



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*  
EM CIÊNCIAS MOLECULARES

CHRISTINA VARGAS MIRANDA E CARVALHO

**ESTUDO DA HIDRATAÇÃO DO PARACETAMOL USANDO  
A DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

ANÁPOLIS – GO  
2013

CHRISTINA VARGAS MIRANDA E CARVALHO

**ESTUDO DA HIDRATAÇÃO DO PARACETAMOL USANDO  
A DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares, na área de concentração em Físico-Química.

Orientador: Prof. Dr. Ademir João Camargo

ANÁPOLIS – GO  
2013

# ESTUDO DA HIDRATAÇÃO DO PARACETAMOL USANDO A DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

**CHRISTINA VARGAS MIRANDA E CARVALHO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada por:



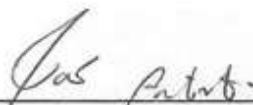
---

Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)

---

Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)



---

Prof. Dr. João Batista Lopes Martins (UnB)

ANÁPOLIS – GO  
SETEMBRO 2013

Aos meus filhos  
João Pedro de Miranda Carvalho e  
Luís Otávio de Miranda Carvalho,

Ao meu esposo  
Wanderbeth Belchior de Carvalho e

Aos meus pais  
João José Chaves de Miranda e  
Francisca Maria Vargas de Miranda,

Dedico este trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus por me dar a vida e permitir que eu conhecesse pessoas tão especiais, e à Santa Terezinha, que sempre se fez companheira e protetora nas muitas viagens à Anápolis e me fez perceber que a fé é o suporte para enfrentar os momentos delicados e difíceis.

Ao *Prof. Ademir João Camargo*, pela orientação, paciência e atenção às minhas dúvidas e questionamentos, e principalmente, por compartilhar seu grande conhecimento. Aos professores, *Solemar Silva Oliveira* e *José Daniel Ribeiro de Campos* pelos ensinamentos e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, *João José Chaves de Miranda* e *Francisca Maria Vargas de Miranda*, que me deram as mãos nos primeiros passos da minha vida para me equilibrar, me ensinaram valores imprescindíveis e permaneceram de mãos dadas comigo até os dias atuais, me apoiando e ajudando a levantar quando a vida me desequilibrava. Deixaram as suas vidas e sua casa para viver a minha vida e cuidar da minha casa e jamais mediram esforços para que eu alcançasse essa conquista.

Aos meus filhos, *João Pedro de Miranda Carvalho* e *Luís Otávio de Miranda Carvalho*, que suportaram minhas cobranças e enjoamentos, e compreenderam minha ausência... vocês me inspiram para que eu melhore como ser humano e seja exemplo a ser seguido.

Às minhas irmãs, *Valéria Vargas Miranda Cardoso* e *Patrícia Vargas Miranda Borges*, ou melhor, *Lelela* e *Titiça*, que mesmo de longe sempre torceram por mim e me apoiaram, e à *Franciele Ribeiro da Costa*, que eu considero como uma irmã, pelas palavras de incentivo e companheirismo.

Aos meus queridos e inesquecíveis professores, *Hélio Telles* e *Efigênia Fausto Matheus*, exemplos de dedicação, trabalho e seriedade... vocês sempre estarão em meu coração e pensamento até que possamos nos encontrar novamente.

Aos colegas de UEG, *Jeane Silveira de Oliveira*, *Lauriane Gomes Santin* e *Flávio Antônio dos Santos* pelos momentos alegres e por tantas ajudas, em especial, *Eduardo Martins Toledo*, que com tanta paciência e sabedoria me ajudou com muitas explicações.

Aos amigos de IF, *Luciane Sperandio Floriano* e *Aline Sueli de Lima Rodrigues* pelas palavras de apoio, em especial, *José Antonio Rodrigues de Souza* e *Débora Astoni Moreira*, pela amizade, ajuda e motivação nos momentos difíceis.

Às pessoas que fazem parte da minha vida e colaboraram de alguma maneira para realização deste.

E por fim, ao meu querido e amado esposo, *Wanderbeth Belchior de Carvalho*, que compartilhou todos os momentos desta conquista, desde os felizes até os mais complicados; que me ouviu e me incentivou quando as forças estavam acabando; que soube me acalantar em tantos choros (e foram muitos!!!); que se desdobrou em esforços com nossos filhos e nossa casa e passou por cima dos seus próprios sentimentos para que eu ficasse calma, bem e feliz; receba o meu mais que especial agradecimento, receba minha admiração!

*“No fim tudo dá certo,  
e se não deu certo é porque ainda não chegou ao fim”.*

Fernando Sabino

# ÍNDICE

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>x</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>xiv</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>xvi</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xviii</b>
<b>CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 2 – DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO</b> .....	<b>6</b>
2.1 Introdução.....	<b>6</b>
2.2 Lagrangeana de Car-Parrinello.....	<b>7</b>
2.3 Equações de Movimento .....	<b>8</b>
2.4 Adiabaticidade do Sistema .....	<b>10</b>
2.5 Controle da Temperatura.....	<b>10</b>
2.6 Ondas Planas .....	<b>11</b>
2.7 Pseudopotenciais .....	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA COMPUTACIONAL</b> .....	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>18</b>
4.1 Introdução.....	<b>18</b>
4.2 Controle da Adiabaticidade dos Subsistemas.....	<b>19</b>
4.3 Parâmetros Geométricos .....	<b>22</b>
4.3.1 Comprimento de Ligação .....	<b>22</b>
4.3.2 Ângulo de Ligação.....	<b>26</b>
4.3.3 Ângulo Diedral.....	<b>31</b>
4.4 Função de Distribuição Radial de Pares.....	<b>32</b>



4.5 Tempo Médio de Residência .....	39
4.6 Análise das Ligações de Hidrogênio.....	44
4.6.1 Sítio H <sub>(12)</sub> .....	45
4.6.2 Sítio H <sub>(17)</sub> .....	46
4.6.3 Sítio O <sub>(1)</sub> .....	49
4.6.4 Sítio O <sub>(11)</sub> .....	51
<b>CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO .....</b>	<b>54</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>56</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação estrutural do paracetamol. ....	4
<b>Figura 2</b> - Caixa cúbica de 15 Å com o PCT solvatado por 108 moléculas de água. ....	15
<b>Figura 3</b> - Oscilação da temperatura do PCT isolado entorno do valor médio (300K). ....	18
<b>Figura 4</b> - Oscilação da temperatura do PCT solvatado entorno do valor médio (300K). ....	19
<b>Figura 5</b> - Variações das energias cinéticas eletrônica e iônica para o PCT isolado, indicando perda da adiabaticidade do sistema. ....	20
<b>Figura 6</b> - Variações das energias cinéticas eletrônica e iônica para o PCT isolado com o acoplamento do termostato Nosé-Hoover nos subsistemas iônico e eletrônico. ....	20
<b>Figura 7</b> - Variações das energias cinéticas eletrônica e iônica para o PCT solvatado. A reta ajustada à energia eletrônica fictícia tem uma inclinação de $3,54 \times 10^{-3}$ , indicando a necessidade das reotimizações da função de onda eletrônica. ....	21
<b>Figura 8</b> - Estrutura do PCT com numeração atômica adotada nos cálculos. ....	22
<b>Figura 9</b> - Variação dos comprimentos de ligação do PCT mais afetadas pelo processo de hidratação, em (a) $O_{(11)} - H_{(12)}$ , (b) $N_{(4)} - C_{(2)}$ , (c) $C_{(2)} - O_{(1)}$ e (d) $N_{(4)} - H_{(17)}$ . ....	24
<b>Figura 10</b> - Variação dos ângulos mais afetados pelo processo de hidratação, em (a) $C_{(7)} - C_{(8)} - O_{(11)}$ , (b) $C_{(9)} - C_{(8)} - O_{(11)}$ , (c) $H_{(17)} - N_{(4)} - C_{(2)}$ e (d) $C_{(5)} - N_{(4)} - C_{(2)}$ . ....	28
<b>Figura 11</b> - Comparação entre valores médios de alguns ângulos diedrais do PCT isolado (em preto) e PCT solvatado (em vermelho). ....	32

**Figura 12** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>(12)</sub> do PCT. Observa-se duas camadas de solvatação: a primeira, muito bem definida, estende-se de 1,10 a 2,27 Å com o máximo da distribuição em 1,65 Å; a segunda estende-se de 2,57 a 4,69 Å com o máximo do pico ocorrendo em 3,61 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada na parte superior do gráfico.....34

**Figura 13** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>(17)</sub> do PCT. Observa-se duas camadas de solvatação: a primeira estende-se de 1,38 a 2,47 Å com o máximo da distribuição em 1,87 Å; a segunda estende-se de 2,57 a 4,37 Å com o máximo do pico ocorrendo em 3,82 Å. A integração da FDRP é mostrada na parte inferior do gráfico.....35

**Figura 14** - Possibilidade de ressonância existente na estrutura do PCT. ....35

**Figura 15** - Mapa do potencial eletrostático do PCT. As regiões vermelhas indicam presença de cargas negativas e as regiões em azul representam cargas positivas. ....36

**Figura 16** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N<sub>(4)</sub> do PCT. O primeiro pico estende-se de 2,26 a 4,20 Å com o máximo da distribuição em 3,82 Å. O segundo pico apresenta intensidade muito baixa para ser considerado significativo. A integração da FDRP é mostrada na parte inferior do gráfico. ....37

**Figura 17** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>(1)</sub> do PCT. O primeiro pico, muito bem definido, estende-se de 1,33 a 2,43 Å com o máximo da distribuição em 1,71 Å. O segundo pico apresenta intensidade muito baixa para ser considerado significativo. A integração da FDRP é mostrada na parte superior do gráfico.....38

**Figura 18** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $O_{(11)}$  do PCT. Observa-se duas camadas de solvatação: a primeira estende-se de 1,33 a 2,51 Å com o máximo da distribuição em 1,87 Å; a segunda estende-se de 2,63 a 3,55 Å com o máximo do pico ocorrendo em 3,23 Å. A integração da FDRP é mostrada na parte inferior do gráfico.....39

**Figura 19** - Variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação no sítio  $H_{(12)}$  do PCT, de  $r_{\min}$  1,10 Å e  $r_{\max}$  2,27 Å. ....41

**Figura 20** - Variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação no sítio  $H_{(17)}$  do PCT, de  $r_{\min}$  1,38 Å e  $r_{\max}$  2,47 Å.....42

**Figura 21** - Variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação no sítio  $O_{(1)}$  do PCT, de  $r_{\min}$  1,33 Å e  $r_{\max}$  2,43 Å.....43

**Figura 22** - Variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação no sítio  $O_{(11)}$  do PCT, de  $r_{\min}$  1,33 Å e  $r_{\max}$  2,51 Å. ....44

**Figura 23** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(12)}$  do PCT e o átomo  $O_{(24)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(24)}$ (água); (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(12)}$  do PCT e o átomo  $O_{(57)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(57)}$ (água). ....46

**Figura 24** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e o átomo  $O_{(8)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(8)}$ (água); (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e o átomo  $O_{(16)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(16)}$ (água); (e) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e o átomo  $O_{(27)}$  da água; (f) Função de distribuição do ângulo  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(27)}$ (água). ....48

**Figura 25** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e o átomo  $H_{(176)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(176)}$ (água); (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e o átomo  $H_{(241)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(241)}$ (água). ....50

**Figura 26** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e o átomo  $H_{(242)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(242)}(\text{água})$ ; (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e o átomo  $H_{(310)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(310)}(\text{água})$ . .....51

**Figura 27** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(11)}$  do PCT e o átomo  $H_{(129)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(129)}(\text{água})$ ; (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(11)}$  do PCT e o átomo  $H_{(150)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(150)}(\text{água})$ ; (e) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(11)}$  do PCT e o átomo  $H_{(168)}$  da água; (f) Função de distribuição do ângulo  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(168)}(\text{água})$ . .....53

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Parâmetros usados na simulação dos sistemas PCT isolado e solvatado .....	16
<b>Tabela 2</b> - Valores médios dos comprimentos de ligação do PCT isolado e solvatado, com os respectivos desvios padrão. A diferença, em valor absoluto, refere-se à comparação PCT isolado – PCT solvatado .....	23
<b>Tabela 3</b> - Valores médios dos comprimentos de ligação do PCT isolado com os respectivos desvios padrão. Os valores experimentais cristalográficos são tomados da literatura (BOLDYREVA et al., 2000). A diferença, em valor absoluto, refere-se à comparação PCT isolado – PCT cristalográfico .....	26
<b>Tabela 4</b> - Valores médios dos ângulos interatômicos do PCT isolado e solvatado, com seus respectivos desvios padrão. A diferença, em valor absoluto, refere-se à comparação PCT isolado – PCT solvatado.....	27
<b>Tabela 5</b> - Valores médios dos ângulos interatômicos do PCT isolado com seus respectivos desvios padrão. Os valores experimentais cristalográficos são tomados da literatura (BOLDYREVA et al., 2000). A diferença, em valor absoluto, refere-se à comparação PCT isolado – PCT cristalográfico .....	30
<b>Tabela 6</b> - Valores médios de alguns ângulos diedrais do PCT isolado e solvatado, com seus respectivos desvios padrão.....	31
<b>Tabela 7</b> - Valores de $r_{\min}$ e $r_{\max}$ para os sítios $H_{(12)}$ , $H_{(17)}$ , $O_{(1)}$ e $O_{(11)}$ da primeira camada de hidratação do PCT .....	40
<b>Tabela 8</b> - Tempo médio de residência, frequência de troca e número de coordenação para os sítios $H_{(12)}$ , $H_{(17)}$ , $O_{(1)}$ e $O_{(11)}$ da primeira camada de hidratação do PCT .....	40

**Tabela 9** - Valores médios das distâncias entre o átomo H<sub>(12)</sub> do PCT e os átomos O<sub>(24)</sub> e O<sub>(57)</sub> de diferentes moléculas de água, e dos ângulos O<sub>(1)</sub> – H<sub>(12)</sub>...O<sub>(24)</sub>(água) e O<sub>(1)</sub> – H<sub>(12)</sub>...O<sub>(57)</sub>(água), com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°) .....45

**Tabela 10** - Valores médios das distâncias entre o átomo H<sub>(17)</sub> do PCT e os átomos O<sub>(8)</sub>, O<sub>(16)</sub> e O<sub>(27)</sub> de diferentes moléculas de água, e dos ângulos N<sub>(4)</sub> – H<sub>(17)</sub>...O<sub>(8)</sub>(água), N<sub>(4)</sub> – H<sub>(17)</sub>...O<sub>(16)</sub>(água) e N<sub>(4)</sub> – H<sub>(17)</sub>...O<sub>(27)</sub>(água), com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°) .....47

**Tabela 11** - Valores médios das distâncias entre o átomo O<sub>(1)</sub> do PCT e os átomos H<sub>(176)</sub>, H<sub>(241)</sub>, H<sub>(242)</sub> e H<sub>(310)</sub> de diferentes moléculas de água, e os ângulos C<sub>(2)</sub> – O<sub>(1)</sub>...H<sub>(176)</sub>(água), C<sub>(2)</sub> – O<sub>(1)</sub>...H<sub>(241)</sub>(água), C<sub>(2)</sub> – O<sub>(1)</sub>...H<sub>(242)</sub>(água) e C<sub>(2)</sub> – O<sub>(1)</sub>...H<sub>(310)</sub>(água), com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms ( Å) e os ângulos em graus(°) .....49

**Tabela 12** - Valores médios das distâncias entre o átomo O<sub>(11)</sub> do PCT e os átomos H<sub>(129)</sub>, H<sub>(150)</sub> e H<sub>(168)</sub> de diferentes moléculas de água, e os ângulos H<sub>(12)</sub> – O<sub>(11)</sub>...H<sub>(129)</sub>(água), H<sub>(12)</sub> – O<sub>(11)</sub>...H<sub>(150)</sub>(água) e H<sub>(12)</sub> – O<sub>(11)</sub>...H<sub>(168)</sub>(água), com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms ( Å) e os ângulos em graus(°) .....52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AAS** – ácido acetilsalicílico

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**CP** – Car-Parrinello

**DFT** – *Density Functional Theory*

**DM** – Dinâmica Molecular

**DMAI** – Dinâmica Molecular *Ab Initio*

**DMBO** – Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer

**DMC** – Dinâmica Molecular Clássica

**DMCP** – Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

**DME** – Dinâmica Molecular de Ehrenfest

**ESDT** – Equação de Schrödinger Dependente do Tempo

**FDRP** – Função de Distribuição Radial de Pares

**IUPAC** – *International Union of Pure and Applied Chemistry*

**KS** – Kohn-Sham

**LCP** – Lagrangeana de Car-Parrinello

**PBE** – Funcional de troca e correlação de PBE: *Perdew, Burke e Ernzerhof*

**PCT** – Paracetamol

**QE** – *Quantum Espresso*

**QTEA** – Química Teórica e Estrutural de Anápolis

**TMR** – Tempo Médio de Residência

**VMD** – *Visual Molecular Dynamics*



## RESUMO

O paracetamol (ou acetaminofeno) é um dos medicamentos mais populares e amplamente usado como analgésico e antipirético em adultos e crianças. Visto que o mecanismo de ação do paracetamol não é completamente compreendido até os dias atuais, e que muitos aspectos da estrutura química e biológica dos fármacos podem ser explicados pela interação soluto-solvente, esta dissertação têm como objetivo estudar o efeito de hidratação nos parâmetros geométricos e eletrônicos do paracetamol e, conseqüentemente, contribuir para a compreensão dos mecanismos moleculares relacionados com a atividade química e biológica deste fármaco. Para isso, estudou-se as interações do paracetamol com moléculas de água usando o método de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello com conjunto de funções de base de ondas planas com energia de corte de 25 Ry e 200 Ry para a expansão da densidade de cargas. Os cálculos foram realizados utilizando pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt, massa fictícia da função de onda de 450 u.a. e funcional de troca e correlação PBE. As equações de movimento foram integradas utilizando o algoritmo de Verlet com um passo de integração de 5 atu (0,121 fs), sendo as informações coletadas a cada 10 passos (1,21 fs). Dois sistemas foram construídos: um contendo paracetamol isolado e o outro contendo paracetamol e 108 moléculas de água, ambos dispostos em caixas cúbicas de 16 Å e 15 Å, respectivamente. As trajetórias foram simuladas por 37 ps para o sistema isolado e 41 ps para o sistema solvatado. A temperatura das trajetórias foram controladas em 300K usando o termostato de Nosé-Hoover com frequência de 50 THz. Os resultados mostram que a hidratação modifica os parâmetros geométricos do paracetamol indicando que este fármaco interage muito com a água nos seus grupos hidrofílicos. Já o grupo  $-CH_3$  e o anel benzênico não são afetados de forma significativa pela solução aquosa, mostrando assim, sua natureza hidrofóbica. Este estudo revela que o paracetamol estabelece várias ligações de hidrogênio com as moléculas água que afetam seus parâmetros geométricos e eletrônicos, e levando-se em consideração que a ação dos fármacos ocorre em meio aquoso, a partir deste trabalho poderá ser elucidada a influência da interação paracetamol-água na atividade química e biológica deste fármaco.

**Palavras chave:** Car-Parrinello, paracetamol, solvatação aquosa.

## ABSTRACT

The paracetamol (or acetaminophen) is a drug very popular and largely used as analgesic and antipyretic for both adults and children. Since the mechanism of action of paracetamol is not completely understood, and that many aspects of chemical and biological structure of a drug can be explained by solute-solvent interaction, this dissertation aims to study the hydration effect on geometric and electronic parameters of paracetamol and, therefore, contributing in the understanding of the molecular mechanisms related to the chemical and biological activity of this medication. The interactions of paracetamol with water molecules was carried out using Car-Parrinello molecular dynamics method with plane waves as basis set functions with an energy cutoff of 25 Ry and 200 Ry cutoff was used for the expansion of the charge density. All the calculations were carried out using the ultrasoft pseudopotentials of Vanderbilt, wavefunction fictitious mass was set to be 450 a.u., and the exchange-correlation functional used was the PBE. The equations of motion were integrated using the Verlet algorithm with a time step of 5 au (0,121 fs), and the trajectory sampling were taken at every 10 steps (1,21 fs). Two trajectories were built: one containing isolate paracetamol and the other containing paracetamol and 108 water molecules, both placed in cubic box 16 Å and 15 Å, respectively. The trajectories were simulated for 37 ps for the isolated system and 41 ps for the solvated. The trajectory temperatures were controlled at 300K by the Nosé-Hoover thermostat with a frequency of 50 THz. The results showed that hydration changes the geometric parameters of paracetamol showing that it interacts extensively with water in their hydrophilic groups. The group -CH<sub>3</sub> and the benzene ring are not significantly affected by the aqueous solution, showing their hydrophobic nature. This study showed that paracetamol makes several hydrogen bonds with water molecules that affect its geometrical and electronic parameters and, in addition, considering that the drugs biochemical activity occurs, essentially, in aqueous medium, this study can help us to understand influence of the interaction paracetamol-water chemistry and biological activity of the drug.

**Keywords:** Car-Parrinello, paracetamol, aqueous solvation

# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

A dor é um mecanismo protetor para o organismo, ela ocorre sempre que qualquer tecido está sendo lesado e faz com que o indivíduo reaja para retirar o estímulo doloroso. Mesmo atividades simples, tal como permanecer assentado por um longo período, pode determinar destruição tecidual devido à falta de fluxo sanguíneo para a pele no ponto onde ela é comprimida pelo peso do corpo (BISSON, 1991).

A utilização de analgésicos naturais para alívio de dores remonta aos primórdios da história escrita (cerca de 3000 a.C.) e para esta finalidade recorria-se ao uso de plantas (HANS HAAS, 1983). Na medicina em 1850, as duas maiores áreas da terapêutica eram o alívio da dor e o combate à inflamação e à febre. O primeiro era principalmente alcançado pela administração de opiáceos, principalmente ingestão de álcool, os quais produziam euforia e insensibilidade (analgesia); o combate à inflamação e à febre dependia do uso de pós, extratos ou infusões da casca de cinchona ou da casca do salgueiro (BISSON, 1991), de onde eram extraídos, respectivamente, a quinina e os salicilatos.

Posteriormente, o rápido avanço dos conhecimentos fitoquímicos levou à descoberta e ao desenvolvimento dos analgésicos (HANS HAAS, 1983). O paracetamol foi sintetizado em 1878 por Morse e introduzido na medicina como analgésico e antipirético por Von Mering em 1887 (BERTOLINI et al., 2006), outras fontes citam 1893 (BOSCH et al., 2006; CERVINI e CAVALHEIRO, 2008; FISCHER e GANELLIN, 2010; GOODMAN e GILMAN, 2006). No entanto, só foi “redescoberto” em 1949 com os estudos de Brodie e Axelrod que constataram que o paracetamol era o principal metabólito ativo tanto da fenacetina como da acetanilida (BERTOLINI et al., 2006; FISCHER e GANELLIN, 2010; GOODMAN e GILMAN, 2006; KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1988).

