ todo o soluto se encontra concentrado na origem do sistema de coordenadas. Para calcularmos o perfil da evolução temporal da concentração do soluto, precisamos combinar a *lei de Fick* com a *lei da conservação das massas*, dada por

$$\frac{\partial c(\mathbf{r}, t)}{\partial t} + \nabla_{\mathbf{r}} \cdot \mathbf{j}(\mathbf{r}, t) = 0. \quad (3.8)$$

Usando (3.7) em (3.8), obtemos

$$\frac{\partial c(\mathbf{r}, t)}{\partial t} - D \nabla_{\mathbf{r}}^2 c(\mathbf{r}, t) = 0. \quad (3.9)$$

Para calcular o *coeficiente de difusão* não precisaremos resolver (3.9) para encontrar $c(\mathbf{r}, t)$. É suficiente termos a dependência temporal do *segundo momento* de $c(\mathbf{r}, t)$, ou seja,

$$\langle \mathbf{r}^2(t) \rangle \equiv \int \mathbf{r}^2 c(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r}, \quad (3.10)$$

onde impomos o fato de que

$$\int c(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} = 1. \quad (3.11)$$

Podemos obter uma equação para a evolução temporal de $\langle \mathbf{r}^2(t) \rangle$, multiplicando a Equação 3.9 por \mathbf{r}^2 e integrando sobre todo o espaço, ou seja,

$$\begin{aligned} \mathbf{r}^2 \frac{\partial}{\partial t} c(\mathbf{r}, t) &= \mathbf{r}^2 D \nabla_{\mathbf{r}}^2 c(\mathbf{r}, t), \\ \frac{\partial}{\partial t} \int \mathbf{r}^2 c(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r} &= D \int \mathbf{r}^2 \nabla_{\mathbf{r}}^2 c(\mathbf{r}, t) d\mathbf{r}. \end{aligned} \quad (3.12)$$

Usando (3.10) do lado esquerdo de 3.12 e integrando o lado direito de (3.12) por partes, obtemos

$$\frac{\partial \langle \mathbf{r}^2(t) \rangle}{\partial t} = 2dD, \quad (3.13)$$

$$D = \frac{1}{2d} \frac{\partial \langle \mathbf{r}^2(t) \rangle}{\partial t}, \quad (3.14)$$

onde d representa a dimensionalidade do sistema. A relação (3.14) foi derivada inicialmente por Einstein. Enquanto D é o coeficiente de transporte macroscópico, $\langle \mathbf{r}^2(t) \rangle$ tem uma interpretação microscópica, isto é, $\langle \mathbf{r}^2(t) \rangle$ representa a distância média quadrática sobre a qual a molécula do soluto desloca in um intervalo de tempo t . Isso sugere imediatamente um procedimento para medirmos D em simulação computacional de dinâmica molecular. Para cada partícula i , medimos a distância deslocada no tempo t , $\Delta \mathbf{r}_i(t)$, e construímos um gráfico do deslocamento médio quadrático em função do tempo t :

$$\langle (\Delta \mathbf{r}(t))^2 \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\Delta \mathbf{r}_i(t))^2. \quad (3.15)$$

N representa o número total de partículas do soluto, $\langle (\Delta \mathbf{r}(t))^2 \rangle$ é o deslocamento médio quadrático, $(\Delta \mathbf{r}_i(t))^2$ é o deslocamento quadrático da partícula i . De acordo com a Equação (3.14), para obter o coeficiente de difusão D basta ajustar uma reta, por mínimos quadrados, aos pontos do gráfico, calcular o coeficiente angular da reta e dividir por $2d$, onde $d = 3$ se estivermos trabalhando em três dimensões.

O procedimento para o cálculo do coeficiente de difusão descrito acima se encontra implementado no programa *gtqea* e foi usado no cálculo do coeficiente de difusão usado nesta dissertação. Vale lembrar que o coeficiente de difusão é uma propriedade dinâmica que converge muito lentamente e, conseqüentemente, os 19 ps de simulação usado nesta dissertação não seriam suficientes para um cálculo acurado do coeficiente de fusão. Além disso, a difusividade é uma propriedade essencialmente estatística. Isto significa que para obter uma boa estimativa do coeficiente de difusão é necessário considerar uma grande quantidade de moléculas do soluto. No presente trabalho, usamos apenas uma molécula da carbamazepina, ou seja, consideramos um sistema infinitamente diluído. Nesse sentido, o coeficiente de difusão calculado aqui representa apenas uma estimativa do valor real.