A acetanilida foi sintetizada em 1886 e a fenacetina em 1887, ambos fármacos derivados do p-aminofenol e com ação analgésica-antipirética (GOODMAN e GILMAN, 2006). Nessa época acreditava-se que todos os compostos fenólicos

eram tóxicos. Entretanto, a fenacetina se tornou um analgésico e antipirético muito eficaz, sendo menos tóxico que a acetanilida (FISCHER e GANELLIN, 2010). Já o paracetamol foi rapidamente descartado em favor da fenacetina (BERTOLINI et al., 2006), pois acreditava-se que ele provocava os mesmos efeitos colaterais do p-aminofenol, e seu uso médico, apesar de produzir ação analgésica e antipirética, não era recomendado. Isto sugeria que Von Mering não estava usando uma forma muito pura do paracetamol (BISSON, 1991). Contudo, ao contrário destas duas drogas, o paracetamol não apresentava como efeito tóxico a formação de metemoglobina (hemoglobina incapaz de se ligar ao oxigênio) (KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1988). Preocupações infundadas com relação à segurança do paracetamol atrasou sua ampla aceitação até 1970. A partir de então, o paracetamol se tornou uma das drogas mais populares e amplamente utilizado no mundo para o tratamento da dor e febre, em adultos e crianças (BERTOLINI et al., 2006).

O paracetamol (PCT), também conhecido como acetaminofeno, tem atividades analgésicas e antipiréticas, é usado no tratamento sintomático da dor e da febre. A origem das palavras acetaminofeno e paracetamol deriva da nomenclatura usada em química orgânica **N-acetil-para-aminofenol** e **para-acetil-aminofenol** (FRANÇA, 2011). Desde 1993, a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) recomenda para esse composto a nomenclatura N-(4-hidroxifenil)etanamida.

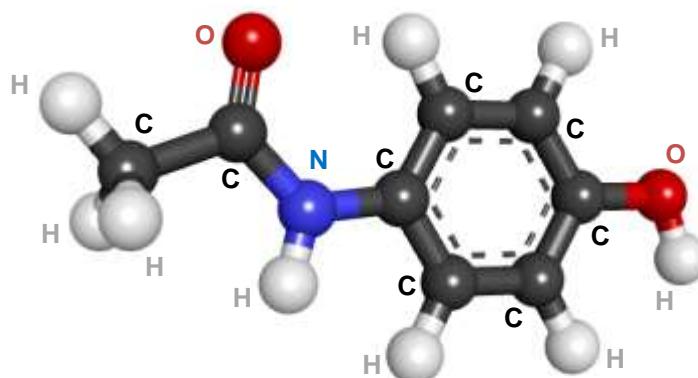
O paracetamol é o princípio ativo do Tylenol®, sendo este o quinto medicamento do Brasil mais vendido em unidade, perdendo apenas para o Cataflam®, a Neosaldina®, a Novalgina® e o Hipoglós®, respectivamente, sendo o terceiro mais vendido em valores, perdendo apenas para o Viagra® e o Cataflam® (FRANÇA, 2011). Atualmente, o paracetamol está disponível no mercado sob diversas apresentações: xaropes, gotas, comprimidos, cápsulas e injetáveis. É utilizado como ingrediente ativo para uma série de medicamentos, sob diferentes formas de dosagens, sozinho ou associado.

O paracetamol é o substituto mais indicado do ácido acetilsalicílico (AAS) (ABDULLAHU et al., 2012), principalmente quando o paciente encontra-se em situações nas quais é contra-indicada a administração deste medicamento, tais como: pessoas alérgicas à substância, indivíduos que sofram de úlceras pépticas ou

gastrite, crianças em estado febris e indivíduos com suspeita de dengue. O paracetamol é indicado tanto para o controle da dor, quanto para baixar a temperatura corpórea em casos de febre, mas não apresenta atividade anti-inflamatória, como o AAS. De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o paracetamol reduz a febre atuando no centro regulador da temperatura no Sistema Nervoso Central e diminui a sensibilidade para a dor, não pertencendo aos grupos de opiáceos e salicilatos. O seu baixo preço e a sua grande facilidade de aquisição pelos pacientes favorecem a automedicação e têm provocado o aparecimento de alguns casos de sobredosagem.

Quando utilizado nas doses terapêuticas proporciona um excelente perfil de segurança, sem os efeitos colaterais no trato gastrointestinal apresentado pelo AAS (LIMBERGER, 2011). Quando administrado em doses acima das recomendadas pode causar sérias lesões ao fígado e insuficiência renal devido ao seu alto poder hepatotóxico (RAMOS, 2013). A redução da hepatotoxicidade deste fármaco é conseguida com a introdução de um grupamento metila na posição meta (1,3) em relação ao grupo hidroxila, o que ocasiona também a redução na ação analgésica (SANTOS, 2003).

O paracetamol é um composto orgânico constituído por um anel benzênico substituído na posição para (1,4) por um grupo hidroxila e um átomo de nitrogênio do grupo amida (WU et al., 2012). Sua densidade é  $1,293 \text{ g.mL}^{-1}$  e seu pKa a  $25^\circ\text{C}$  é 9,38 (VILLAESCUSA et al., 2011). Em solução, permanece estável entre pH 4 e 7, a  $25^\circ\text{C}$  (O'NEIL, 2006). Pode ser obtido por acetilação do p-aminofenol com ácido acético glacial e anidrido acético (ANICETO e FATIBELLO-FILHO, 2002). Sua faixa de fusão é  $168^\circ\text{C}$  a  $172^\circ\text{C}$ . Apresenta-se como um pó cristalino branco, inodoro e com leve sabor amargo. Quanto à solubilidade, é ligeiramente solúvel em água à temperatura ambiente, solúvel em água fervente e também em solução de hidróxido de sódio 1 M, facilmente solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico. Apresenta fórmula química  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$  e sua massa molar é  $151,16 \text{ g.mol}^{-1}$  (BRASIL, 2010). Sua estrutura está representada na Figura 1



**Figura 1** - Representação estrutural do paracetamol.

Devido à sua ampla utilização na prática clínica, a determinação de paracetamol em formulações de medicamentos é de grande importância, uma vez que a sobredosagem deste composto pode provocar lesões hepáticas e outros efeitos tóxicos (ABDULLAHU et al., 2012). Novos estudos têm apresentado diferentes técnicas para determinação de PCT em produtos farmacêuticos, como, aplicação de nanotubos de carbono para detecção e absorção de PCT (OLIVÉ-MONLLAU et al., 2013; TERZYK et al., 2012), determinação voltamétrica de PCT com nanotubos modificados (GHADIMI et al., 2013; KHASKHELI et al., 2013; SHAHMIRI et al., 2013), determinação de PCT baseado em sensores eletroquímicos (DALMASSO et al., 2012; LIMA et al., 2013; SHIROMA et al., 2012; YE et al., 2012).

Diversas pesquisas em todo o mundo demonstraram a presença de compostos farmacêuticos em vias aquáticas, em particular, paracetamol (QUESADA-PEÑATE et al., 2012). Este tipo de contaminação ambiental pode ser proveniente de diferentes fontes como atividades industrial, agrícola e humana (RUIZ et al., 2010). O paracetamol facilmente se acumula no ambiente aquático devido à sua solubilidade e hidrofiliçidade, por isso, tem sido detectado em águas superficiais, residuárias e potáveis no mundo inteiro (WU et al., 2012). Como a água é um recurso essencial à vida em todos os ecossistemas, estudos recentes têm relatado métodos eficazes para remoção de PCT em água com carbono ativado (MESTRE et al., 2011; RUIZ et al., 2010), determinação de PCT em água de rio

(SANTOS et al., 2013), degradação do PCT por oxidação catalítica (MOCTEZUMA et al., 2012; QUESADA-PEÑATE et al., 2012; VALDEZ et al., 2012), por microorganismos (WU et al., 2012) e por foto-Fenton (TROVÓ et al., 2012).

Embora existam estudos teóricos relacionados ao paracetamol, como dinâmica molecular de dissolução do cristal: simulação do acetaminofeno em água (GAO e OLSEN, 2013), simulação de dinâmica molecular em mecanismo de adsorção de compostos orgânicos a partir de carbono microporoso (TERZYK et al., 2011), influência das ligações de hidrogênio N–H...O e O–H...O do  $^{17}\text{O}$ ,  $^{15}\text{N}$  e  $^{13}\text{C}$  do acetaminofeno cristalino na blindagem de tensores químicos: um estudo da teoria do funcional da densidade (ESRAFILI et al., 2007), estudo teórico do  $^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{N}$  e  $^2\text{H}$  de tensores de acoplamento na estrutura cristalina do acetaminofeno (BEHZADI et al., 2007), simulação de dinâmica molecular de moléculas de paracetamol em torno do glicogênio (LIM et al., 2005), entre outros, é importante entender a interação desse fármaco com a água, visto que todos os medicamentos, independentemente dos meios nos quais são administrados, devem ser pelo menos ligeiramente solúvel em água, para que possam ter uma eficácia terapêutica (HERAZO, 2012), e que o corpo humano é composto de 60% a 75% de água, podendo esse percentual variar em função da idade, do sexo e da quantidade de tecido adiposo que a pessoa possui (MIRANDA, 2004).

Na verdade, o mecanismo de ação do PCT não é completamente compreendido até os dias atuais (WU et al., 2012). Dessa forma, o objetivo dessa dissertação é estudar as interações do paracetamol com a água usando a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello, visando contribuir para elucidação da influência destas interações na atividade química e biológica deste fármaco.

## CAPÍTULO 2

### DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

#### 2.1 Introdução

A Dinâmica Molecular (DM) é uma das principais ferramentas no estudo teórico de sistemas moleculares. Este método computacional utiliza a simulação para o estudo do comportamento de um sistema de partículas em função do tempo. De modo geral, as simulações de DM são capazes de fornecer informações detalhadas sobre a estrutura molecular, mudanças conformacionais, propriedades eletrônicas, dinâmica e termodinâmica do sistema.

As primeiras simulações de DM foram realizadas por Alder e Wainwright em 1957 (ALDER e WAINWRIGTH, 1957) com o propósito de estudar interação de esferas rígidas. Mais tarde, em 1964, Rahman (RAHMAN, 1964) realizou a primeira simulação utilizando um potencial realista para argônio líquido. A partir daí, outros estudos receberam destaque por proporcionarem importantes contribuições sobre os sistemas estudados. Contudo, as simulações até então realizadas, eram capazes de descrever o comportamento nuclear do sistema, mas não o eletrônico. Estes métodos de simulação se basearam na mecânica clássica e, por isso, ficaram conhecidos como Dinâmica Molecular Clássica (DMC).

A combinação do método de DMC com o cálculo da estrutura eletrônica resulta na Dinâmica Molecular *Ab Initio* (DMAI) (MARX e HUTTER, 2009), que consiste em calcular as forças internucleares do sistema a partir do cálculo da estrutura eletrônica (AGUIAR et al., 2011). Os três métodos de DMAI mais conhecidos são: Dinâmica Molecular de Ehrenfest (DME), Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO) e Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP).

A DME se baseia na resolução das equações de movimento de Newton para o núcleo, simultaneamente à equação de Schrödinger dependente do tempo (ESDT) para os elétrons. A função de onda é minimizada inicialmente e depois, sem perturbação externa, é propagada dinamicamente, mantendo-se no estado fundamental, porém possui um passo de integração bastante pequeno. A DMBO



baseia-se na resolução da equação de Schrödinger estacionária para os elétrons, possui a vantagem de usar um passo de integração grande e a desvantagem de minimizar a função de onda a cada novo passo, o que provoca um aumento do custo computacional. Já a DMCP, uniu o que há de melhor entre a DME e a DMBO, ou seja, minimiza a função de onda uma única vez, mantendo-a no estado fundamental durante a propagação dos núcleos, e permite que o passo de integração das equações de movimento seja relativamente grande, por um período bastante longo de simulação (MARX e HUTTER, 2009). A DMCP foi proposta 1985 pelos pesquisadores italianos Roberto Car e Michele Parrinello (CAR e PARRINELLO, 1985) e por isso, recebeu o nome de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello.

## 2.2 Lagrangeana de Car-Parrinello

A DMCP é um método *ab initio* capaz de calcular propriedades eletrônicas de sistemas grandes e desordenados no estado fundamental, em nível de cálculo de estrutura eletrônica. Nesta dinâmica, qualquer que seja o movimento do núcleo, os elétrons devem permanecer na superfície de Born-Oppenheimer e realizar somente pequenas oscilações em torno do estado fundamental, assim, os núcleos são tratados classicamente e os elétrons quanticamente através da aproximação de Born-Oppenheimer (HANDY et al., 1986; MARX e HUTTER, 2009; STEINFELD, 1985; TULLY, 1976), que separa as coordenadas nuclear e eletrônica do sistema (CAR e PARRINELLO, 1985). A conexão deste tratamento é obtida a partir da formulação de uma Lagrangeana que recebe o nome de Lagrangeana de Car-Parrinello (LCP). A LCP, utilizando o formalismo do funcional energia de Kohn-Sham (KS) e as restrições de ortonormalidade, pode ser escrita como

$$\mathcal{L}_{CP} = \mu \sum_{i=1}^n \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 - E_{KS} [\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] + \sum_{i,j} \Lambda_{ij} (\langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_j(\mathbf{r}) \rangle - \delta_{ij}). \quad (2.1)$$

A Equação (2.1) apresenta dois termos de energia cinética, um termo de energia total e uma restrição de ortonormalidade. O primeiro termo representa a energia cinética eletrônica, onde  $\mu$  é um parâmetro de inércia chamado de massa

fictícia ou parâmetro de adiabaticidade, sua função será apresentada na seção 2.4. O segundo termo descreve a energia cinética dos núcleos, ou do subsistema iônico, onde  $M_I$  é a massa atômica real e  $\dot{R}_I$  é a coordenada para velocidade iônica. O terceiro termo é o funcional da energia de Kohn-Sham, obtido a partir da Teoria do Funcional da Densidade (DFT – *Density Functional Theory*) (DUARTE e ROCHA, 2007; HOHENBERG e KOHN, 1964; KOHN e SHAM, 1965; MORGON e CUSTODIO, 1995; PARR e YANG, 1989) que substitui a energia potencial na formulação convencional da LCP. E, o quarto e último termo, representa a restrição de ortonormalidade para as funções de onda, impostas pelos multiplicadores de Lagrange,  $\Lambda_{ij}$  (MARX e HUTTER, 2009).

### 2.3 Equações de Movimento

As equações de movimento são obtidas a partir das equações de Euler-Lagrange

$$\frac{\partial L_{CP}}{\partial R_I} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L_{CP}}{\partial \dot{R}_I} \right) \quad (2.2)$$

e

$$\frac{\partial L_{CP}}{\partial \psi_i^*} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L_{CP}}{\partial \dot{\psi}_i^*} \right) \quad (2.3)$$

do mesmo modo que são obtidas em mecânica clássica, porém neste caso, para as posições nucleares e orbitais. Substituindo a LCP, Equação (2.1), nas equações (2.2) e (2.3), chega-se às equações de movimento de Car-Parrinello (CP)

$$M_I \ddot{R}_I(t) = - \frac{\partial E_{ks}[\{\psi_i\}, \{R_I\}]}{\partial R_I} \quad (2.4)$$

e

$$\mu_i \ddot{\psi}_i(t) = - \frac{\delta E_{ks}[\{\psi_i\}, \{R_I\}]}{\delta \psi_i^*(t)} + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j. \quad (2.5)$$

A quantidade  $\delta E_{ks}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]/\delta\psi_i^*(t)$  pode ser escrita conforme as ideias trazidas pela DFT, como

$$\frac{\delta E_{ks}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\delta\psi_i^*(t)} = -\hat{h}^{KS}\psi_i(t) \quad (2.6)$$

onde o termo  $\hat{h}^{KS}\psi_i(t)$  é o hamiltoniano de Kohn-Sham.

Na Equação (2.5) o termo  $\sum \Lambda_{ji} \psi_j$  é uma “restrição de força” e assegura a condição de ortonormalidade dos orbitais quando estes são propagados durante a trajetória. Quando os íons são mantidos fixos em suas posições, os multiplicadores de Lagrange devem variar continuamente ao longo do tempo, para que a energia ( $E_{cons}$ ), do sistema seja conservada conforme a Equação

$$E_{cons} = \mu \sum_i \langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_i(\mathbf{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{R}_I^2 + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]. \quad (2.7)$$

A partir da resolução das equações de movimento, Equação (2.4) e Equação (2.5), obtém-se as acelerações do sistema  $\{\ddot{\psi}_i\}$  e  $\{\ddot{R}_I\}$ . Com estes resultados, pode-se, com o auxílio de algoritmos, integrar as mesmas equações e obter a trajetória do sistema. Os algoritmos mais utilizados são os de Verlet (VERLET, 1967; 1968), Velocity-Verlet (SWOPE et al., 1982), Beeman (BEEMAN, 1976) e Leap-Frog (HOCKNEY, 1970).

O algoritmo utilizado inicialmente para integrar as equações de movimento por Car e Parrinello foi o algoritmo de Verlet (CAR e PARRINELLO, 1985). Em 1994, Car e Parrinello utilizaram outro algoritmo para a integração das equações de movimento, o algoritmo Velocity Verlet. O algoritmo Verlet utiliza as posições e acelerações dos átomos no tempo  $t$  e as posições no tempo anterior,  $\mathbf{r}(t - \Delta t)$ , para encontrar as posições no tempo seguinte  $\mathbf{r}(t + \Delta t)$ , de acordo com a Equação

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t) + \dot{\mathbf{r}}(t)(\Delta t)^2. \quad (2.8)$$

O algoritmo de Verlet é um método confiável que necessita de curto espaço de tempo e garante bons resultados (TUCKERMAN e PARRINELLO, 1994). Uma vez conhecido a posição, pode-se determinar a velocidade, através da Equação

$$v(t) = \frac{r(t + \Delta t) - r(t - \Delta t)}{2\Delta t} . \quad (2.9)$$

## 2.4 Adiabaticidade do Sistema

Na DMCP é muito importante garantir a adiabaticidade do sistema. Para que isso ocorra, deve haver uma separação energética entre os subsistemas iônico e eletrônico. Tal separação é necessária para evitar que os orbitais eletrônicos aqueçam, conduzindo a função de onda para um estado excitado, em virtude da troca de energia com o subsistema iônico. Então, na prática, garantir a adiabaticidade do sistema significa impedir que o espectro vibracional nuclear se aproxime excessivamente, ou se sobreponha ao espectro vibracional eletrônico durante a simulação (CAR e PARRINELLO, 1985).

O parâmetro que controla a troca de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico, é a massa fictícia,  $\mu$ , ou parâmetro de adiabaticidade. Este parâmetro é inversamente proporcional à separação energética entre os dois subsistemas. Assim, se o valor de  $\mu$  for pequeno, maior será o distanciamento entre as energias cinéticas eletrônica e iônica. Entretanto, tal diminuição provoca à redução do passo de integração,  $\Delta t$ , diminuindo também a velocidade do cálculo, aumentando consideravelmente o custo computacional. Portanto, uma maneira de garantir a adiabaticidade do sistema é ajustar o tamanho do passo ao valor da massa fictícia (MARX e HUTTER, 2009).

## 2.5 Controle da Temperatura

Nas simulações de DMCP deve-se evitar o equilíbrio térmico entre os subsistemas eletrônico e iônico. A temperatura relacionada ao subsistema eletrônico deve estar muito baixa comparada à temperatura do subsistema iônico (AGUIAR,

2009). Com isso, garante-se que a função de onda eletrônica permaneça no estado fundamental durante a propagação dos núcleos.

Uma aproximação que controla a temperatura individual dos dois subsistemas e minimiza a perturbação do movimento iônico foi introduzida por Nosé (NOSÉ, 1984a; 1984b), em 1984, e reformulada por Hoover (HOOVER, 1985), em 1985. No esquema original, uma variável termostática é introduzida para gerar um *ensemble* canônico, ou NVT, a uma temperatura prefixada. Assim o acoplamento de termostatos aos subsistemas eletrônico e iônico, separadamente, evita o fluxo de energia dos íons para os elétrons, de modo que os elétrons permaneçam “frios”, mantendo a adiabaticidade do sistema (MARX e HUTTER, 2009).

## 2.6 Ondas Planas

Para expandir os orbitais ou autoestados de KS utiliza-se um conjunto de funções de bases, como as ondas planas. O conjunto de bases em ondas planas possui a vantagem de apresentar formulação matemática simples, serem ortonormais, independentes das posições iônicas (deslocalizadas). Permitem também, o uso das transformadas de Fourier para transferir quantidades do espaço real para o espaço de Fourier e vice-versa (AGUIAR et al, 2009). Este conjunto de bases, também utiliza a periodicidade do sistema na expansão dos orbitais,  $\psi_i(\mathbf{r})$ , que tornam-se funções de Bloch,  $\psi_{ik}(\mathbf{r})$  (MARTIN, 2004; MARX e HUTTER, 2009; PAYNE et al., 1992). Fazendo uso do teorema de Bloch os autoestados de KS na representação de ondas planas fica

$$\psi_{ik}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_g c_g(\mathbf{G}, \mathbf{k}) e^{i(\mathbf{G}+\mathbf{k})\cdot\mathbf{r}} \quad (2.10)$$

onde  $c_g(\mathbf{G}, \mathbf{k})$  é um conjunto de coeficientes de expansão,  $\Omega$  é o volume da cela periódica,  $\mathbf{k}$  é o vetor de onda restrito à primeira zona de Brillouin,  $\mathbf{g} = 2\pi h^{-1}\hat{\mathbf{g}}$  é um vetor da rede recíproca,  $h$  é a matriz da cela cujas colunas são os vetores da cela e  $\hat{\mathbf{g}}$  é um vetor de integração.

A desvantagem desse tipo de função de base é que um grande número de ondas planas é necessário para expandir os orbitais do caroço, devido à rápida oscilação dos mesmos, sendo que as funções de onda dos elétrons de valência devem oscilar rapidamente na região do caroço (AGUIAR et al., 2009). Assim, a expansão das funções de onda ocorre através de um truncamento, do conjunto de base de ondas planas, num valor de energia de corte,  $E_{cut}$ . Nesse caso, podemos substituir os elétrons do caroço por pseudopotenciais (PHILLIPS, 1958; YIN, 1982), utilizando as ondas planas apenas nas camadas mais externas. Car e Parrinello utilizaram em seu método o conjunto de base de ondas planas, empregando-se condições periódicas de contorno em conjunção com os pseudopotenciais (CAR e PARRINELLO, 1985).

## 2.7 Pseudopotenciais

A aproximação de pseudopotenciais (PHILLIPS, 1958; YIN, 1982) permite a expansão das funções de onda eletrônica usando um número pequeno de ondas planas. Estes pseudopotenciais substituem os potenciais de Coulomb da interação elétron-núcleo, e através deles, os elétrons do caroço são removidos dos cálculos e as funções de onda de valência são substituídas por pseudofunções de onda. Isto porque, os elétrons do caroço não participam efetivamente das ligações químicas, visto que estão fortemente ligados ao núcleo.

Com a remoção dos elétrons do caroço, o forte potencial iônico é substituído por um pseudopotencial fraco que atua sobre as pseudofunções de onda. Estes pseudopotenciais são construídos de forma que as pseudofunções que descrevem os elétrons da camada de valência não apresentem nós radiais na região do caroço. Remover os elétrons do caroço significa reduzir a demanda no cálculo da energia total, proporcionando uma economia computacional (AGUIAR et al., 2009).

Na construção dos pseudopotenciais de norma conservada (HAMANN et al., 1979), 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 onda de todos os elétrons. Nos pseudopotenciais de norma não conservada, ou *ultrasoft*, essa condição é relaxada, permitindo construir

pseudofunções muito mais suaves, diminuindo, assim, o número de ondas planas usadas na expansão das funções de onda (BARBOSA, 2012).

Na versão original do método de CP foram usados pseudopotenciais de norma conservada (CAR e PARRINELLO, 1985). Em 1993, Laasonen e seus colaboradores (LAASONEN et al., 1993) implementaram os pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt (VANDERBILT, 1985) na estrutura no método de CP. Vanderbilt propôs o relaxamento da condição de norma conservada dos pseudopotenciais de forma que as pseudofunções de onda se tornem suaves na região do caroço de forma a reduzir drasticamente a energia de corte requerida para descrevê-los.

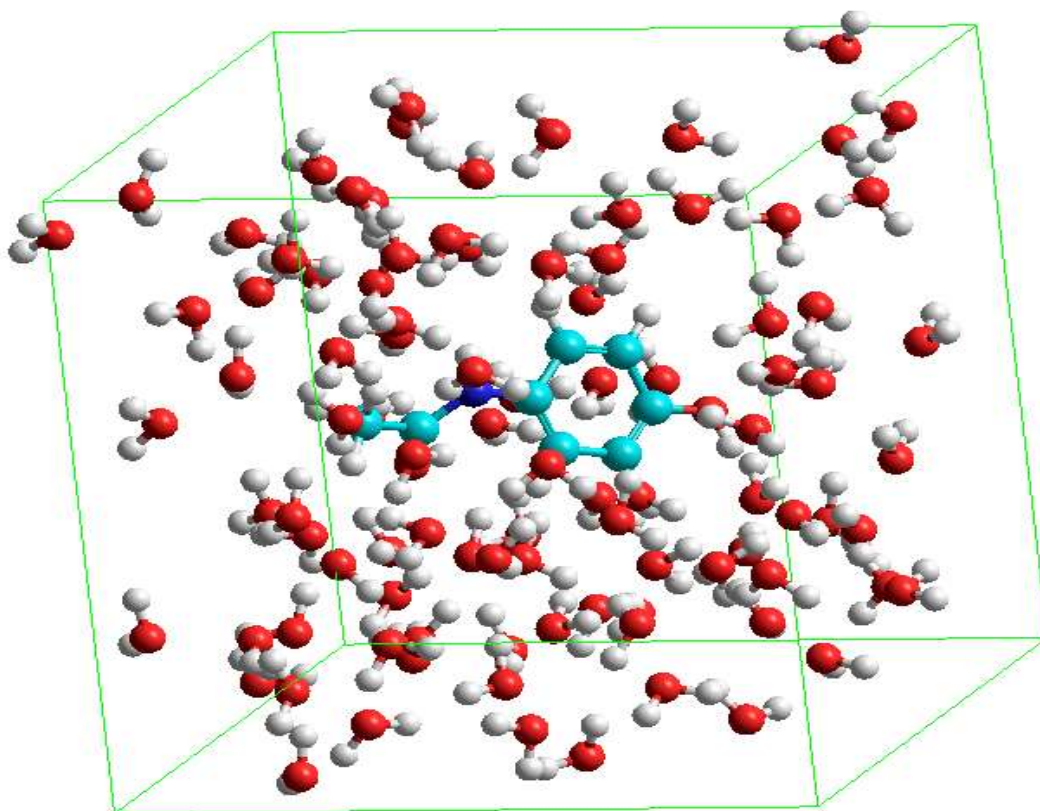
## CAPÍTULO 3

### METODOLOGIA COMPUTACIONAL

A Dinâmica Molecular é uma ferramenta computacional poderosa usada em Química Medicinal para o planejamento racional de fármacos. Esta técnica tem sido usada extensivamente para auxiliar e complementar o planejamento de novos ligantes de um alvo terapêutico (NAMBA et al., 2008). A molécula do paracetamol em meio aquoso é considerado um sistema grande, e como o interesse é estudá-lo a nível de cálculo de estrutura eletrônica, escolheu-se o método *ab initio* de DMCP para realizar as simulações.

Para o estudo do paracetamol usando DMCP foram criados dois sistemas: o sistema I, contendo apenas uma molécula de paracetamol (PCT isolado) e o sistema II, contendo uma molécula de paracetamol e 108 moléculas de água (PCT solvatado), ambos foram dispostos em caixas cúbicas de 16 Å e 15 Å, respectivamente. As caixas cúbicas foram construídas usando o *software HyperChem Release 8.06* (HYPERCUBE™, 2008). A geometria das moléculas de cada sistema foram otimizadas utilizando métodos de mecânica molecular com condições periódicas de contorno disponíveis neste software. Este tipo de minimização é uma pré-otimização e oferece resultados aproximados das geometrias de equilíbrio, diminuindo os custos computacionais que se seguem. O sistema criado no *HyperChem Release 8.06* para o PCT solvatado é apresentado na Figura 2





**Figura 2** - Caixa cúbica de 15 Å com o PCT solvatado por 108 moléculas de água.

As coordenadas cartesianas dos sistemas pré-otimizados geradas pelo *HyperChem Release 8.06* foram utilizadas para criar os arquivos de entrada (*input*) que foram executados pelo pacote de programas *Quantum Espresso* (QE) (GIANNOZZI et al., 2009). O QE minimiza a função de onda eletrônica usando o algoritmo Steepest Descent na fase inicial e o algoritmo Damp na fase final do processo.

Na DMCP dos sistemas I e II utilizou-se o conjunto de funções de base de ondas planas e pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt. Sendo este pseudopotencial de norma não conservada, permite usar uma energia de corte bem menor do que se usasse o pseudopotencial de norma conservada. Para controlar a temperatura em 300K, o termostato de Nosé-Hoover, com frequência de 50 terahertz (THz), foi acoplado aos subsistemas iônico e eletrônico do sistema I e ao subsistema iônico do sistema II.

A DMCP necessita de vários parâmetros que estão relacionados ao êxito da simulação, tais como a massa fictícia ( $\mu$ ), a energia de corte para as ondas planas ( $E_{cutwfc}$ ), a energia de corte para a densidade de cargas ( $E_{cutrho}$ ), o funcional de troca e correlação ( $E_{xc}$ ), o tamanho do passo da simulação (dt), etc. Alguns dos parâmetros selecionados para simular os sistemas contendo paracetamol são mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Parâmetros usados na simulação dos sistemas PCT isolado e solvatado

	$\mu$ (u.a.)	$E_{cutwfc}$ (Ry)	$E_{cutrho}$ (Ry)	$E_{xc}$	dt (fs)
<b>Sistema I:</b> PCT isolado	450	25	200	PBE	0,121
<b>Sistema II:</b> PCT solvatado	450	25	200	PBE	0,121

O passo inicial da simulação no QE foi minimizar a energia dos sistemas através dos algoritmos Steepest Descent e Damp. Os cálculos de energia potencial foram interrompidos quando a molécula atingiu a conformação mais estável, levando-a a uma estrutura com energia mínima. A partir de então, iniciou-se a dinâmica e as equações de movimento foram integradas utilizando o algoritmo de Verlet. Este, propaga as posições nucleares aliada ao tamanho do passo escolhido, de modo que, a função de onda permaneça minimizada o maior intervalo de tempo possível.

As coordenadas atômicas e velocidades ao longo das trajetórias foram coletadas a cada 10 passos (1,21 fs), sendo as trajetórias simuladas por 37 ps para o sistema I e 41 ps para o sistema II, aproximadamente. As visualizações das trajetórias foram feitas com o *software Visual Molecular Dynamics* (VMD) (HUMPHREY et al., 1996) que visualiza a trajetória do sistema e ainda faz algumas análises dos dados coletados. As figuras da estrutura do paracetamol foram construídas usando o *software Discovery Studio 3.5 Client*, que apresenta uma versão gratuita limitada e que pode ser obtida por um cadastro no site do programa. Os gráficos foram feitos com o auxílio do programa *Oringin Pro 8.0*, e para obtenção de algumas propriedades de interesse dos sistemas, como comprimento de ligação, ângulo de ligação, ângulo diedral, função de distribuição radial de pares, tempo médio de residência das moléculas de água na primeira camada de solvatação,

análise das ligações de hidrogênio, entre outras, utilizou-se o programa *gqtea*, desenvolvido pelo grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA).

## CAPÍTULO 4

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 4.1 Introdução

Nas simulações em DMCP para a molécula do paracetamol utilizou-se o *ensemble* canônico ou NVT, onde o número de partículas, o volume e a temperatura foram mantidos constantes. No sistema PCT isolado a temperatura iônica manteve-se oscilando entre 230 K e 380K (Figura 3), e no sistema PCT solvatado a temperatura iônica oscilou entre 280K e 320K (Figura 4).

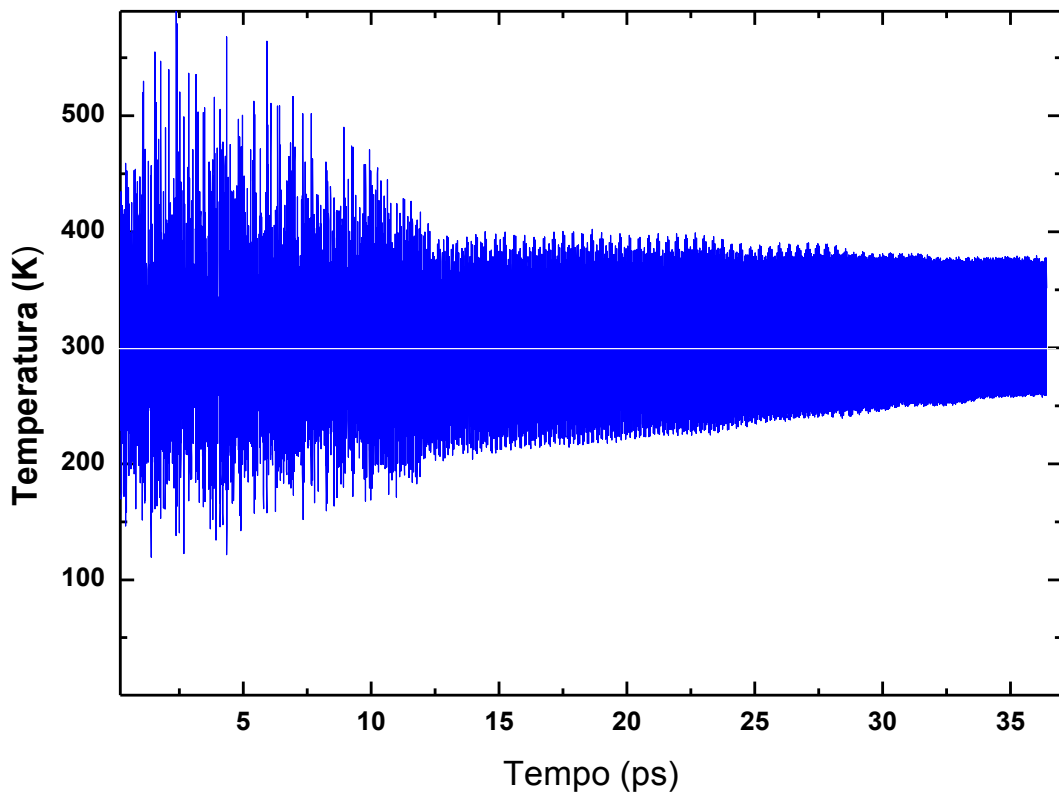
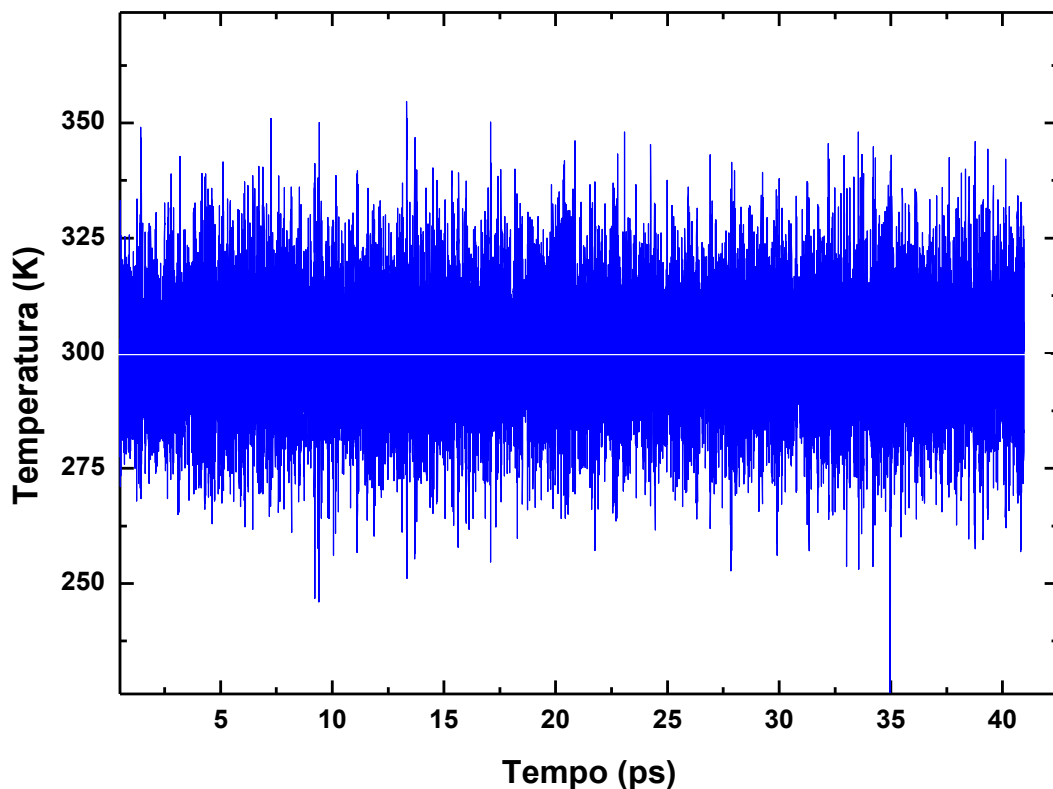


Figura 3 - Oscilação da temperatura do PCT isolado entorno do valor médio (300K).

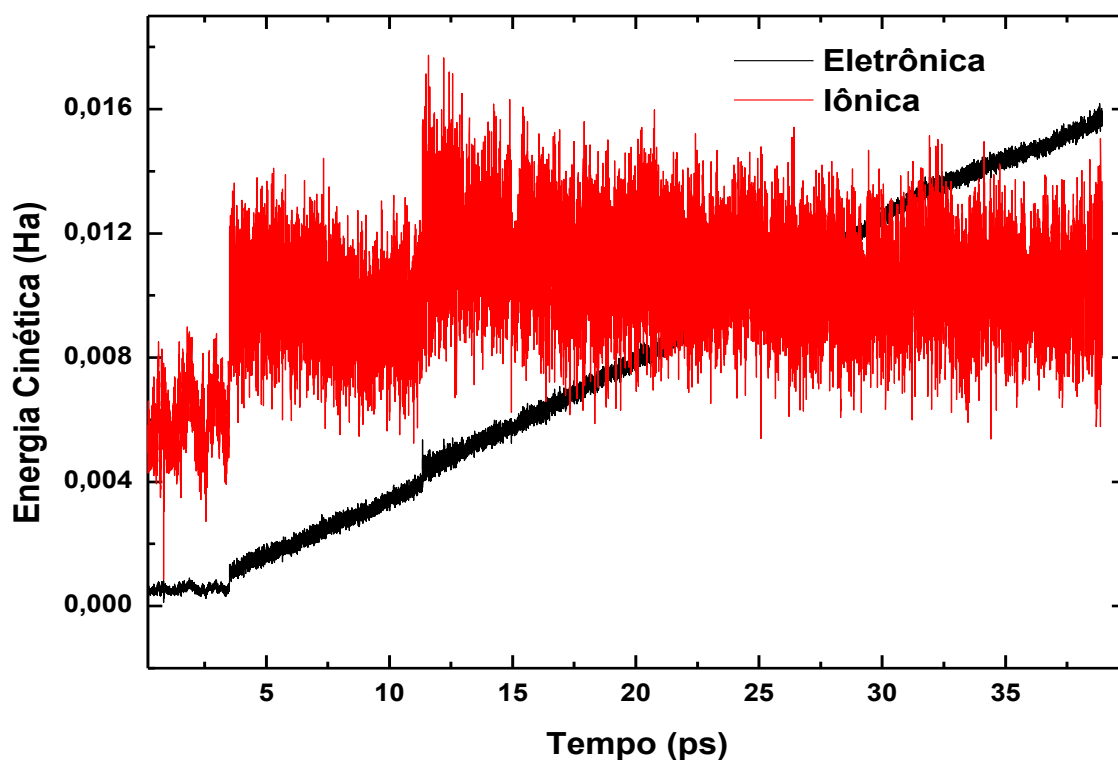


**Figura 4** - Oscilação da temperatura do PCT solvatado entorno do valor médio (300K).

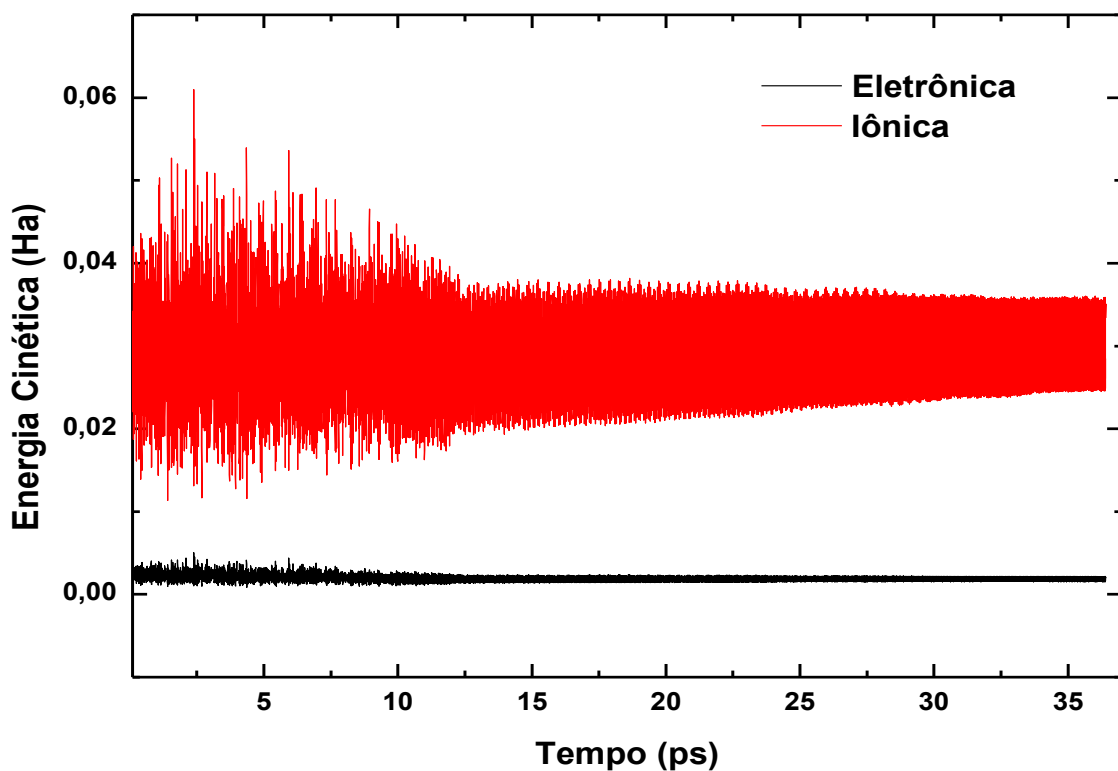
A amplitude de variação da temperatura no sistema PCT isolado foi maior que no sistema PCT solvatado. Isso ocorreu devido ao fato da temperatura ser um parâmetro estatístico e o sistema PCT isolado apresentar menos átomos, podendo estes movimentar-se com maior liberdade e velocidade. Embora a temperatura tenha sofrido oscilações, esta se manteve entorno de 300K em ambos sistemas. Percebe-se assim que, o termostato de Nosé-Hoover foi eficiente no controle térmico dos sistemas PCT isolado e solvatado.

## 4.2 Controle da Adiabaticidade dos Subsistemas

Na primeira simulação do sistema PCT isolado houve perda da adiabaticidade. Verifica-se, na Figura 5, a troca térmica entre os subsistemas iônico e eletrônico. Para resolver tal problema, foi realizada nova simulação para esse sistema com o acoplamento do termostato Nosé-Hoover nos subsistemas iônico e eletrônico (Figura 6).



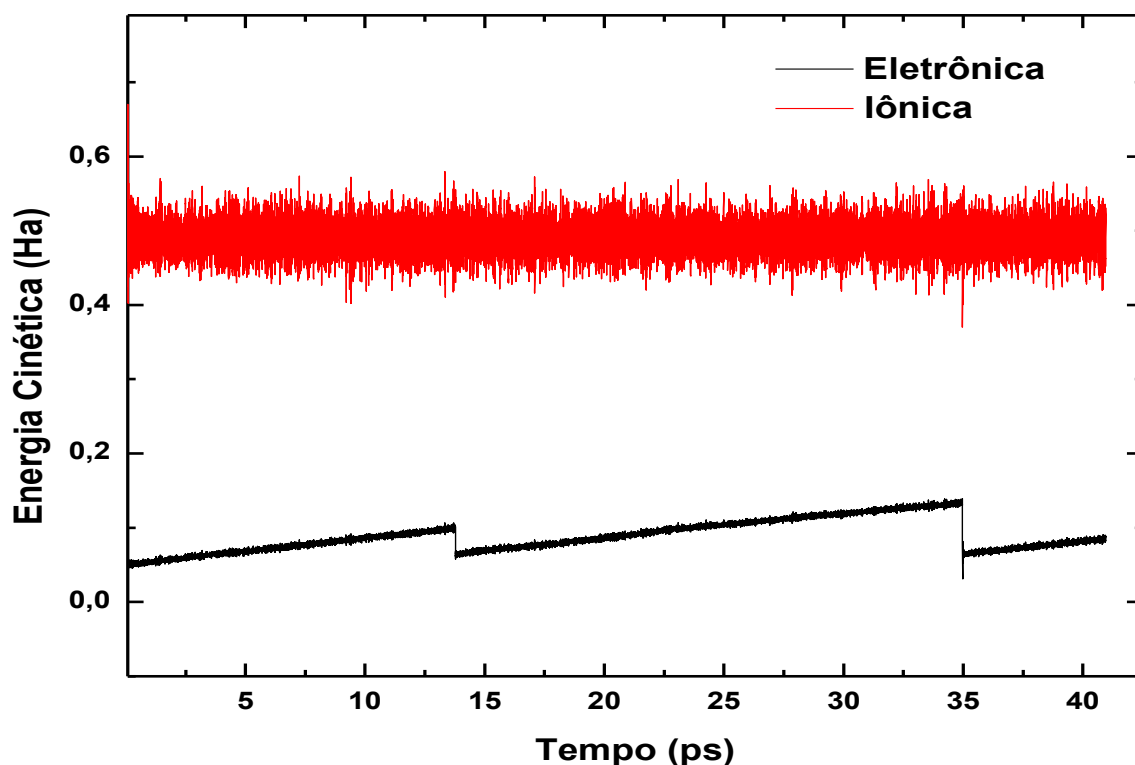
**Figura 5** - Variações das energias cinéticas eletrônica e iônica para o PCT isolado, indicando perda da adiabaticidade do sistema.