A Figura 29 mostra o gráfico da soma do deslocamento quadrático médio em função do tempo de simulação. Todo o tempo de simulação foi usado no cálculo do coeficiente de difusão, ou seja, os 19 ps. Observa-se, neste gráfico, que as somas quadráticas apresentam uma distribuição linear, o que justifica o uso de todo o tempo de simulação na obtenção do coeficiente de difusão. O valor calculado de $5,49 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$, mostrado na Tabela 8, é bastante discordante dos valores experimentais das referências [90] e [91]. Atribui-se a essa discordância o baixo tempo de simulação, o fato de usarmos uma única molécula da

carbamazepina e o tipo de solvente que foram usados na medida experimental do coeficiente de difusão da cbz. Nos resultados experimentais das referências [90] e [91] foi observado uma discordância no valores do coeficiente de difusão, o fator para essa diferença além do tipo de solvente usado, esta na concentração da solução adotada para esse cálculo. Onde para ACN e DMF esse valor foi de 1 mM e SDS esse valor é de 0,10 mM.

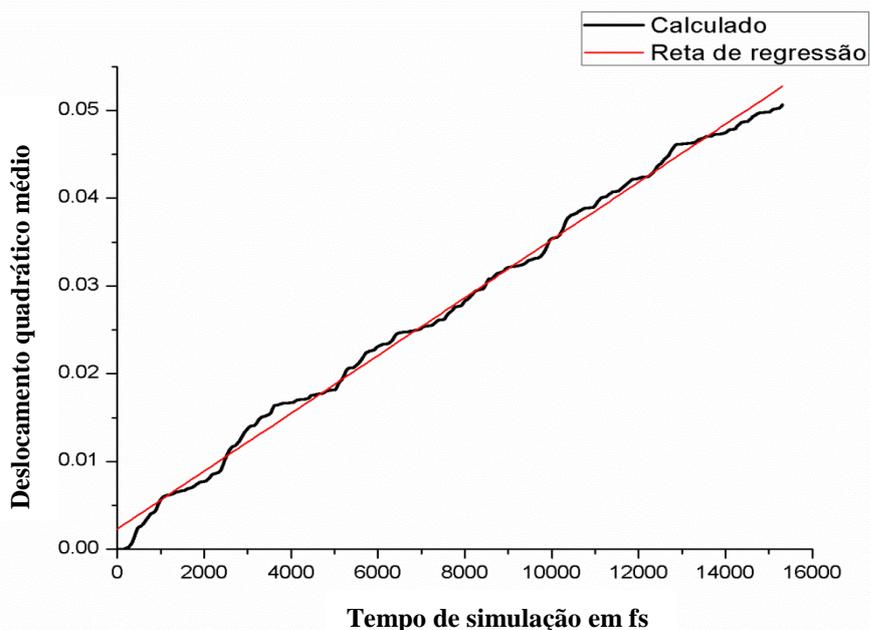


Figura 29 - Gráfico mostrando a soma dos deslocamentos quadráticos médios em função do tempo de simulação. A boa linearidade dos resultados obtidos nos cálculos mostram que podemos usar todo o tempo de simulação no comuto do coeficiente de difusão.

Tabela 8 - Coeficiente de difusão calculado usando a trajetória da DMCP. Para efeito de comparação, foi incluído na tabela outros métodos experimentais com solventes diferentes: ACN (Acetonitrila), DMF (Dimetilformamida) com a concentração de 1 mM e SDS (dodecil sulfato de sódio) com a concentração de 0,10 mM. Todos os valores são dados em cm^2s^{-1} .