**Figura 6** - Variações das energias cinéticas eletrônica e iônica para o PCT isolado com o acoplamento do termostato Nosé-Hoover nos subsistemas iônico e eletrônico.

Nota-se na Figura 6 que as energias cinéticas eletrônica e iônica mantiveram-se bem separadas, após a inserção do termostato Nosé-Hoover nos dois subsistemas, mostrando que a adiabaticidade do sistema PCT isolado foi mantida, isto é, o subsistema eletrônico manteve-se no estado fundamental. Durante a simulação não houve troca térmica entre os subsistemas iônico e eletrônico, mostrando assim, a eficiência do termostato Nosé-Hoover para o controle da temperatura iônica e eletrônica.

Já no sistema PCT solvatado o termostato foi acoplado apenas no subsistema iônico (Figura 7). Percebe-se, que a energia cinética eletrônica estava aumentando, o que indica que os elétrons estavam saindo da superfície de Born-Oppenheimer. Assim, foi necessário reotimizar a função de onda duas vezes, a primeira aos 13,7 ps e a segunda aos 35,1 ps.



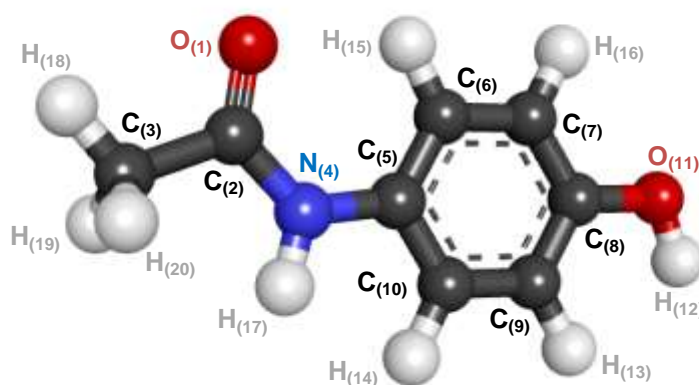
**Figura 7** - Variações das energias cinéticas eletrônica e iônica para o PCT solvatado. A reta ajustada à energia eletrônica fictícia tem uma inclinação de  $3,54 \times 10^{-3}$ , indicando a necessidade das reotimizações da função de onda eletrônica.

Foi traçada uma linha de tendência sobre energia cinética dos elétrons para calcular a inclinação dessa energia e determinar em que intervalo de tempo as duas energias iriam se cruzar, levando o sistema a sair do estado fundamental. A reta

ajustada à energia eletrônica fictícia é representada por  $y = 3,54 \cdot 10^{-3} t + 0,05$ , e se as minimizações não tivessem sido feitas o sistema iria perder a adiabaticidade aos 127 ps. Nota-se na Figura 7 que este sistema comportou-se adiabaticamente, indicando que as minimizações foram eficientes para manter o subsistema eletrônico no estado fundamental.

### 4.3 Parâmetros Geométricos

A numeração atômica do paracetamol adotada durante os cálculos é mostrada na Figura 8.



**Figura 8** - Estrutura do PCT com numeração atômica adotada nos cálculos.

#### 4.3.1 Comprimento de Ligação

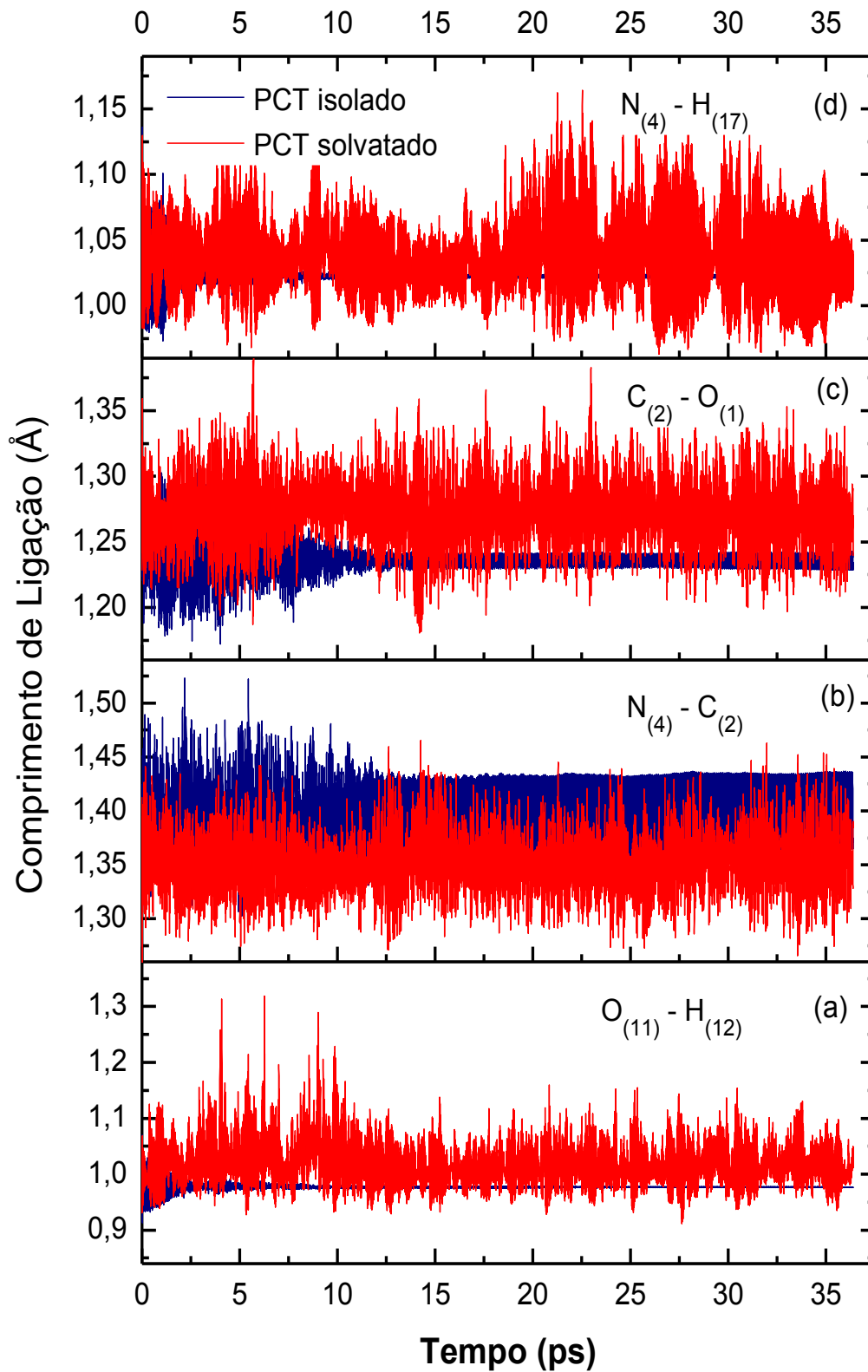
Os valores médios de comprimento de ligação calculados do PCT isolado e solvatado e seus respectivos desvios padrão, estão apresentados na Tabela 2.



**Tabela 2** - Valores médios dos comprimentos de ligação do PCT isolado e solvatado, com os respectivos desvios padrão. A diferença, em valor absoluto, refere-se à comparação PCT isolado – PCT solvatado

Átomos	Comprimento Médio de Ligação (Å)		
	PCT isolado	PCT solvatado	Diferença (%)
C <sub>(8)</sub> – C <sub>(9)</sub>	1,409 ± 0,024	1,406 ± 0,026	0,14
C <sub>(9)</sub> – C <sub>(10)</sub>	1,404 ± 0,014	1,397 ± 0,025	0,48
C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub>	1,412 ± 0,023	1,404 ± 0,026	0,56
C <sub>(5)</sub> – C <sub>(6)</sub>	1,416 ± 0,027	1,403 ± 0,026	0,89
C <sub>(6)</sub> – C <sub>(7)</sub>	1,401 ± 0,013	1,398 ± 0,025	0,20
C <sub>(7)</sub> – C <sub>(8)</sub>	1,410 ± 0,024	1,407 ± 0,027	0,22
C <sub>(8)</sub> – O <sub>(11)</sub>	1,383 ± 0,021	1,378 ± 0,031	0,35
O <sub>(11)</sub> – H <sub>(12)</sub>	0,977 ± 0,006	1,024 ± 0,038	4,76
C <sub>(9)</sub> – H <sub>(13)</sub>	1,097 ± 0,007	1,095 ± 0,025	0,18
C <sub>(10)</sub> – H <sub>(14)</sub>	1,094 ± 0,008	1,096 ± 0,027	0,24
C <sub>(6)</sub> – H <sub>(15)</sub>	1,096 ± 0,006	1,095 ± 0,022	0,04
C <sub>(7)</sub> – H <sub>(16)</sub>	1,095 ± 0,006	1,095 ± 0,023	0,06
C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub>	1,428 ± 0,022	1,436 ± 0,030	0,56
N <sub>(4)</sub> – H <sub>(17)</sub>	1,023 ± 0,006	1,039 ± 0,028	1,55
N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub>	1,393 ± 0,028	1,353 ± 0,027	2,80
C <sub>(2)</sub> – O <sub>(1)</sub>	1,237 ± 0,010	1,273 ± 0,025	2,94
C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub>	1,521 ± 0,038	1,506 ± 0,034	0,95
C <sub>(3)</sub> – H <sub>(19)</sub>	1,105 ± 0,010	1,103 ± 0,030	0,13
C <sub>(3)</sub> – H <sub>(18)</sub>	1,101 ± 0,009	1,103 ± 0,027	0,22
C <sub>(3)</sub> – H <sub>(20)</sub>	1,101 ± 0,009	1,103 ± 0,028	0,13

O principal efeito da hidratação sobre as distâncias interatômicas são observados para as ligações C<sub>(2)</sub> – O<sub>(1)</sub> , N<sub>(4)</sub> – C<sub>(2)</sub> , N<sub>(4)</sub> – H<sub>(17)</sub> e O<sub>(11)</sub> – H<sub>(12)</sub> e são mostradas na Figura 9.



**Figura 9** - Variação dos comprimentos de ligação do PCT mais afetadas pelo processo de hidratação, em (a)  $O_{(11)} - H_{(12)}$ , (b)  $N_{(4)} - C_{(2)}$ , (c)  $C_{(2)} - O_{(1)}$  e (d)  $N_{(4)} - H_{(17)}$ .

As ligações  $C_{(2)} - O_{(1)}$ ,  $N_{(4)} - H_{(17)}$  e  $O_{(11)} - H_{(12)}$  aumentaram em média 2,94%, 1,55% e 4,76%, respectivamente. Esses resultados mostram interações dos átomos  $O_{(1)}$ ,  $O_{(11)}$ ,  $H_{(12)}$  e  $H_{(17)}$  com moléculas de água. Essas interações são mais pronunciadas no átomo  $H_{(12)}$ , onde podemos observar um aumento do comprimento de ligação de 4,76% e, como será discutido em detalhes na seção 4.6 observa-se uma forte formação de ligação de hidrogênio com este átomo. A variação dos comprimentos das ligações  $O_{(11)} - H_{(12)}$  e  $C_{(2)} - O_{(1)}$  para o PCT solvatado foi bem mais intensa quando comparado ao PCT isolado, e podem ser observadas na Figura 9(a) e Figura 9(c), respectivamente. Por outro lado, observa-se que o comprimento da ligação  $N_{(4)} - C_{(2)}$  é 2,8% menor em solução aquosa, do que na sua forma isolada, Figura 9(b). Tal comportamento pode ser explicado pela interação dos átomos  $O_{(1)}$  e  $H_{(17)}$  com moléculas de água, que modificam a densidade de elétrons na região. Nota-se na Figura 9(d) que a ligação  $N_{(4)} - H_{(17)}$  variou bastante na simulação PCT solvatado, indicando que a hidratação afetou esta ligação de forma significativa, ou seja, há indícios de haver formação de ligação de hidrogênio com a água. O grupo  $-CH_3$  e o anel benzênico não são afetados de forma significativa nos seus valores médios de distâncias interatômicas pela solução aquosa, mostrando assim, sua natureza hidrofóbica.

Os valores experimentais do comprimento de ligação tomados da literatura (BOLDYREVA et al., 2000) foram comparados com os valores calculados do PCT isolado e são apresentados na Tabela 3.

Observa-se excelente concordância entre valores experimentais (BOLDYREVA et al., 2000) e os resultados obtidos por DMCP, exceto as distâncias que envolvem os átomos de hidrogênio. O que pode ser justificado considerando que nas determinações experimentais de raios-x, os átomos de hidrogênio são posicionados segundo um banco de dados, isto é, o posicionamento destes átomos não está baseado nos valores das densidades eletrônicas.

**Tabela 3** - Valores médios dos comprimentos de ligação do PCT isolado com os respectivos desvios padrão. Os valores experimentais cristalográficos são tomados da literatura (BOLDYREVA et al., 2000). A diferença, em valor absoluto, refere-se à comparação PCT isolado – PCT cristalográfico

Átomos	Comprimento Médio de Ligação (Å)		
	PCT isolado	PCT cristalográfico	Diferença (%)
C <sub>(8)</sub> – C <sub>(9)</sub>	1,409 ± 0,024	1,366	3,02
C <sub>(9)</sub> – C <sub>(10)</sub>	1,404 ± 0,014	1,383	1,50
C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub>	1,412 ± 0,023	1,392	1,40
C <sub>(5)</sub> – C <sub>(6)</sub>	1,416 ± 0,027	1,356	4,24
C <sub>(6)</sub> – C <sub>(7)</sub>	1,401 ± 0,013	1,385	1,11
C <sub>(7)</sub> – C <sub>(8)</sub>	1,410 ± 0,024	1,391	1,35
C <sub>(8)</sub> – O <sub>(11)</sub>	1,383 ± 0,021	1,373	0,73
O <sub>(11)</sub> – H <sub>(12)</sub>	0,977 ± 0,006	0,814	16,71
C <sub>(9)</sub> – H <sub>(13)</sub>	1,097 ± 0,007	0,952	13,25
C <sub>(10)</sub> – H <sub>(14)</sub>	1,094 ± 0,008	0,902	17,53
C <sub>(6)</sub> – H <sub>(15)</sub>	1,096 ± 0,006	0,932	14,93
C <sub>(7)</sub> – H <sub>(16)</sub>	1,095 ± 0,006	1,023	6,53
C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub>	1,428 ± 0,022	1,426	0,16
N <sub>(4)</sub> – H <sub>(17)</sub>	1,023 ± 0,006	0,913	10,77
N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub>	1,393 ± 0,028	1,342	3,64
C <sub>(2)</sub> – O <sub>(1)</sub>	1,237 ± 0,010	1,221	1,26
C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub>	1,521 ± 0,038	1,512	0,58
C <sub>(3)</sub> – H <sub>(19)</sub>	1,105 ± 0,010	0,942	14,75
C <sub>(3)</sub> – H <sub>(18)</sub>	1,101 ± 0,009	0,942	14,42
C <sub>(3)</sub> – H <sub>(20)</sub>	1,101 ± 0,009	0,942	14,48

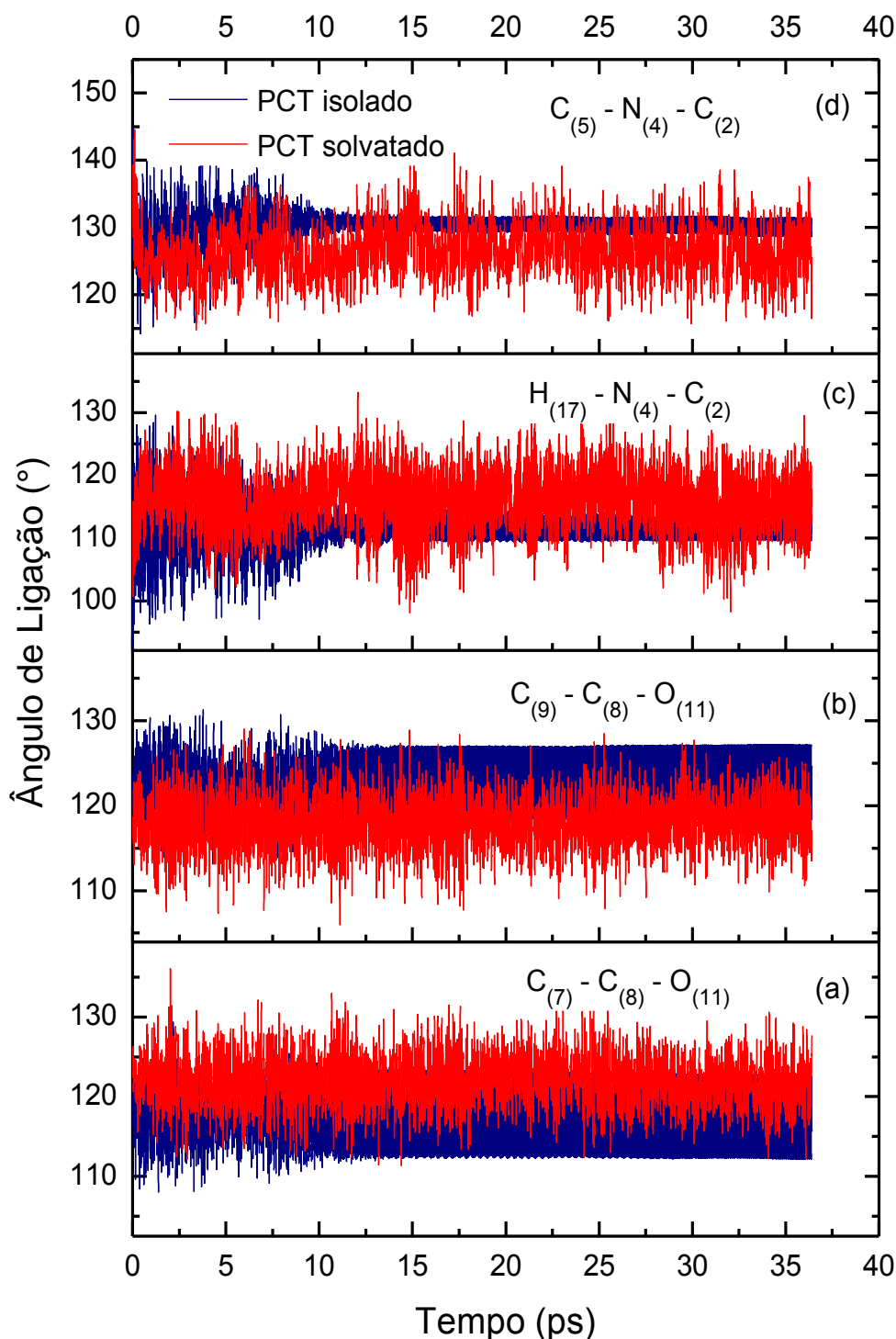
### 4.3.2 Ângulo de Ligação

Os valores médios de ângulo de ligação calculados do PCT isolado e solvatado e seus respectivos desvios padrão, estão apresentados na Tabela 4. Novamente, os ângulos de ligação envolvendo os átomos H<sub>(12)</sub>, H<sub>(17)</sub>, N<sub>(4)</sub>, O<sub>(1)</sub> e O<sub>(11)</sub> são os mais afetados pela hidratação do PCT, mostrando que estes átomos interagem fortemente com as moléculas de água.

**Tabela 4** - Valores médios dos ângulos interatômicos do PCT isolado e solvatado, com seus respectivos desvios padrão. A diferença, em valor absoluto, refere-se à comparação PCT isolado - PCT solvatado

Átomos	Ângulo Médio de Ligação (°)		Diferença (%)
	PCT isolado	PCT solvatado	
C <sub>(8)</sub> – O <sub>(11)</sub> – H <sub>(12)</sub>	109,25 ± 2,77	111,20 ± 4,45	1,78
C <sub>(9)</sub> – C <sub>(8)</sub> – C <sub>(7)</sub>	119,09 ± 2,37	119,72 ± 2,55	0,53
C <sub>(9)</sub> – C <sub>(8)</sub> – O <sub>(11)</sub>	122,39 ± 3,05	118,03 ± 3,06	3,57
C <sub>(7)</sub> – C <sub>(8)</sub> – O <sub>(11)</sub>	116,99 ± 3,73	121,90 ± 3,07	4,20
H <sub>(13)</sub> – C <sub>(9)</sub> – C <sub>(8)</sub>	120,07 ± 4,23	119,64 ± 4,20	0,36
H <sub>(13)</sub> – C <sub>(9)</sub> – C <sub>(10)</sub>	119,92 ± 2,88	119,94 ± 4,20	0,02
C <sub>(10)</sub> – C <sub>(9)</sub> – C <sub>(8)</sub>	119,78 ± 5,86	119,87 ± 2,60	0,08
H <sub>(14)</sub> – C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub>	119,93 ± 4,11	119,70 ± 4,07	0,19
H <sub>(14)</sub> – C <sub>(10)</sub> – C <sub>(9)</sub>	119,54 ± 3,51	119,76 ± 4,12	0,18
C <sub>(9)</sub> – C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub>	120,00 ± 6,42	120,02 ± 2,64	0,02
C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub> – C <sub>(6)</sub>	117,87 ± 1,65	119,62 ± 2,69	1,49
C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub>	121,44 ± 3,93	119,99 ± 3,45	1,19
C <sub>(6)</sub> – C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub>	118,88 ± 3,29	119,93 ± 3,44	0,89
C <sub>(5)</sub> – C <sub>(6)</sub> – H <sub>(15)</sub>	119,23 ± 4,23	119,66 ± 4,04	0,37
C <sub>(5)</sub> – C <sub>(6)</sub> – C <sub>(7)</sub>	120,51 ± 6,15	120,20 ± 2,64	0,26
C <sub>(7)</sub> – C <sub>(6)</sub> – H <sub>(15)</sub>	119,69 ± 2,97	119,61 ± 4,03	0,07
C <sub>(6)</sub> – C <sub>(7)</sub> – H <sub>(16)</sub>	121,16 ± 3,84	119,78 ± 4,09	1,14
C <sub>(8)</sub> – C <sub>(7)</sub> – H <sub>(16)</sub>	119,25 ± 4,30	120,03 ± 4,10	0,66
C <sub>(8)</sub> – C <sub>(7)</sub> – C <sub>(6)</sub>	119,27 ± 6,90	119,67 ± 2,59	0,34
C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub> – H <sub>(17)</sub>	116,82 ± 2,69	116,08 ± 4,33	0,64
C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub>	130,35 ± 2,06	126,49 ± 3,84	2,96
H <sub>(17)</sub> – N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub>	111,72 ± 2,77	116,00 ± 4,45	3,82
N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub> – O <sub>(1)</sub>	119,52 ± 2,26	119,57 ± 2,94	0,04
N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub>	118,24 ± 2,04	119,57 ± 3,18	1,13
O <sub>(1)</sub> – C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub>	121,97 ± 2,56	120,55 ± 3,13	1,17
C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(18)</sub>	107,51 ± 5,25	110,35 ± 5,19	2,65
C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(19)</sub>	112,66 ± 5,23	109,93 ± 5,10	2,42
C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(20)</sub>	109,56 ± 5,91	110,56 ± 5,15	0,91
H <sub>(19)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(18)</sub>	110,07 ± 3,92	108,30 ± 4,83	1,60
H <sub>(20)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(18)</sub>	107,64 ± 6,16	108,44 ± 5,19	0,74
H <sub>(19)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(20)</sub>	108,07 ± 4,31	108,46 ± 5,02	0,36

Os ângulos  $C_{(7)} - C_{(8)} - O_{(11)}$  ,  $H_{(17)} - N_{(4)} - C_{(2)}$  ,  $C_{(9)} - C_{(8)} - O_{(11)}$  e  $C_{(5)} - N_{(4)} - C_{(2)}$  foram os mais afetados pelo processo de hidratação. Os dois primeiros aumentaram em média 4,20% e 3,82%, respectivamente, e os dois últimos, reduziram em média 3,57% e 2,96%, respectivamente. As variações destes ângulos são mostradas na Figura 10.



**Figura 10** - Variação dos ângulos mais afetados pelo processo de hidratação, em (a)  $C_{(7)} - C_{(8)} - O_{(11)}$  (b)  $C_{(9)} - C_{(8)} - O_{(11)}$ , (c)  $H_{(17)} - N_{(4)} - C_{(2)}$  e (d)  $C_{(5)} - N_{(4)} - C_{(2)}$ .

Alguns ângulos formados pelos átomos do grupo  $-\text{CH}_3$  sofrem variações significativas pelo processo de hidratação, como o ângulo  $\text{C}_{(2)} - \text{C}_{(3)} - \text{H}_{(18)}$  que aumentou em média 2,65% e o ângulo  $\text{C}_{(2)} - \text{C}_{(3)} - \text{H}_{(19)}$  que sofreu 2,42% de contração, os demais variaram menos. Estas variações indicam que apesar deste grupo ser hidrofóbico, houve intensa movimentação dos átomos em água. Os ângulos envolvendo os átomos de carbono do anel benzênico sofreram pequenas variações, indicando que o processo de hidratação não os afeta de forma significativa.

Observa-se um comportamento bastante diferenciado para os ângulos envolvendo o átomo  $\text{N}_{(4)}$  comparando-se os valores do PCT isolado e solvatado. Dois ângulos tiveram variações significativas, é o caso do  $\text{H}_{(17)} - \text{N}_{(4)} - \text{C}_{(2)}$  que aumentou em média 3,82%, Figura 10(c), e do ângulo  $\text{C}_{(5)} - \text{N}_{(4)} - \text{C}_{(2)}$  que reduziu em média 2,96%, Figura 10(d). Os outros ângulos envolvendo átomo  $\text{N}_{(4)}$  sofreram pequenas variações, mas um merece destaque, o ângulo  $\text{N}_{(4)} - \text{C}_{(2)} - \text{O}_{(1)}$ , que apesar de ser formado por dois átomos capazes de interagir com a água teve uma variação média de apenas 0,04%. A pequena variação neste ângulo indica que há impedimento de movimentação destes átomos, o que pode ser explicado pela interação dos átomos  $\text{O}_{(1)}$  e  $\text{H}_{(17)}$  com moléculas de água causando um efeito estérico e modificando a densidade de elétrons na região, como discutido anteriormente.

Os valores experimentais do ângulo de ligação tomados da literatura (BOLDYREVA et al., 2000) foram comparados com os valores médios dos ângulos de ligação calculados para o PCT isolado e são apresentados na Tabela 5.

Os valores de ângulos do PCT isolado obtidos com a DMCP concordam muito bem com os valores experimentais de raios-x (BOLDYREVA et al., 2000). Tais concordâncias são maiores entre os resultados dos ângulos do que entre os resultados dos comprimentos de ligação. No entanto, a presença do átomo de hidrogênio nos ângulos analisados provoca maiores variações, como discutido anteriormente, um exemplo é o ângulo  $\text{C}_{(8)} - \text{O}_{(11)} - \text{H}_{(12)}$  que sofreu um aumento de 11,03% pelo processo de solvatação aquosa.

**Tabela 5** - Valores médios dos ângulos interatômicos do PCT isolado com seus respectivos desvios padrão. Os valores experimentais cristalográficos são tomados da literatura (BOLDYREVA et al., 2000). A diferença, em valor absoluto, refere-se à comparação PCT isolado – PCT cristalográfico

Átomos	Ângulo Médio de Ligação (°)		
	PCT isolado	PCT cristalográfico	Diferença (%)
C <sub>(8)</sub> – O <sub>(11)</sub> – H <sub>(12)</sub>	109,25 ± 2,77	121,30	11,03
C <sub>(9)</sub> – C <sub>(8)</sub> – C <sub>(7)</sub>	119,09 ± 2,37	120,34	1,05
C <sub>(9)</sub> – C <sub>(8)</sub> – O <sub>(11)</sub>	122,39 ± 3,05	118,44	3,23
C <sub>(7)</sub> – C <sub>(8)</sub> – O <sub>(11)</sub>	116,99 ± 3,73	121,33	3,71
H <sub>(13)</sub> – C <sub>(9)</sub> – C <sub>(8)</sub>	120,07 ± 4,23	119,78	0,24
H <sub>(13)</sub> – C <sub>(9)</sub> – C <sub>(10)</sub>	119,92 ± 2,88	119,58	0,28
C <sub>(10)</sub> – C <sub>(9)</sub> – C <sub>(8)</sub>	119,78 ± 5,86	120,84	0,88
H <sub>(14)</sub> – C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub>	119,93 ± 4,11	121,10	0,97
H <sub>(14)</sub> – C <sub>(10)</sub> – C <sub>(9)</sub>	119,54 ± 3,51	120,10	0,47
C <sub>(9)</sub> – C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub>	120,00 ± 6,42	119,03	0,81
C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub> – C <sub>(6)</sub>	117,87 ± 1,65	119,83	1,67
C <sub>(10)</sub> – C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub>	121,44 ± 3,93	123,33	1,55
C <sub>(6)</sub> – C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub>	118,88 ± 3,29	116,93	1,64
C <sub>(5)</sub> – C <sub>(6)</sub> – H <sub>(15)</sub>	119,23 ± 4,23	119,19	0,03
C <sub>(5)</sub> – C <sub>(6)</sub> – C <sub>(7)</sub>	120,51 ± 6,15	121,74	1,02
C <sub>(7)</sub> – C <sub>(6)</sub> – H <sub>(15)</sub>	119,69 ± 2,97	119,29	0,34
C <sub>(6)</sub> – C <sub>(7)</sub> – H <sub>(16)</sub>	121,16 ± 3,84	121,10	0,05
C <sub>(8)</sub> – C <sub>(7)</sub> – H <sub>(16)</sub>	119,25 ± 4,30	121,10	1,55
C <sub>(8)</sub> – C <sub>(7)</sub> – C <sub>(6)</sub>	119,27 ± 6,90	118,33	0,79
C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub> – H <sub>(17)</sub>	116,82 ± 2,69	116,10	0,62
C <sub>(5)</sub> – N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub>	130,35 ± 2,06	128,74	1,23
H <sub>(17)</sub> – N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub>	111,72 ± 2,77	116,10	3,92
N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub> – O <sub>(1)</sub>	119,52 ± 2,26	123,65	3,46
N <sub>(4)</sub> – C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub>	118,24 ± 2,04	114,24	3,38
O <sub>(1)</sub> – C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub>	121,97 ± 2,56	122,25	0,23
C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(18)</sub>	107,51 ± 5,25	109,10	1,48
C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(19)</sub>	112,66 ± 5,23	110,10	2,27
C <sub>(2)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(20)</sub>	109,56 ± 5,91	109,10	0,42
H <sub>(19)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(18)</sub>	110,07 ± 3,92	109,20	0,79
H <sub>(20)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(18)</sub>	107,64 ± 6,16	110,20	2,38
H <sub>(19)</sub> – C <sub>(3)</sub> – H <sub>(20)</sub>	108,07 ± 4,31	109,20	1,04



### 4.3.3 Ângulo Diedral

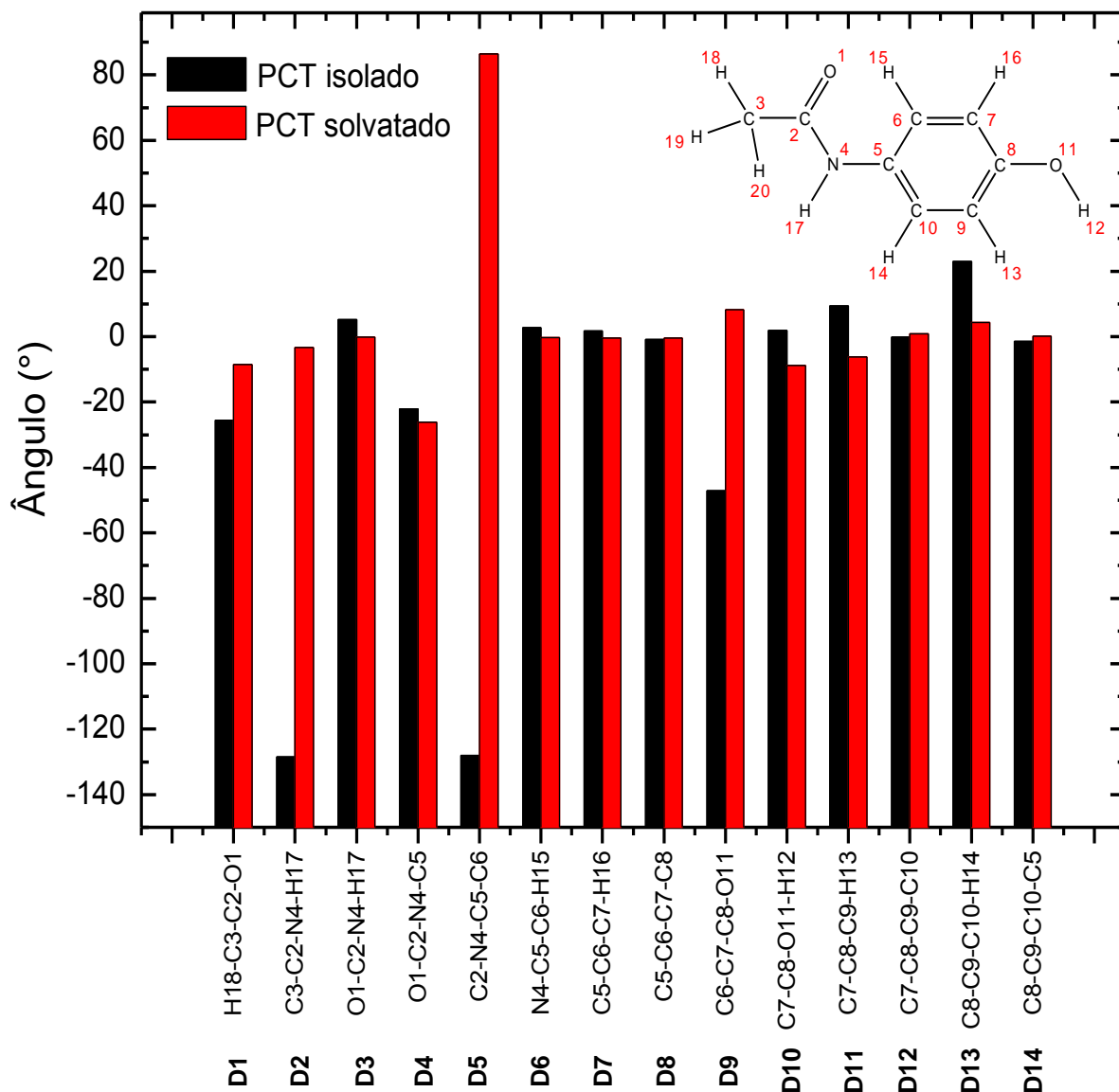
Os valores médios de alguns ângulos diedrais calculados para o PCT isolado e solvatado e seus respectivos desvios padrão, estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6** - Valores médios de alguns ângulos diedrais do PCT isolado e solvatado, com seus respectivos desvios padrão

Diedro	Átomos	Ângulo Diedral Médio (°)	
		PCT isolado	PCT solvatado
D1	H <sub>(18)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub> -O <sub>(1)</sub>	-25,56 ± 34,99	-8,50 ± 112,83
D2	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub> -N <sub>(4)</sub> -H <sub>(17)</sub>	-128,44 ± 113,82	-3,32 ± 171,07
D3	O <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -N <sub>(4)</sub> -H <sub>(17)</sub>	5,18 ± 11,30	-0,18 ± 10,86
D4	O <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -N <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	-22,06 ± 174,26	-26,20 ± 169,91
D5	C <sub>(2)</sub> -N <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	-128,01 ± 20,93	86,49 ± 30,81
D6	N <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -H <sub>(15)</sub>	2,74 ± 7,47	-0,33 ± 8,60
D7	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub> -H <sub>(16)</sub>	1,75 ± 168,71	-0,41 ± 174,22
D8	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub>	-0,80 ± 15,34	-0,39 ± 6,44
D9	C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -O <sub>(11)</sub>	-47,05 ± 172,05	8,20 ± 174,52
D10	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -O <sub>(11)</sub> -H <sub>(12)</sub>	1,84 ± 170,24	-8,74 ± 17,33
D11	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub> -H <sub>(13)</sub>	9,40 ± 168,06	-6,21 ± 173,53
D12	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub> -C <sub>(10)</sub>	-0,09 ± 14,02	0,83 ± 6,88
D13	C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub> -C <sub>(10)</sub> -H <sub>(14)</sub>	22,95 ± 170,47	4,28 ± 173,69
D14	C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub> -C <sub>(10)</sub> -C <sub>(5)</sub>	-1,41 ± 14,92	0,20 ± 6,43

Observando a Figura 11 pode-se visualizar a diferença entre os valores médios de alguns ângulos diedrais calculados para o PCT isolado e solvatado. Os principais efeitos da hidratação do PCT são observados para os diedros D2, D5 e D9, os demais não foram afetados de forma significativa pelo processo de hidratação. Nos diedros D2 e D9 estão presentes os átomos H<sub>(17)</sub> e O<sub>(11)</sub>, que estabelecem ligações de hidrogênio com a água, justificando assim, a variação destes diedros. Analisando o diedro D5, que apresentou a maior diferença quando comparou-se os valores médios dos ângulos diedrais do PCT isolado e solvatado, percebe-se que o processo de hidratação provocou uma intensa movimentação do diedro C<sub>(2)</sub> – N<sub>(4)</sub> – C<sub>(5)</sub> – C<sub>(6)</sub>, apesar do átomo de nitrogênio não estabelecer ligação

de hidrogênio com a água na simulação realizada. Na seção 4.6 será discutido a formação das ligações de hidrogênio do PCT com moléculas de água.



**Figura 11** - Comparação entre valores médios de alguns ângulos diedrais do PCT isolado (em preto) e PCT solvatado (em vermelho).

#### 4.4 Função de Distribuição Radial de Pares

De acordo com Borges (2012), a partir da Função de Distribuição Radial de Pares (FDRP),  $g(r)$ , é possível obter informações sobre o arranjo estrutural do sistema em estudo, tais como a existência de interações intermoleculares e o número de camadas de solvatação da molécula. De um modo geral, pode-se dizer

que ela relaciona números de átomos com a distância a um átomo de referência. A função  $g(r)$  entre os pares de átomos  $i$  e  $j$ , é calculada pela fórmula

$$g_{ij}(r) = \frac{N_{ij}(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_j}, \quad (4.1)$$

onde  $r$  é a distância entre as partículas  $i$  e  $j$ ;  $N_{ij}(r, r + \Delta r)$  é o número médio de partículas  $j$  encontradas numa casca esférica de raio interno  $r$  e raio externo  $r + \Delta r$ , centrada no átomo  $i$ ;  $4\pi r^2 \Delta r$  é o volume da casca esférica; e  $\rho_j$  é a densidade numérica média de  $j$  na caixa de simulação.

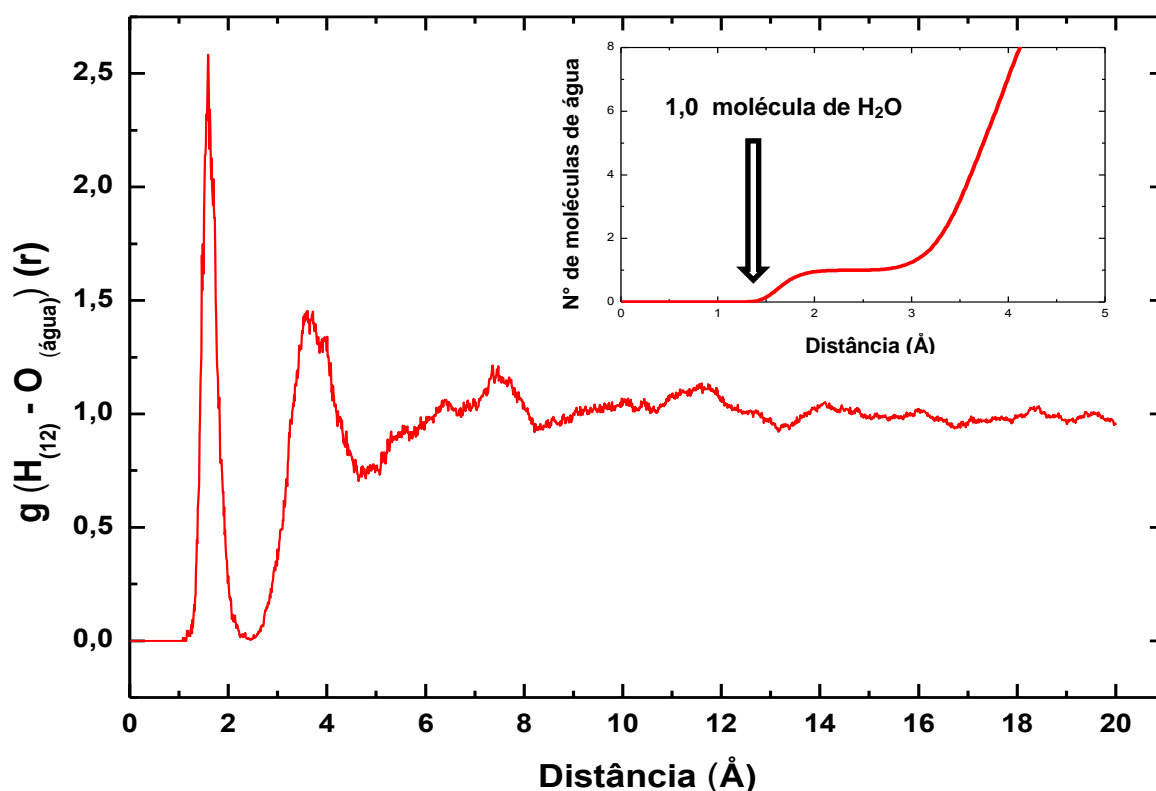
A função de distribuição radial de pares é, portanto, a razão entre a probabilidade de se encontrar um átomo da espécie  $j$  a uma certa distância radial do átomo  $i$  e a probabilidade de se encontrar esse par de átomos em um sistema aleatoriamente distribuído com densidade similar (SERRANO et al., 2004).

Através dos picos das funções de distribuição radial temos as distâncias médias mais prováveis entre os vizinhos, que para líquidos são associados a sua camada de solvatação (BORGES, 2012), e neste trabalho, associa-se à camada de hidratação. A integração da FDRP, Equação (4.1), fornece estimativa do número de moléculas de água a essa distância, ou número de coordenação,  $N_A$ , segundo a Equação

$$N_A = \frac{N_j}{V} 4\pi \int_0^{r^{min}} g_{ij}(r) r^2 dr . \quad (4.2)$$

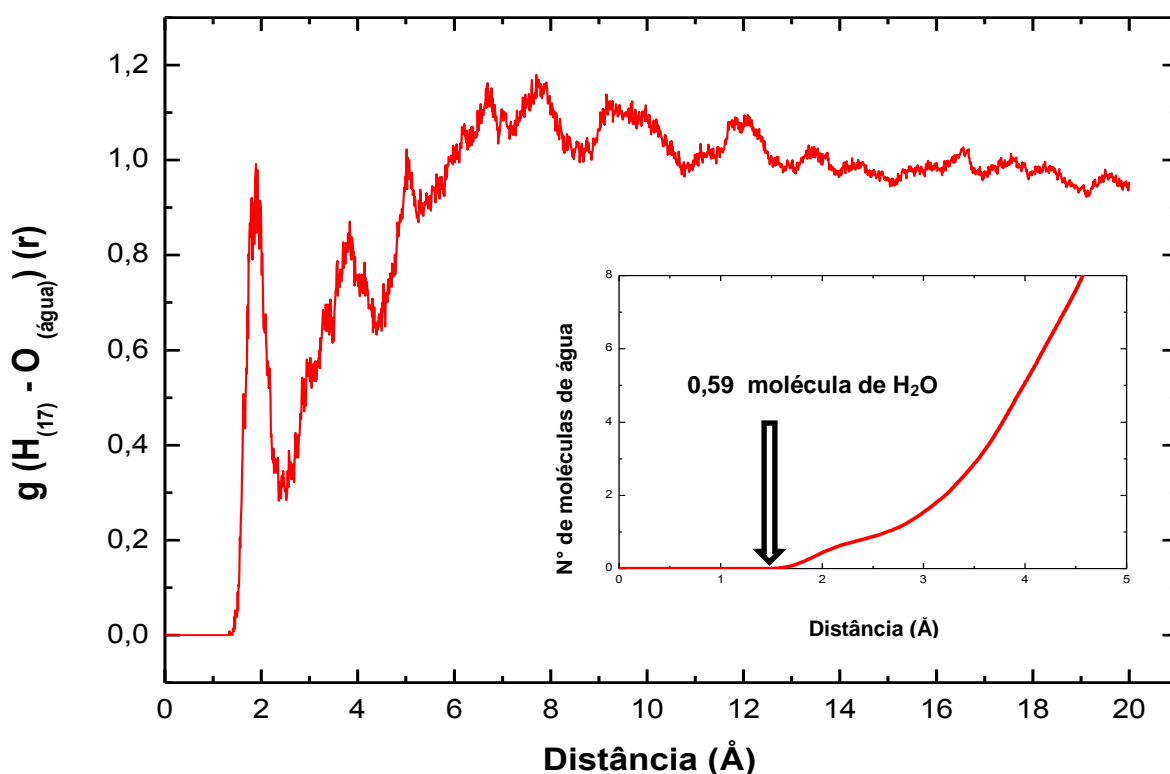
A Função de Distribuição Radial de Pares foi calculada para os átomos mais afetados pelo processo de hidratação do PCT, ou seja,  $H_{(12)}$ ,  $H_{(17)}$ ,  $N_{(4)}$ ,  $O_{(1)}$  e  $O_{(11)}$ . Assim, foram analisados os átomos de oxigênio das moléculas de água mais próximos dos átomos  $H_{(12)}$  e  $H_{(17)}$  e, os átomos de hidrogênio das moléculas de água mais próximos dos átomos  $N_{(4)}$ ,  $O_{(1)}$  e  $O_{(11)}$ .