DMCP	ACN [90]	DMF [90]	SDS [91]
$5,49 \times 10^{-8}$	$7,29 \times 10^{-6}$	$4,78 \times 10^{-6}$	$8,0 \times 10^{-4}$

CAPÍTULO 4

CONCLUSÕES

Os resultados dos cálculos de dinâmica molecular de Car-Parrinello usando ondas planas e pseudopotenciais de norma não conservada de Vanderbilt mostraram que o solvente aquoso modifica os parâmetros geométricos do grupo carbamil da carbamazepina. Entre as principais alterações observadas devido ao efeito do solvente, destacam-se os aumentos dos comprimentos das ligações C = O, das ligações N – H e da ligação C – NH₂. O aumento destas ligações está relacionado com a formação das ligações de hidrogênio com as moléculas de água do solvente. As fortes interações do oxigênio da carbonila e dos hidrogênios do grupo –NH₂ com as moléculas de água levam a alterações significativas dos ângulos interatômicos e diedrais do grupo carbamil. Observa-se, nos resultados dos cálculos, a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo amida (–NH₂) e o oxigênio da carbonila. Esta ligação de hidrogênio intramolecular faz com que exista uma assimetria na função de distribuição radial das moléculas de águas em relação aos dois hidrogênios do grupo amida. Os parâmetros geométricos dos anéis benzênicos e do anel piridínico não são afetados pelo processo de solvatação aquosa, com exceção dos ângulos interatômico e diedral que envolve o nitrogênio do anel piridínico, em que se observam pequenas alterações destes parâmetros. No entanto, não se verifica a formação de ligação de hidrogênio com o referido nitrogênio. A não alteração dos parâmetros geométricos dos anéis benzênicos e piridínico da carbamazepina evidencia o caráter hidrofóbico dessa região molecular. Os resultados dos cálculos mostram, ainda, que no estudo do mecanismo da atividade biológica da carbamazepina deve-se levar em consideração a forte interação do grupo carbamil com o solvente aquoso, haja vista que a ação da carbamazepina ocorre em um meio contendo moléculas de água.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] GALVÃO, M. G.; Carbamazepina no estado sólido e sua susceptibilidade polimórfica. Universidade Católica de Goiás; Universidade Estadual de Goiás Centro Universitário de Anápolis – (Dissertação de Mestrado em Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica), Goiânia, 2009.
- [2] VILA JATO, J. L. Tecnologia farmacêutica: formas farmacêuticas. Madrid. Editorial Sintesis, v. 1-2, 2001.
- [3] GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta*, v.248, p.1-59, 1995.
- [4] RAO, C. N. R.; SINGH, S.; SENTHILNATHAN, V. P. *Chemical Society Reviews* v. 5, p. 297, 1976.
- [5] SOLOMONS, T. W. G., FRYHLE, C. B. *Química Orgânica*, ed. 8, LTC Ltda., v. 1, p. 128 – 130 e 715, 2005.
- [6] OTI, Y. H. NAKAGAWA, M. KATAOKA, A. KITAO, *Journal Chemical Physics*, B 112(11) p. 3522, 2008.
- [7] LAVECCHIA, A. S. COSCONATI, E. NOVELLINO, E. CALLERI, C. TEMPORINI, G. MASSOLINI, G. CARBONARA, G. FRACCHIOLLA, F. LOIODICE, *Journal of Molecular Graphics and Modelling* , 25 (6) p. 773, 2007.
- [8] ALONSO, H. A. A. BLIZNYUK, J. E. GREASY, *Med. Res. Rev.* 26(5) p. 531, 2006.
- [9] BUHL, M. *Annual Reports on NMR Spectroscopy.*, v.64, p. 77-126, 2008.
- [10] MARX, D; HUTTER, J. *Ab Initio Molecular Dynamics – Basic Theory and Advanced Methods*. Cambridge University Press. 2009.
- [11] MARX, D; SPRIK, M; PARRINELLO, M. *Chemical Physics Letters*. v.273, p. 360-366, 1997.
- [12] CERIANI, C; FOIS, E; GAMBA, A. *Microporous and Mesoporous Materials*. v.57, p. 73-81, 2003.
- [13] WATHELET, V. *et al.* *Chemical Physics Letters*, v.275, p. 506-512, 1997.
- [14] PERARO, M. D. *et al.* *Current Opinion in Structural Biology*. v.17,149-156, 2007.
- [15] CARR, P ; MICHELLE, P. *Chemical Physics Letters*, v.55, p. 2471, 1985.
- [16] BAVIA, M. *et al.* *Molecular Physics*, v.31, p. 479, 1976.
- [17] BIZZARRI, A. R. S.CANNISTRARO, *Journal Chemical Physics*, B v. 106, p. 6617, 2002.

- [18] NAMBA, A. M. V. B. DA SILVA, C. H. T. P. DA SILVA. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. v.33, p.17-18, 2008.
- [19] ROUX, B. T. SIMONSON, *Biophysical Chemistry* v. 78(1-2), p. 1, 1999.
- [20] FERRARA, P. J. APOSTOLAKIS, A. CAFLISCH, *Proteins Struct. Funct. Genet.* v. 46, p. 24, 2002.
- [21] GILSON, M. K. M. E. DAVIS, B. A. LUTY, J. A. MCCAMMON, *The Journal Chemical Physics* v. 97, p. 3591, 1993.
- [22] BAKER, N. A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* v. 15. p. 137, 2005.
- [23] STILL, W. C. A. TEMPCZYK, R. C. HAWLEY, T. HENDRICKSON, *American Chemical Society.* v. 112, p. 6127, 1990.
- [24] BASHFORD, D. D. A. *Chemical Society Reviews* v. 51. p.129, 2000.
- [25] ZOU, X. Y. SUN, I. D. KUNTZ, J. *American Chemical Society* v. 121, p. 8033, 1999.
- [26] LIU, H. Y. X. ZOU, I. D. KUNTZ, *The Journal Chemical Physics B* 108, p. 5453, 2004.
- [27] ANTIPILEPTIC DRUGS. WOODBURY, D.M., PENRY, J.K., PIPPENGER, C.E. (eds.). Second Ed, Raven Press, New York, p. 453 – 547, 1982.
- [28] ANALYTICAL PROFILES OF DRUG SUBSTANCES. ABOUL-ENEIN, H.Y., AL-BADR, A.A. FLOREY, K. (ed.). Academic Press, v. 9, p. 87-103, 1980.
- [29] USP - UNITED PHARMACOPEIAL CONVENTION. *The United States Pharmacopeia*, ed. 30, p.2675, 2007.
- [30] BRYN, S. *et al.* *Pharmaceutical Solids. A Strategic Approach to Regulatory Considerations.* *Pharm. Rev.*, v.12, n.7, p.945-954, 1995.
- [31] GRZESIAK, A.L.; LANG, M.; KIM, K.; *et al.* Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *Journal of the American Pharmacists Association* , v.92, n. 11, p.2260 2271, 2003.
- [32] JENSEN, F. *Introduction to Computational Chemistry.* 2ª Edição, John Wiley & Sons, West Sussex, 2007.
- [33] SOUZA, K. F. *Estudo Teórico do Piroxicam e sua Foto-Reação, no Vácuo e em Presença de Solventes.* Dissertação. Universidade Estadual de Campinas. 2008.
- [34] LEWARS, E. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of molecular and Quantum Mechanics.* Kluwer Academic Pluplishers. New York. 2004.