Na Figura 12 está apresentada a FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>(12)</sub>. A primeira esfera de hidratação apresenta um pico bem definido a 1,65 Å situado entre 1,10 – 2,27 Å, isso nos sugere a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo H<sub>(12)</sub>. A integração da função de distribuição radial mostra que esta camada é formada por uma molécula de água, em média. A segunda camada varia entre 2,57 – 4,69 Å com pico máximo em 3,61 Å e é composta em média por 10,79 moléculas de água.



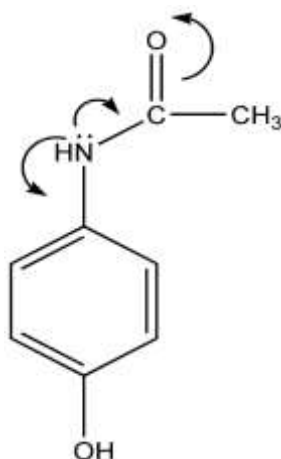
**Figura 12** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>(12)</sub> do PCT. Observa-se duas camadas de solvatação: a primeira, muito bem definida, estende-se de 1,10 a 2,27 Å com o máximo da distribuição em 1,65 Å; a segunda estende-se de 2,57 a 4,69 Å com o máximo do pico ocorrendo em 3,61 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada na parte superior do gráfico.

A primeira camada de hidratação centrada no átomo H<sub>(17)</sub> ocorre entre 1,38 – 2,47 Å, com o valor máximo de distribuição em 1,87 Å e é composta em média por 0,59 molécula de água que pode ser visto na Figura 13. Isso nos sugere que os oxigênios das moléculas de água desta camada formam ligações de hidrogênios com o átomo H<sub>(17)</sub>. A segunda camada varia entre 2,57 – 4,37 Å com pico máximo em 3,82 Å, e possui em média 5,0 moléculas de água.



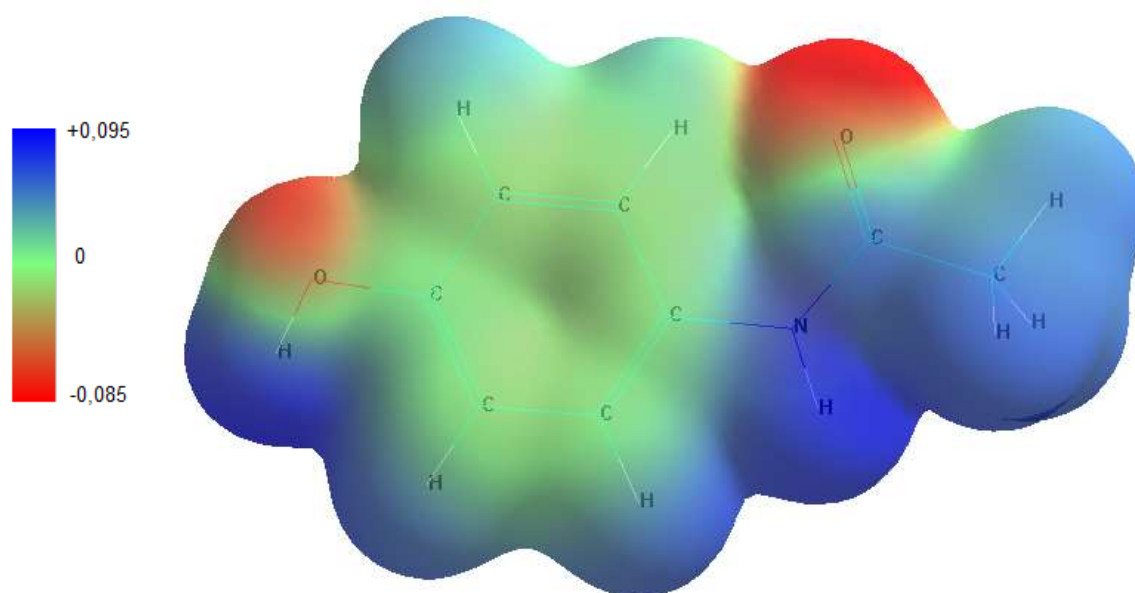
**Figura 13** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $H_{(17)}$  do PCT. Observa-se duas camadas de solvatação: a primeira estende-se de 1,38 a 2,47 Å com o máximo da distribuição em 1,87 Å; a segunda estende-se de 2,57 a 4,37 Å com o máximo do pico ocorrendo em 3,82 Å. A integração da FDRP é mostrada na parte inferior do gráfico.

Na estrutura do PCT o par de elétrons do átomo  $N_{(4)}$  do grupo amida pode entrar em ressonância com o anel benzênico e também com o átomo  $O_{(1)}$  da carbonila (Figura 14). O efeito de ressonância é a retirada ou a doação de elétrons através de uma ligação  $\pi$ . Os substituintes com efeito de ressonância de doação de elétrons possuem a estrutura geral  $-\ddot{Y}$  onde o átomo  $Y$  possui um par solitário de elétrons disponíveis para a doação (McMURRY, 2011).



**Figura 14** - Possibilidade de ressonância existente na estrutura do PCT.

O paracetamol apresenta um efeito de ressonância no grupo amida, indicando um possível aumento da carga negativa no oxigênio carbonílico. O mapa do potencial eletrostático obtido pelo método semi-empírico PM3, com o valor da controle para densidade eletrônica  $5 \times 10^{-3} \text{ e.cm}^{-3}$ , é mostrado na Figura 15.

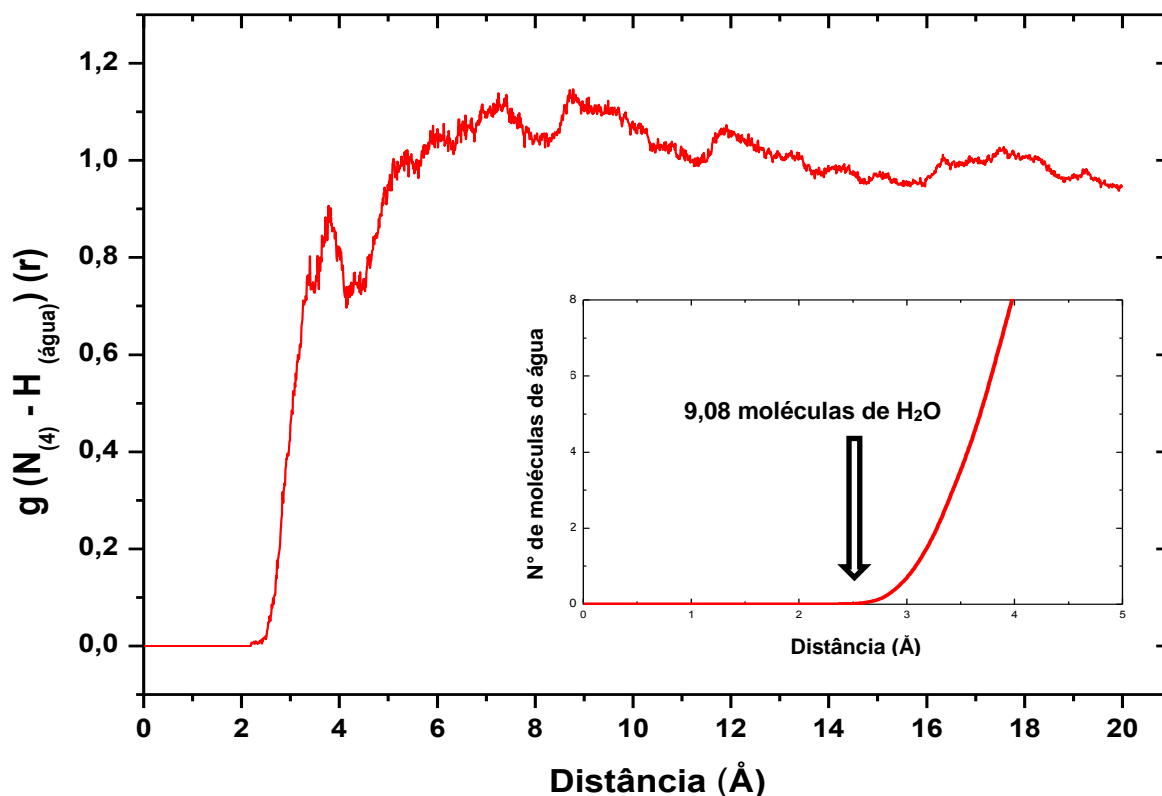


**Figura 15** - Mapa do potencial eletrostático do PCT. As regiões vermelhas indicam presença de cargas negativas e as regiões em azul representam cargas positivas.

Observa-se na Figura 15 que o átomo de oxigênio carbonílico,  $O_{(1)}$ , e o átomo de oxigênio da hidroxila,  $O_{(11)}$ , representados pelas regiões vermelhas, apresentam altas cargas negativas e por isso atraem átomos de hidrogênio das moléculas de água. Já o átomo de hidrogênio da hidroxila,  $H_{(12)}$ , e o átomo de hidrogênio,  $H_{(17)}$ , ligado ao átomo  $N_{(4)}$ , representados pelas regiões em azul, apresentam cargas positivas, razão que atrai os átomos de oxigênio das moléculas de água. O átomo  $N_{(4)}$ , também encontra-se na região em azul, indicando que este átomo possui baixo potencial de atrair átomos de hidrogênio das moléculas de água.

No caso da simulação do PCT solvatado, o par de elétrons do átomo  $N_{(4)}$  foi doado através de uma ligação  $\pi$  para o átomo  $O_{(1)}$  da carbonila por efeito de ressonância (Figura 14). Por esse motivo o átomo de nitrogênio tornou-se menos negativo, atraindo pouco as moléculas de água e o átomo  $O_{(1)}$ , que apresenta carga negativa elevada, ficou solvatado por várias moléculas de água.

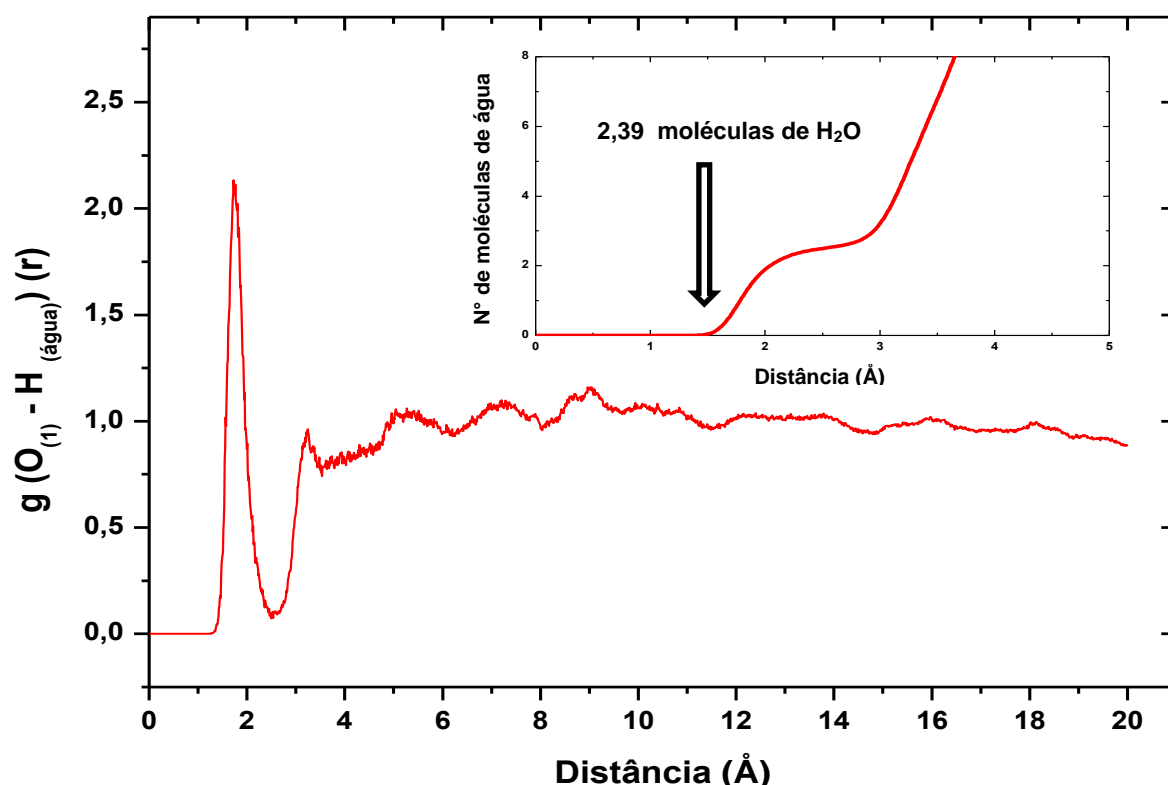
A função de distribuição radial de pares das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $N_{(4)}$  é apresentada na Figura 16.



**Figura 16** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $N_{(4)}$  do PCT. O primeiro pico estende-se de 2,26 a 4,20 Å com o máximo da distribuição em 3,82 Å. O segundo pico apresenta intensidade muito baixa para ser considerado significativo. A integração da FDRP é mostrada na parte inferior do gráfico.

A primeira esfera de hidratação centrada no átomo  $N_{(4)}$  vista pela FDRP (Figura 16), varia na faixa 2,26 – 4,20 Å com valor máximo de distribuição situado em 3,82 Å. Esta camada de solvatação contém em média 9,08 moléculas de água, mas não caracteriza formação de ligação de hidrogênio, pois a intensidade do pico é pequena para ser considerada significativa, e a distância de  $r_{min}$  e  $r_{max}$  da primeira esfera de solvatação não corresponde aos valores considerados para comprimento de ligação de hidrogênio. A densidade das moléculas de água nesta esfera está abaixo da densidade da distribuição das moléculas de água quando tratada como um gás ideal. Os demais picos são muito difusos para serem considerados na análise.

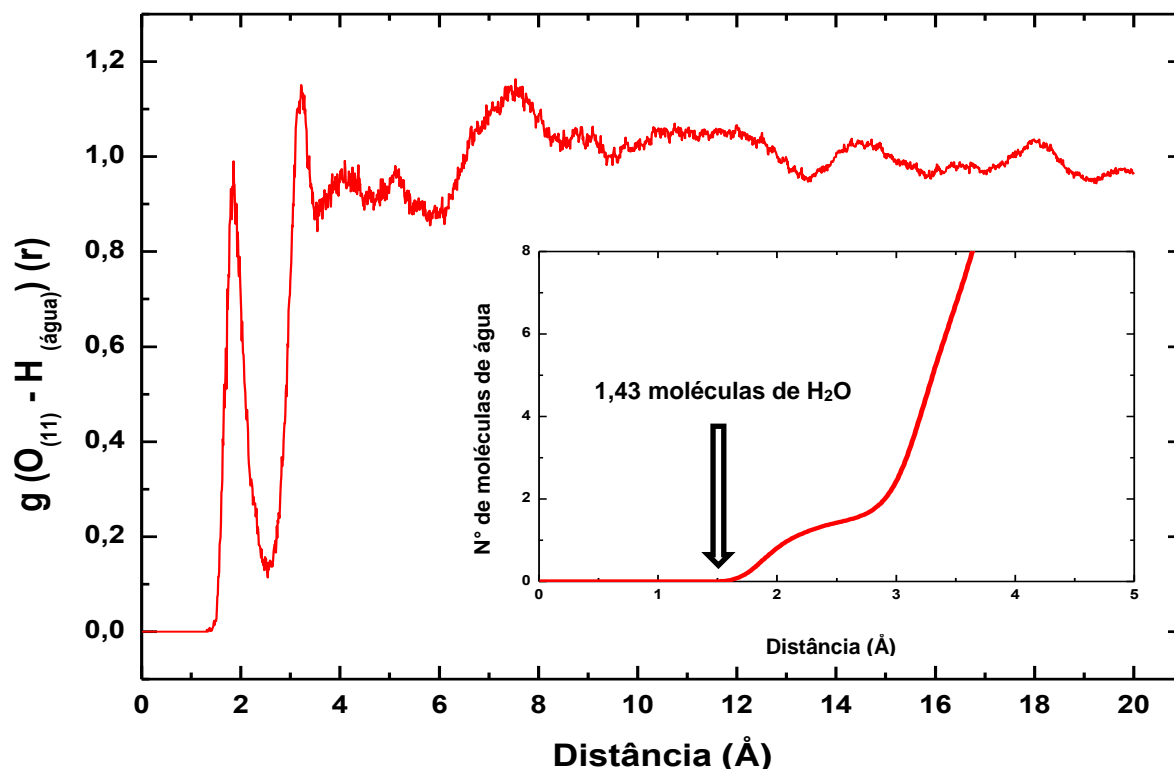
A primeira camada de hidratação centrada no átomo  $O_{(1)}$  é mostrada na Figura 17 e apresenta um pico muito bem definido situado entre 1,33 – 2,43 Å. O máximo desse pico ocorre em 1,71 Å e contém uma média de 2,39 moléculas de água, caracterizando formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo  $O_{(1)}$ . O segundo pico apresenta intensidade muito baixa para ser considerado significativo.



**Figura 17** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $O_{(1)}$  do PCT. O primeiro pico, muito bem definido, estende-se de 1,33 a 2,43 Å com o máximo da distribuição em 1,71 Å. O segundo pico apresenta intensidade muito baixa para ser considerado significativo. A integração da FDRP é mostrada na parte superior do gráfico.

Na Figura 18 é apresentada a distribuição radial das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $O_{(11)}$ . Nota-se a existência de dois picos bem definidos no gráfico. A primeira camada de solvatação, referente ao primeiro pico, localiza-se na faixa 1,33 – 2,51 Å, com valor máximo da distribuição em 1,87 Å e possui uma média de 1,43 moléculas de água, caracterizando a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo  $O_{(11)}$  do PCT. A segunda camada de solvatação estende-se de 2,63 a 3,55 Å, com valor máximo da distribuição situado em 3,23 Å e é composta em média por 5,59 moléculas de água.





**Figura 18** - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $O_{(11)}$  do PCT. Observa-se duas camadas de solvatação: a primeira estende-se de 1,33 a 2,51 Å com o máximo da distribuição em 1,87 Å; a segunda estende-se de 2,63 a 3,55 Å com o máximo do pico ocorrendo em 3,23 Å. A integração da FDRP é mostrada na parte inferior do gráfico.

## 4.5 Tempo Médio de Residência

O tempo na qual as moléculas de água se ligam ao soluto por meio da coordenação é chamado de Tempo Médio de Residência (TMR), denotado pela letra  $\tau$  (MARTINS, 2012).

O tempo mais adequado para medir 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 (IMPEY et al., 1983). O TMR é dado pelo produto do número médio de ligantes,  $n$ , em uma dada camada pelo tempo total de simulação ( $t_{sim}$ ), dividido pelo número de eventos de troca contabilizados,  $N$  (MARTINS, 2012).

Todos os valores do 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. A distância do átomo do início,

$r_{min}$ , ao final,  $r_{max}$ , da primeira camada de solvatação do PCT adotados para o cálculo do TMR são mostrados na Tabela 7. Como o átomo N<sub>(4)</sub> apresenta baixa densidade de moléculas de água na sua primeira esfera de solvatação, devido ao efeito estérico e de ressonância, não há razão para o cálculo do TMR das moléculas de água nesta esfera, pois na simulação não foi observado a formação de ligação de hidrogênio deste átomo com moléculas de água.

**Tabela 7** - Valores de  $r_{min}$  e  $r_{max}$  para os sítios H<sub>(12)</sub>, H<sub>(17)</sub>, O<sub>(1)</sub> e O<sub>(11)</sub> da primeira camada de hidratação do PCT

Sítio do PCT	Distância (Å)			
	$r_{min}$ (O água)	$r_{max}$ (O água)	$r_{min}$ (H água)	$r_{max}$ (H água)
H <sub>(12)</sub>	1,10	2,27	.....	.....
H <sub>(17)</sub>	1,38	2,47	.....	.....
O <sub>(1)</sub>	.....	.....	1,33	2,43
O <sub>(11)</sub>	.....	.....	1,33	2,51

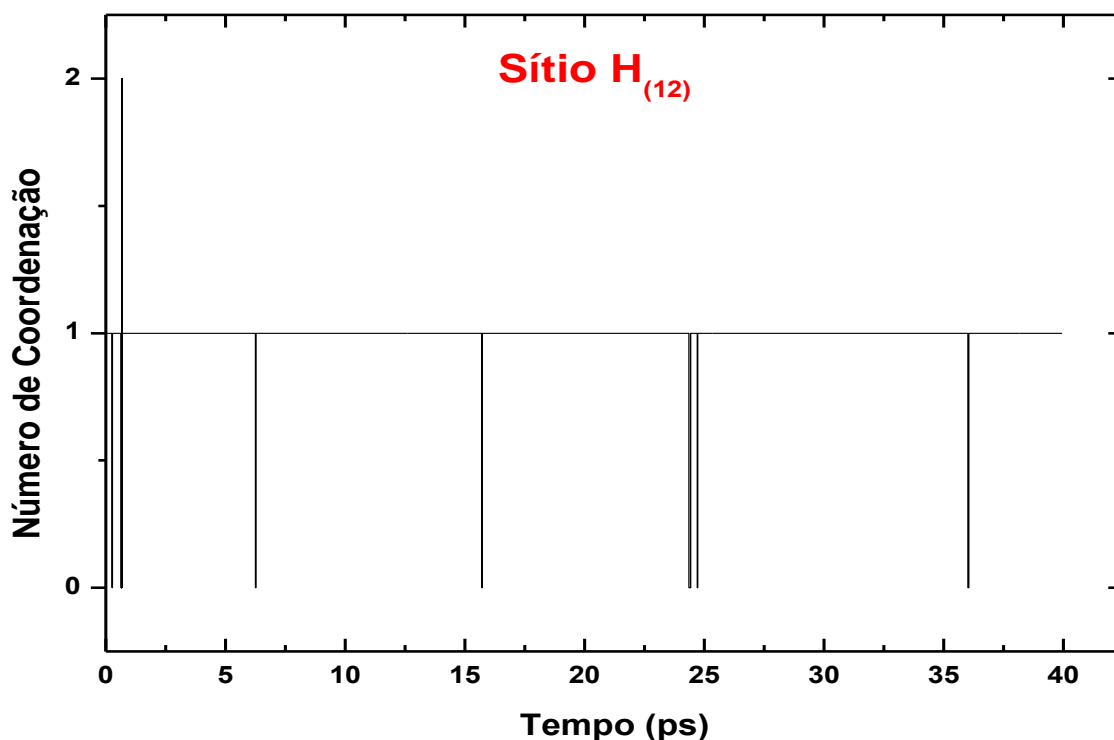
O tempo médio de residência, a frequência de troca entre as moléculas de água na primeira camada de hidratação para os sítios H<sub>(12)</sub>, H<sub>(17)</sub>, O<sub>(1)</sub> e O<sub>(11)</sub> do PCT e o número de coordenação para esta camada estão apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8** - Tempo médio de residência, frequência de troca e número de coordenação para os sítios H<sub>(12)</sub>, H<sub>(17)</sub>, O<sub>(1)</sub> e O<sub>(11)</sub> da primeira camada de hidratação do PCT

Sítio do PCT	TMR	Frequência de Troca	Número de Coordenação
	$\tau$ (ps)	N (molécula/ps)	n (molécula)
H <sub>(12)</sub>	2,851	0,33	0,99
H <sub>(17)</sub>	0,102	4,26	0,59
O <sub>(1)</sub>	0,975	3,29	2,39
O <sub>(11)</sub>	0,099	4,68	1,43

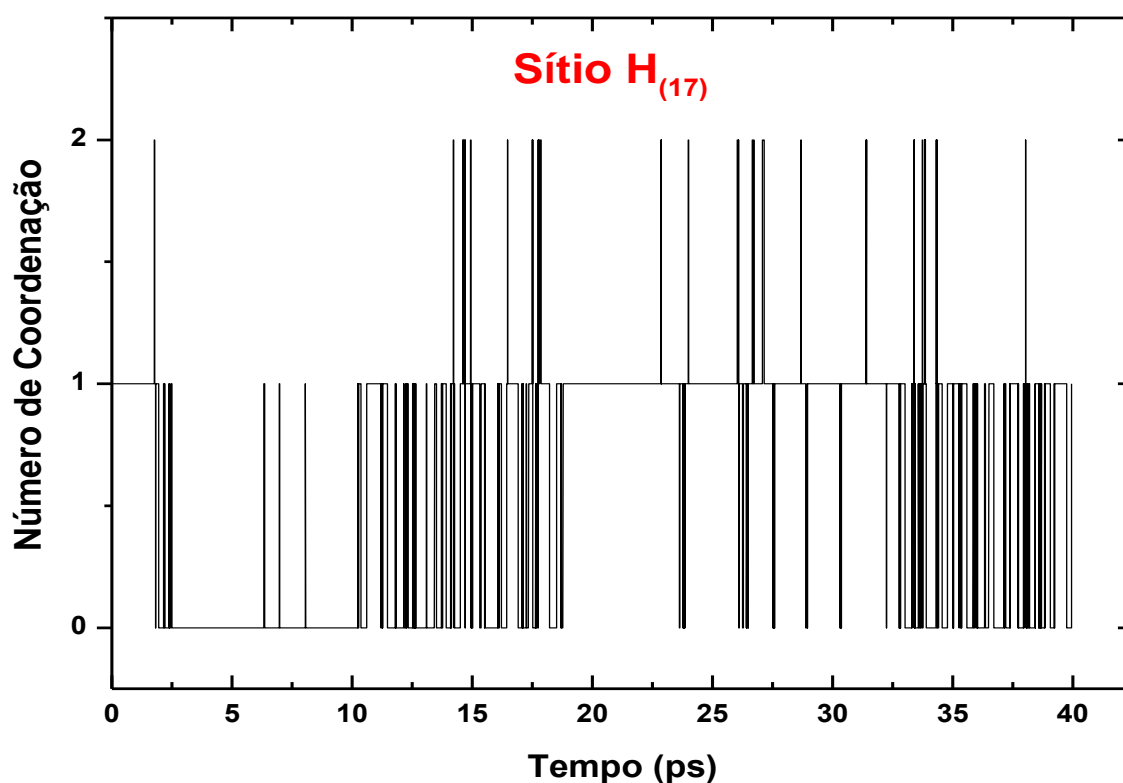
Com os dados apresentados na Tabela 8 percebe-se que, em média, a primeira camada de hidratação do sítio H<sub>(12)</sub> contém uma molécula de água e este número varia muito pouco durante a simulação, como pode ser visto na Figura 19. O TMR da molécula de água nesse sítio (2,851 ps) é bem maior do que para os demais sítios analisados e a frequência de troca é de aproximadamente uma molécula em cada 3ps de simulação. A baixa frequência de troca sugere forte

ligação de hidrogênio da molécula de água com o átomo  $H_{(12)}$ . Isso 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 hidrogênio da hidroxila.



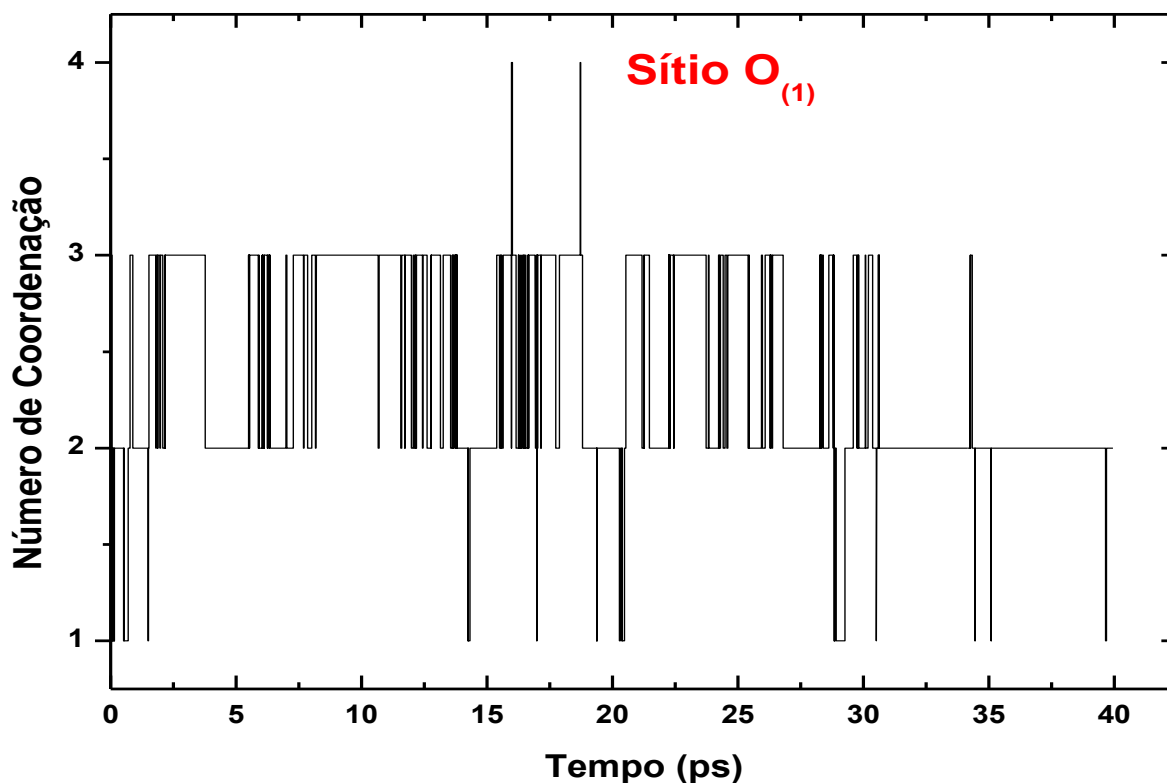
**Figura 19** - Variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação no sítio  $H_{(12)}$  do PCT, de  $r_{\min}$  1,10 Å e  $r_{\max}$  2,27 Å.

Já o TMR das moléculas de água entorno do sítio  $H_{(17)}$  na primeira camada de solvatação é de 0,102 ps e a frequência de troca das moléculas de água nesta camada (4,26 moléculas/ps) é de aproximadamente 13 vezes maior que o sítio  $H_{(12)}$ . Fica claro que, a sustentabilidade das interações entre as moléculas de água e o sítio  $H_{(17)}$  é bem menos estável do que aquela observada para o sítio  $H_{(12)}$ . Nota-se, pela Figura 20, que o número de moléculas na primeira esfera de solvatação do sítio  $H_{(17)}$  varia de 0 a 2 moléculas, e na média, esta esfera apresenta 0,59 molécula de água. Percebe-se também, que durante alguns momentos na simulação, a primeira esfera de solvatação permaneceu sem moléculas de água.



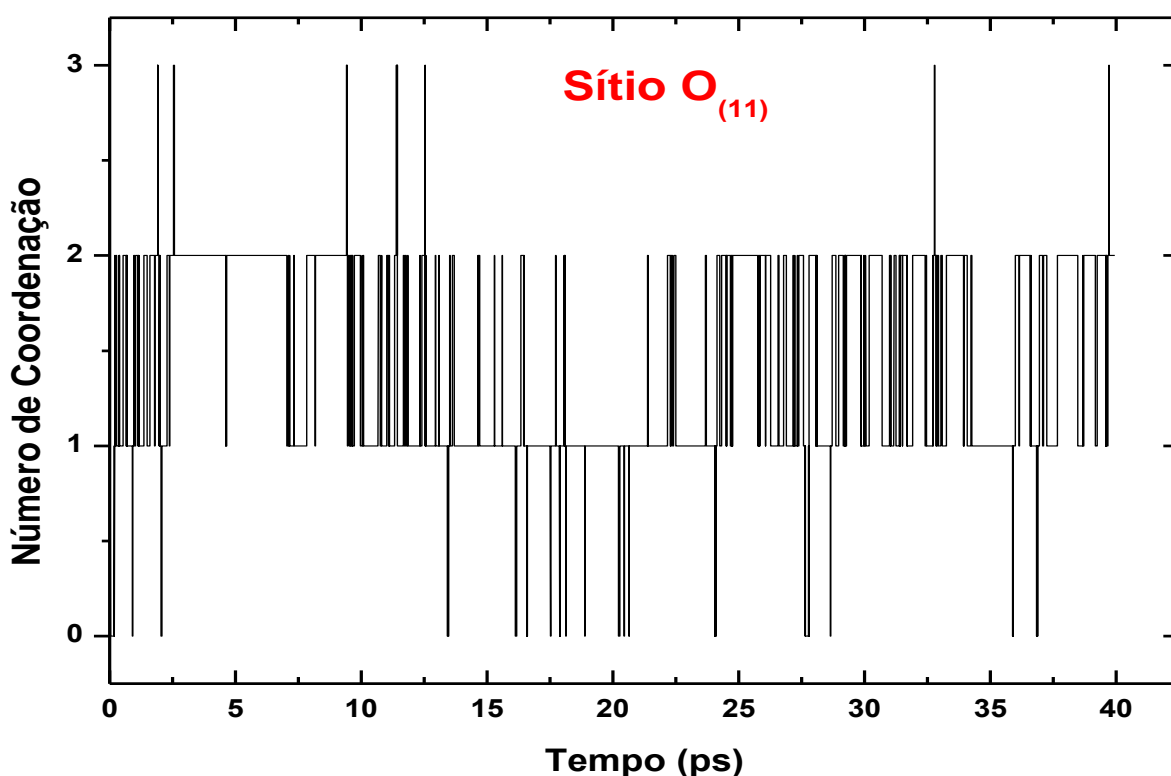
**Figura 20** - Variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação no sítio H<sub>(17)</sub> do PCT, de  $r_{\min}$  1,38 Å e  $r_{\max}$  2,47 Å.

Para o sítio O<sub>(1)</sub> verifica-se que o TMR das moléculas de água na primeira camada de solvatação é de 0,975 ps e a frequência de troca destas moléculas nesta camada é de 3,29 moléculas/ps. Nota-se, pela Figura 21, que o número de moléculas na primeira esfera de solvatação do sítio O<sub>(1)</sub> varia de 1 a 4 moléculas, sendo que na maior parte da simulação o número de moléculas nesta esfera varia de 2 a 3, apresentando 2,39 moléculas de água em média. Percebe-se ainda, que este sítio nunca fica sem moléculas de água, ou seja, há formação de ligação de hidrogênio da água com o átomo O<sub>(1)</sub>, o tempo todo da simulação.



**Figura 21** - Variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação no sítio  $O_{(1)}$  do PCT, de  $r_{\min}$  1,33 Å e  $r_{\max}$  2,43 Å.

A frequência de troca das moléculas de água ao redor do sítio  $O_{(1)}$  na primeira camada de solvatação é de 4,68 moléculas/ps. O TMR das moléculas de água é de 0,099 ps. Nota-se pela Figura 22 que o número de moléculas na primeira esfera de solvatação do sítio  $O_{(1)}$  varia de 0 a 3 moléculas, sendo que na maior parte da simulação o número de moléculas nesta esfera varia de 1 a 2, e em média, apresenta 1,43 moléculas de água. Percebe-se ainda, que este sítio permanece em alguns momentos sem moléculas de água na primeira esfera de solvatação.



**Figura 22** - Variação do número de moléculas de água na primeira esfera de solvatação no sítio  $O_{(11)}$  do PCT, de  $r_{\min}$  1,33 Å e  $r_{\max}$  2,51 Å.

#### 4.6 Análise das Ligações de Hidrogênio

A ligação de hidrogênio é uma interação química que possui grande influência na estrutura e reatividade dos compostos. A forma clássica deste tipo de interação é definida como uma força atrativa entre um grupo polar  $X^{\delta-} - H^{\delta+}$  de um lado, e átomos  $A^{\delta-}$  de outro, sendo  $X = O, N, \text{ halogênios}$  e  $A = O, N, S, \text{ iodetos, etc}$  (DUVOISIN JR et al., 2011; STEINER, 2002). A ligação de hidrogênio é predominantemente eletrostática, o que leva a uma acentuada flexibilidade no comprimento de ligação e ângulo. Entretanto, para interações do tipo  $X - H \cdots A$  existe um limite de distância entre  $H \cdots A$  que varia de 3,0 a no máximo 3,2 Å, para serem consideradas potencialmente ligação de hidrogênio (STEINER, 2002).

Quanto ao critério geométrico da ligação de hidrogênio, há preferência para ângulos  $X - H \cdots A$  lineares, que são estatisticamente favorecidos sobre os não lineares, podendo o ângulo ser maior que 90°, e mais conservadoramente, maior que 110° (STEINER, 2002). Existe grande interesse na compreensão dos motivos que

levam ou não à linearidade de ligações de hidrogênio presentes em macromoléculas (DUVOISIN JR et al., 2011).

Considerando o TMR das moléculas de água discutidos na seção anterior, foram analisadas as ligações de hidrogênio entre as moléculas de água e os sítios  $H_{(12)}$ ,  $H_{(17)}$ ,  $O_{(1)}$  e  $O_{(11)}$  do PCT.

#### 4.6.1 Sítio $H_{(12)}$

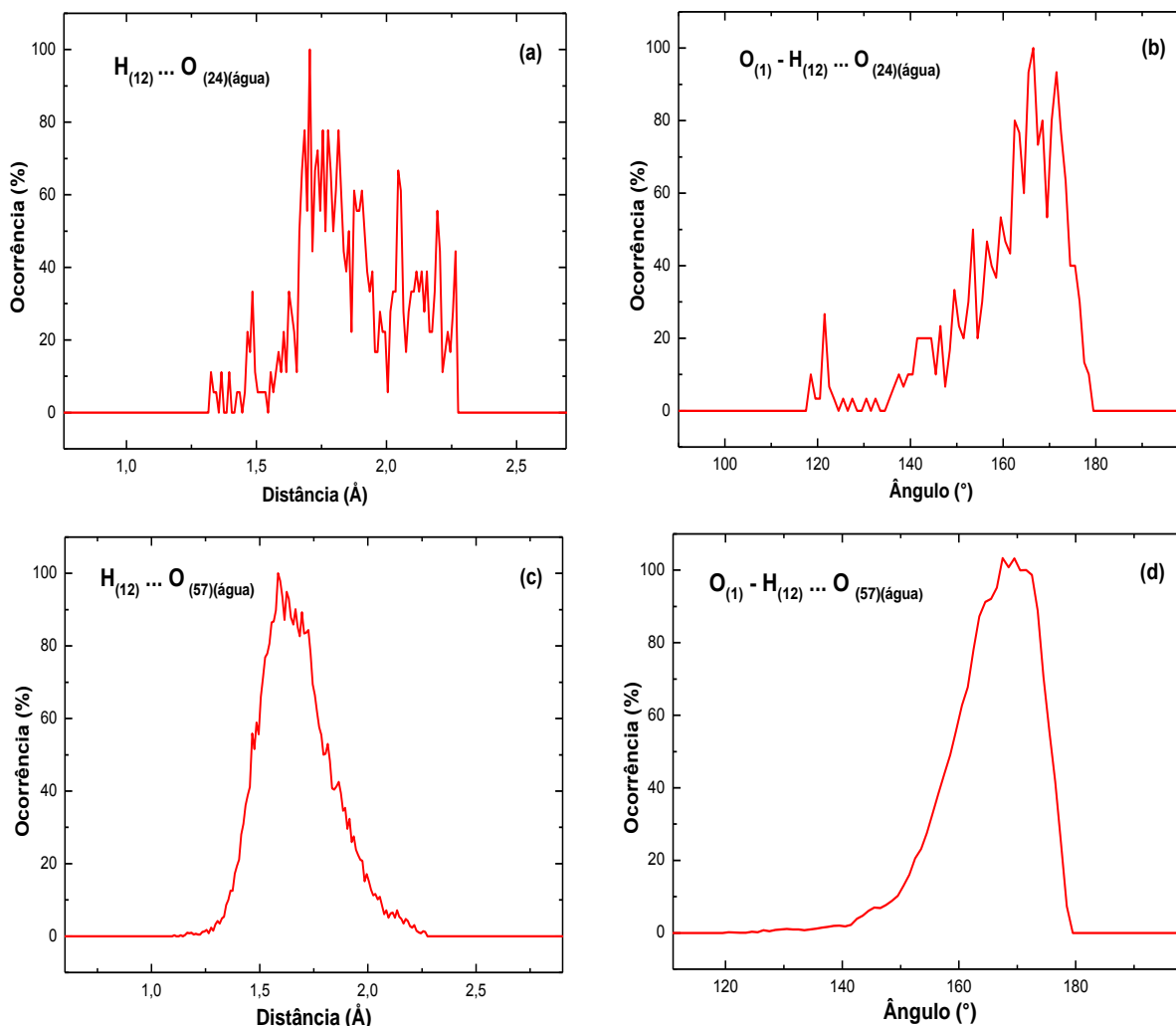
O sítio  $H_{(12)}$  foi analisado com dois átomos de oxigênio das moléculas de água que estiveram presentes (frequentaram) a primeira camada de solvatação deste sítio. A distância entre o átomo  $H_{(12)}$  do PCT e os átomos  $O_{(24)}$  e  $O_{(57)}$  de diferentes moléculas de água, e os ângulos  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(24)}(\text{água})$  e  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(57)}(\text{água})$  são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9** - Valores médios das distâncias entre o átomo  $H_{(12)}$  do PCT e os átomos  $O_{(24)}$  e  $O_{(57)}$  de diferentes moléculas de água, e dos ângulos  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(24)}(\text{água})$  e  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(57)}(\text{água})$ , com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°)

Parâmetro Geométrico	Valor Calculado
$H_{(12)} \dots O_{(24)}(\text{água})$	$1,87 \pm 0,21$
$H_{(12)} \dots O_{(57)}(\text{água})$	$1,67 \pm 0,17$
$O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(24)}(\text{água})$	$162,18 \pm 12,15$
$O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(57)}(\text{água})$	$166,41 \pm 7,81$

Verifica-se que as distâncias e os ângulos formados entre o átomo  $H_{(12)}$  do PCT e os átomos  $O_{(24)}$  e  $O_{(57)}$  das moléculas de água, confirmam a existência de ligação de hidrogênio. As interações  $H_{(12)} \dots O_{(24)}(\text{água})$  e  $H_{(12)} \dots O_{(57)}(\text{água})$  ocorreram durante 0,65 ps e 39,16 ps com frequência de troca de 6 e 7 vezes, respectivamente. Nota-se que, o átomo  $H_{(12)}$  forma ligação de hidrogênio com o  $O_{(57)}$  da água praticamente o tempo todo da simulação (40 ps) com baixa frequência de troca. Percebe-se então que, o átomo de hidrogênio da hidroxila do PCT estabelece uma ligação de hidrogênio permanente com a água, e apenas em um período muito curto, ocorreu a formação de duas ligações de hidrogênio, conforme já observado na Figura 19.

Na Figura 23 são apresentadas as funções de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(12)}$  do PCT e os átomos  $O_{(24)}$  e  $O_{(57)}$  de diferentes moléculas de água e as funções de distribuição dos ângulos  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(24)}(\text{água})$  e  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(57)}(\text{água})$



**Figura 23** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(12)}$  do PCT e o átomo  $O_{(24)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(24)}(\text{água})$ ; (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(12)}$  do PCT e o átomo  $O_{(57)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $O_{(1)} - H_{(12)} \dots O_{(57)}(\text{água})$ .

#### 4.6.2 Sítio $H_{(17)}$

O sítio  $H_{(17)}$  foi analisado com três átomos de oxigênio das moléculas de água que permaneceram o maior tempo na primeira camada de solvatação deste sítio. A distância entre o átomo  $H_{(17)}$  e os átomos  $O_{(8)}$ ,  $O_{(16)}$  e  $O_{(27)}$  de diferentes moléculas de água e os ângulos  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(8)}(\text{água})$ ,  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(16)}(\text{água})$  e  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(27)}(\text{água})$ , são apresentados na Tabela 10.