- [35] OLIVEIRA, H. C. B. Um Procedimento Analítico para o Cálculo das Integrais Bi-eletrônicas em Métodos de Mecânica Quântica Molecular. (Tese de Doutorado), Universidade de Brasília. 2008.
- [36] CRAMER, C. J. Essentials of Computational Chemistry. Wiley, New York. 2002.
- [37] LOPES, J. F. Estudo teórico das interações da cisplatina e análogos em solução. (Tese de Doutorado), Universidade Federal de Minas Gerais. 2009.
- [38] LEVINE, I. N. Quantum Chemistry. 5ª edição, Prentice Hall, New York, 2008.
- [39] SZABO, A.; OSTLUND, N. S. Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory. 1ª Edição (Revisada), Dover Publications, New York, 1996.
- [40] MORGON, N. M.; COUTINHO, K. & Colaboradores Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1ª edição, Editora Livraria da Física, São Paulo, 2000.
- [41] CAMARGO, A. J; Estudo Químico-Quântico *ab initio* e Semi Empírico de Compostos Inorgânicos e orgânicos com possíveis aplicações tecnológicas. São Carlos. Tese (Doutorado) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2001.
- [42] SANVIDO, C. S. Estudo Teórico do Mecanismo de Eliminação Interna de Xantatos Usando o Método Aditivo de Energia através de ONIOM com Pseudopotencial. Dissertação. Universidade Estadual de Campinas, 2006.
- [43] THOMAS, L. H. Published for the Cambridge Philosophical Society , V. 23, p. 542, 1927.
- [44] FERMI, E. Z. Physical. v. 48, p. 73, 1928.
- [45] HOHENBERG, P.; KOHN, W; Physical Review B, v. 136, p. 864, 1964.
- [46] PARR, R. G.; YANG, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. 1ª Edição, Oxford University Press, New York, 1986.
- [47] KOHN, W; SHAM, L. Journals of the American Physical Society, v.140, p. 1133, 1965.
- [48] DUARTE, H. A. Índices de Reatividade Química a partir da Teoria do Funcional da Densidade: Formadorismo e perspectivas. Química Nova. v. 24, No. 4, p. 501 – 508, 2011.
- [49] MORGON, N.H; CUSTÓDIO, R. Química Nova – REVISÃO. v.18, p. 44, 1995.
- [50] HANSSON, T. C. OOSTENBRINK, W. VAN GUNSTEREN, Current Opinion in Structural Biology, V. 12, p. 190, 2002.
- [51] RAPAPORT, D. C., The Art of Molecular Dynamics Simulation. 2 ed.; Cambridge University Press: Cambridge, 2005.

- [52] BURKERT, U. N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, Molecular Mechanics, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, D.C., p. 64-72, 1982.
- [53] HÖLTJE, H.D. W. SIPPL, D. ROGNAN, G. FOLKERS, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*, Wiley-VCH, Darmstadt, 2nd ed, 2003.
- [54] FRENKEL, D.; SMIT, B., *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*. Academic Press: San Diego, 2002.
- [55] HUANG, K. *STATISTICAL MECHANICS*, WILEY JOHN & SONS, New York, 2nd ed, 1990.
- [56] M. P. ALLEN, D. J. TILDESLEY, *Computer simulation of liquids*, Oxford University Press, New York, 1987.
- [57] VERLET, L. Computer "Experiments" on Classical Fluids. II. Equilibrium Correlation Functions. *Physical Review*, v. 165, p. 201–214, 1968.
- [58] SWOPE, W. C.; ANDERSEN, H. C.; BERENS, P. H.; WILSON, K. R., *The Journal Chemical Physics*, v. 76 (1), p. 637-649, 1982.
- [59] BEEMAN, D., *Journal of Computational Physics*, v. 20, p. 130, 1976.
- [60] HOCKNEY, R. W., *Methods Comput. Physical Review Letters*. v.9, p. 136, 1970.
- [61] CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. *Physical Review Letters*, v. 55, p. 2471-2474, 1985.
- [62] TANGNEY, P. On the theory underlying the Car-Parrinello method and the role of the fictitious mass parameter. *The Journal Chemical Physics*, v. 124, p. 044111, 2006.
- [63] JULIEN, C. Local cationic environment in lithium nickel-cobalt oxides used as cathode materials for lithium batteries. *Solid State Ionics*, v. 136, p. 887, 2000.
- [64] HUTTER, J. AND A. CURIONI. Dual-level parallelism for ab initio molecular dynamics: Reaching teraflop performance with the CPMD code, *Parallel Computing*, (31), p. 1-17, 2005.
- [65] PASTORE, G.; SMARGIASSI, E.; BUDA, F. Theory of ab initio molecular-dynamics calculations. *Physical Review A*, v. 44, p. 6334, 1991.
- [66] IHM, J.; ZUNGER, A. e COHEN, M. L. Momentum-space formalism for the total energy of solids. *Journal of Physics C*, v. 12, p. 4409, 1979.
- [67] BLOCHL, P., *Physical Review*, v. 50, p. 17953, 1994.
- [68] AGUIAR, A. S. N. Simulação em dinâmica molecular de Car-Parrinello da interação do íon lítio no solvente dimetilcarbonato. (Dissertação de Mestrado), Universidade Estadual de Goiás - Mestrado em Ciências Moleculares, Anápolis-GO, 2009.

- [69] MARTIN, R. M. *Electronic Structure: basic theory and practical methods*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
- [70] N. ASHCROFT, N. MERMIN. *Solid State Physics*. Thomson Learning. 1976.
- [71] PHILLIPS, J. C. Energy-band interpolation scheme based on a pseudopotential. *Physical Review*, v. 112, p. 685, 1958.
- [72] YIN, M. T. , COHEN, M. L. *Physical Review B.*, v. 25, p.7403, 1982.
- [73] PULAY, P. *Molecular Physics*. v.17,p. 197, 1969.
- [74] PHILLIPS, J. C , KLEINMAN, L. New method for calculating wave functions in crystals and molecules. *Physical Review*, v. 116, p. 287, 1959.
- [75] HERRING, C. A new method for calculating wave functions in crystals. *Physical Review*, v. 57, p.1169, 1940.
- [76] GROTEENDORST; S. BLÜGEL; D. MARX. John Von Neumann Institute for Computing, Jülich, NIC Series. v. 83, p. 3171, 2006.
- [77] BERENDSEN, H. J. C., J. P. M. POSTMA, W. F. VAN GUNSTEREN, A. DI NOLA, J. R. HAAK, *Journal of Chemical Physics*. v.81 p. 3684, 1984.
- [78] NOSÉ, S. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. *Molecular Physics*, vol. 52, pág. 255, 1984.
- [79] HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physics Review A*, vol. 31, p. 1695, 1985.
- [80] NOSÉ, S. An extension of the canonical ensemble molecular dynamics method. *Molecular Physics*, vol. 57, pág. 187, 1986.
- [81] HYPERCUBE™, Inc. HyperChem™ Release 8.06, Copyright by HyperCube™, Inc. 2008
- [82] PASQUARELLO, A. *et. al.* Quantum ESPRESSO 4.1.
- [83] REREER VANDERBILT, D. Optimally smooth norm-conserving pseudopotentials. *Physical Review B*, vol. 32, pág. 8412, 1985.
- [84] SCILAB. SciLab Consortium/INRIA/ENPC/Contributor, Version SciLab 5.0.2, 2008. <http://www.SciLab.org/>.
- [85] HUMPHREY, W.; DALKE, A. e SCHULTEN, K. VMD – Visual Molecular Dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, v. 14, p. 33, 1996.
- [86] M.Lang, J.W.Kampf, A.J.Matzger; *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 91, 1186, 2002.

- [87] AURORA, J. CRUZ-CABEZA, GRAEME M. DAY, W. D. SAM MOTHERWELL AND WILLIAM JONES. Amide Pyramidalization in Carbamazepine: a Flexibility Problem in Crystal Structure Prediction? *Journal of the American Chemical Society*, v. 6, p. 1858-1866, 2006.
- [88] SILVA, L. T. Estudo Teórico de Propriedades Moleculares e Termodinâmicas do Tetrahidrofurano e do Tetrahidropirano (Dissertação de Mestrado), Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2007.
- [89] MAZO, R. M. *Brownian Motion: Fluctuations, Dynamics, and Applications*. Oxford University Press, New York, 2009.
- [90] ATKINS, S., SEVILLA J.M., BLAZQUEZ M., PINEDA T., GONZALEZ - RODRIGUEZ, J. Electrochemical behaviour of carbamazepine in acetonitrile and dimethylformamide using glassy carbon electrodes and microelectrodes. Refereed version published in *Electroanalysis*, No. 24, 2961 – 2966, 2010.
- [91] LI-HONG LIU, CHENG-QIAN DUAN and ZUO-NING GAO. Electrochemical behaviors and electrochemical determination of carbamazepine at ionic liquid modified carbon paste electrode in the presence of sodium dodecyl sulfate. *Journal of the Serbian Chemical Society*. v. 76, p. 1 - 7, 2011.