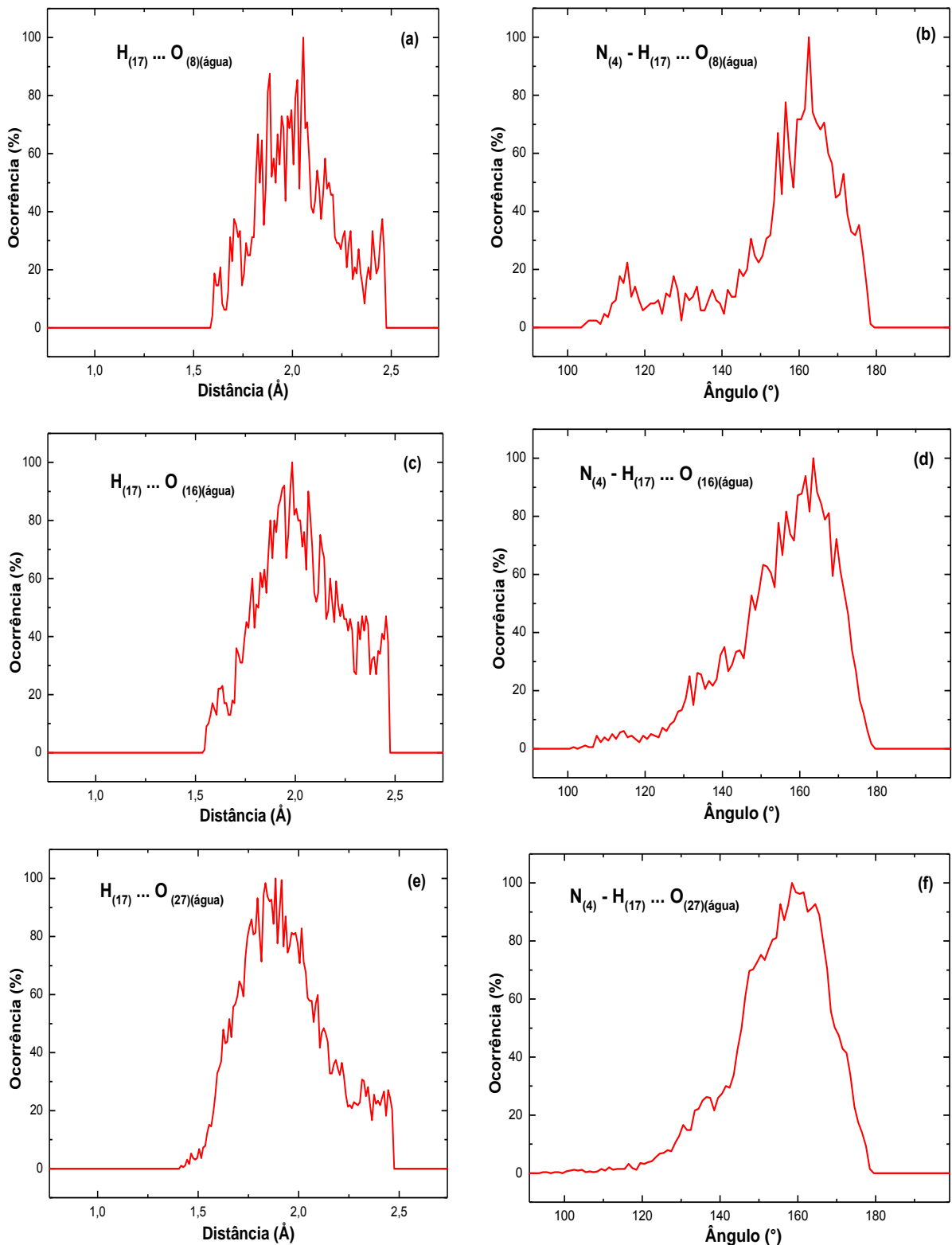


**Tabela 10** - Valores médios das distâncias entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e os átomos  $O_{(8)}$ ,  $O_{(16)}$  e  $O_{(27)}$  de diferentes moléculas de água, e dos ângulos  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(8)}(\text{água})$ ,  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(16)}(\text{água})$  e  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(27)}(\text{água})$ , com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°)

Parâmetro Geométrico	Valor Calculado
$H_{(17)} \dots O_{(8)}(\text{água})$	$2,02 \pm 0,20$
$H_{(17)} \dots O_{(16)}(\text{água})$	$2,03 \pm 0,21$
$H_{(17)} \dots O_{(27)}(\text{água})$	$1,94 \pm 0,22$
$N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(8)}(\text{água})$	$156,27 \pm 16,32$
$N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(16)}(\text{água})$	$156,09 \pm 13,49$
$N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(27)}(\text{água})$	$156,13 \pm 12,14$

Com as informações apresentadas na Tabela 10 verifica-se que as distâncias e os ângulos formados entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e os átomos  $O_{(8)}$ ,  $O_{(16)}$  e  $O_{(27)}$  das moléculas de água, confirmam a existência de ligação de hidrogênio. As interações  $H_{(17)} \dots O_{(8)}(\text{água})$ ,  $H_{(17)} \dots O_{(16)}(\text{água})$  e  $H_{(17)} \dots O_{(27)}(\text{água})$  ocorreram durante 2,02 ps, 5,51 ps e 11,19 ps, com frequência de troca de 7, 33 e 35 vezes, sendo o tempo médio destas interações de 0,29 ps, 0,17 ps e 0,32 ps, respectivamente. Considerando que 0,5 ps corresponde ao tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio no solvente (MARTINS, 2012), pode-se admitir que os átomos de oxigênio das moléculas de água frequentaram a primeira camada de solvatação do  $H_{(17)}$  por um período igual ou superior a 0,5 ps, estabelecendo ligação de hidrogênio com o átomo  $H_{(17)}$ , mesmo o tempo médio dessas interações sendo inferiores a 0,5 ps. Pois, conforme a Figura 20 apresentada anteriormente, o átomo  $H_{(17)}$  é capaz de estabelecer até duas ligações de hidrogênio com a água. Nota-se também que, outros sete átomos de oxigênio da água frequentaram a primeira esfera de solvatação do átomo  $H_{(17)}$  do PCT, mas não permaneceram tempo suficiente para estabelecerem ligação de hidrogênio sustentável.

A função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e os átomos  $O_{(8)}$ ,  $O_{(16)}$  e  $O_{(27)}$  de diferentes moléculas de água e dos ângulos  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(8)}(\text{água})$ ,  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(16)}(\text{água})$  e  $N_{(4)} - H_{(17)} \dots O_{(27)}(\text{água})$  são mostradas na Figura 24.



**Figura 24** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e o átomo  $O_{(8)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $N_{(4)} - H_{(17)} \cdots O_{(8)}(\text{água})$ ; (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e o átomo  $O_{(16)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $N_{(4)} - H_{(17)} \cdots O_{(16)}(\text{água})$ ; (e) Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{(17)}$  do PCT e o átomo  $O_{(27)}$  da água; (f) Função de distribuição do ângulo  $N_{(4)} - H_{(17)} \cdots O_{(27)}(\text{água})$ .

### 4.6.3 Sítio O<sub>(1)</sub>

O sítio O<sub>(1)</sub> foi analisado com quatro átomos de hidrogênio das moléculas de água que permaneceram o maior tempo na primeira camada de solvatação deste sítio. A distância entre o átomo O<sub>(1)</sub> e os átomos H<sub>(176)</sub>, H<sub>(241)</sub>, H<sub>(242)</sub> e H<sub>(310)</sub> de diferentes moléculas de água e os ângulos C<sub>(2)</sub>-O<sub>(1)</sub>...H<sub>(176)</sub>(água), C<sub>(2)</sub>-O<sub>(1)</sub>...H<sub>(241)</sub>(água), C<sub>(2)</sub>-O<sub>(1)</sub>...H<sub>(242)</sub>(água) e C<sub>(2)</sub>-O<sub>(1)</sub>...H<sub>(310)</sub>(água) são apresentados na Tabela 11.

**Tabela 11** - Valores médios das distâncias entre o átomo O<sub>(1)</sub> do PCT e os átomos H<sub>(176)</sub>, H<sub>(241)</sub>, H<sub>(242)</sub> e H<sub>(310)</sub> de diferentes moléculas de água, e os ângulos C<sub>(2)</sub>-O<sub>(1)</sub>...H<sub>(176)</sub>(água), C<sub>(2)</sub>-O<sub>(1)</sub>...H<sub>(241)</sub>(água), C<sub>(2)</sub>-O<sub>(1)</sub>...H<sub>(242)</sub>(água) e C<sub>(2)</sub>-O<sub>(1)</sub>...H<sub>(310)</sub>(água), com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms ( Å) e os ângulos em graus(°)

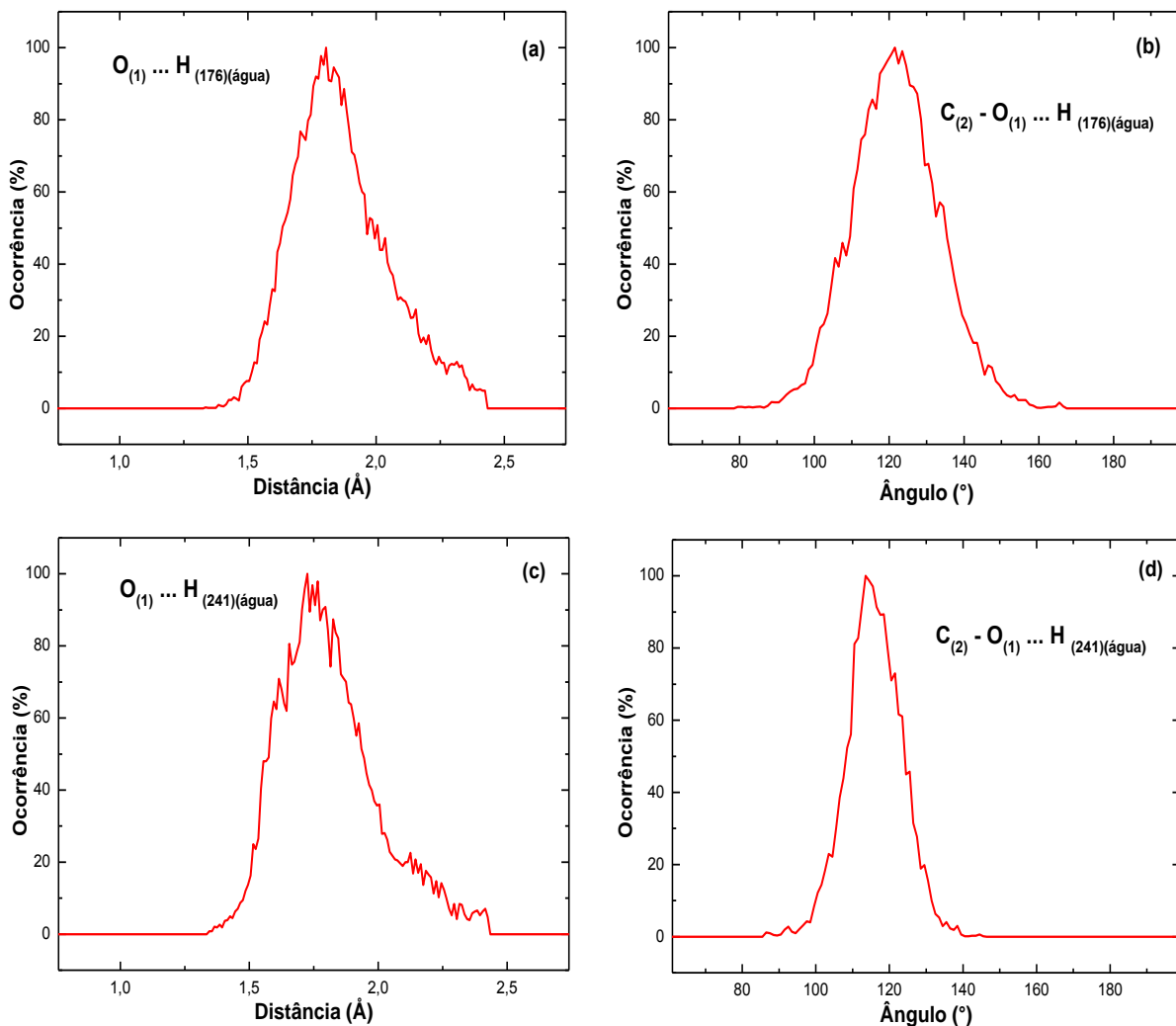
Parâmetro Geométrico	Valor Calculado
O <sub>(1)</sub> ...H <sub>(176)</sub> (água)	1,86 ± 0,19
O <sub>(1)</sub> ...H <sub>(241)</sub> (água)	1,81 ± 0,19
O <sub>(1)</sub> ...H <sub>(242)</sub> (água)	1,80 ± 0,18
O <sub>(1)</sub> ...H <sub>(310)</sub> (água)	1,79 ± 0,18
C <sub>(2)</sub> -O <sub>(1)</sub> ...H <sub>(176)</sub> (água)	122,87 ± 11,55
C <sub>(2)</sub> -O <sub>(1)</sub> ...H <sub>(241)</sub> (água)	116,95 ± 7,54
C <sub>(2)</sub> -O <sub>(1)</sub> ...H <sub>(242)</sub> (água)	120,71 ± 7,42
C <sub>(2)</sub> -O <sub>(1)</sub> ...H <sub>(310)</sub> (água)	118,10 ± 9,00

As distâncias e os ângulos formados entre o átomo O<sub>(1)</sub> do PCT e os átomos H<sub>(176)</sub>, H<sub>(241)</sub>, H<sub>(242)</sub> e H<sub>(310)</sub> das moléculas de água, apresentados na Tabela 11, confirmam a existência de ligação de hidrogênio. As interações O<sub>(1)</sub>...H<sub>(176)</sub>(água), O<sub>(1)</sub>...H<sub>(241)</sub>(água), O<sub>(1)</sub>...H<sub>(242)</sub>(água) e O<sub>(1)</sub>...H<sub>(310)</sub>(água) ocorreram durante 36,30 ps, 18,30 ps, 3,87 ps e 18,08 ps, com frequência de troca de 31, 16, 1 e 14 vezes, sendo o tempo médio destas interações de 1,17 ps, 1,14 ps, 3,87 ps e 1,29 ps, respectivamente. O átomo H<sub>(242)</sub>(água) entrou na primeira esfera de solvatação do átomo O<sub>(1)</sub> permaneceu por 3,87 ps, saiu e não voltou mais. Verifica-se também que, outros cinco átomo de oxigênio de moléculas de água frequentaram a primeira camada de solvatação do átomo O<sub>(1)</sub>, mas apenas os átomos citados permaneceram tempo suficiente para estabelecerem ligação de hidrogênio sustentável. Percebe-se então, que o átomo O<sub>(1)</sub> do PCT estabelece até quatro ligações de hidrogênio com a

água na primeira esfera de solvatação, conforme já mostrado na Figura 21, ocorrendo predominantemente, de duas a três interações.

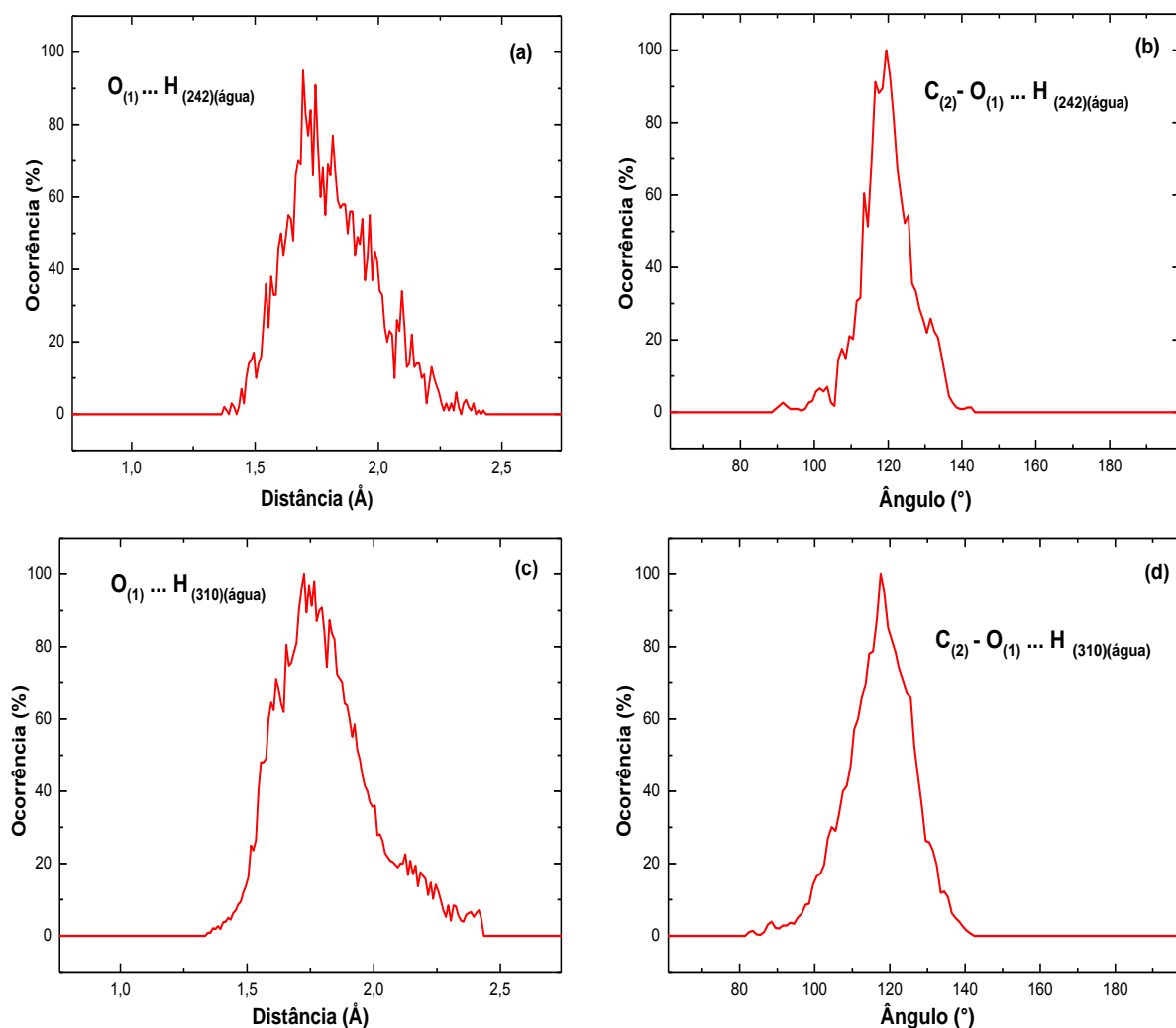
O fato da primeira esfera de solvatação do átomo  $O_{(1)}$  do PCT permanecer o tempo todo de simulação com moléculas de água e o elevado número de moléculas de água que frequentam esta camada, pode ser explicado pelo efeito de ressonância de doação de elétrons do átomo  $N_{(4)}$ , aumentando a carga negativa do oxigênio carbonílico.

A função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e os átomos  $H_{(176)}$  e  $H_{(241)}$  de diferentes moléculas de água e dos ângulos  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(176)}(\text{água})$  e  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(241)}(\text{água})$  são mostradas na Figura 25.



**Figura 25** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e o átomo  $H_{(176)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(176)}(\text{água})$ ; (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e o átomo  $H_{(241)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(241)}(\text{água})$ .

E na Figura 26 são mostradas as funções de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e os átomos  $H_{(242)}$  e  $H_{(310)}$  de diferentes moléculas de água e dos ângulos  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(242)}(\text{água})$  e  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(310)}(\text{água})$ .



**Figura 26** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e o átomo  $H_{(242)}$  da água; (b) Função de distribuição do ângulo  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(242)}(\text{água})$ ; (c) Função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(1)}$  do PCT e o átomo  $H_{(310)}$  da água; (d) Função de distribuição do ângulo  $C_{(2)} - O_{(1)} \dots H_{(310)}(\text{água})$ .

#### 4.6.4 Sítio $O_{(11)}$

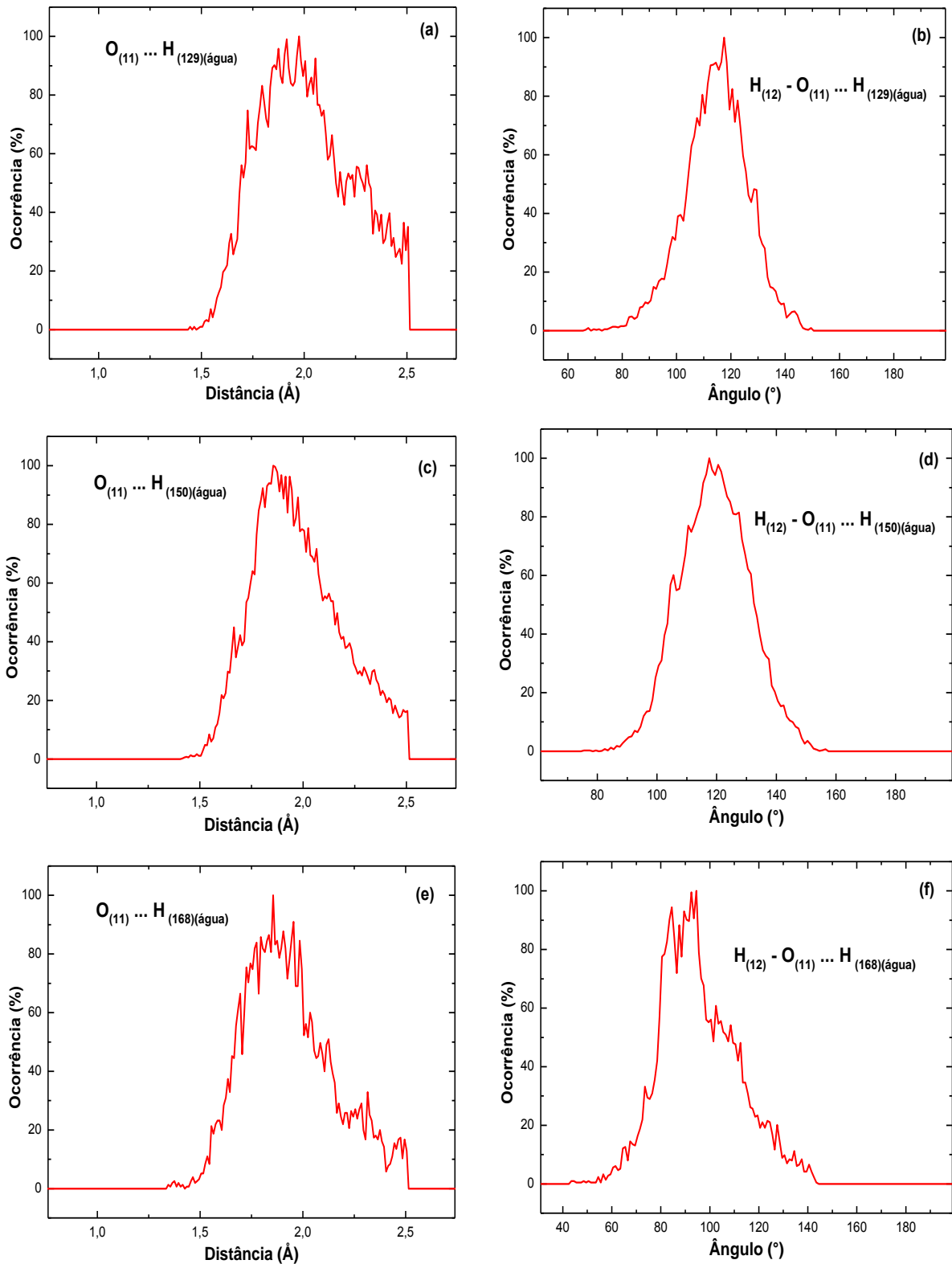
O sítio  $O_{(11)}$  foi analisado com três átomos de hidrogênio das moléculas de água que permaneceram o maior tempo na primeira camada de solvatação deste sítio. A distância entre o átomo  $O_{(11)}$  e os átomos  $H_{(129)}$ ,  $H_{(150)}$  e  $H_{(168)}$  de diferentes moléculas de água e os ângulos  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(129)}(\text{água})$ ,  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(150)}(\text{água})$  e  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(168)}(\text{água})$  são apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12** - Valores médios das distâncias entre o átomo  $O_{(11)}$  do PCT e os átomos  $H_{(129)}$ ,  $H_{(150)}$  e  $H_{(168)}$  de diferentes moléculas de água, e os ângulos  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(129)(\text{água})}$ ,  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(150)(\text{água})}$  e  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(168)(\text{água})}$ , com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°)

Parâmetro Geométrico	Valor Calculado
$O_{(11)} \dots H_{(129)(\text{água})}$	$2,01 \pm 0,23$
$O_{(11)} \dots H_{(150)(\text{água})}$	$1,97 \pm 0,21$
$O_{(11)} \dots H_{(168)(\text{água})}$	$1,93 \pm 0,22$
$H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(129)(\text{água})}$	$115,55 \pm 11,68$
$H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(150)(\text{água})}$	$120,25 \pm 11,62$
$H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(168)(\text{água})}$	$96,64 \pm 15,91$

As distâncias e os ângulos formados entre o átomo  $O_{(11)}$  do PCT e os átomos  $H_{(129)}$ ,  $H_{(150)}$  e  $H_{(168)}$  das moléculas de água apresentados na Tabela 12, confirmam a existência de ligação de hidrogênio. As interações  $O_{(11)} \dots H_{(129)(\text{água})}$ ,  $O_{(11)} \dots H_{(150)(\text{água})}$  e  $O_{(11)} \dots H_{(168)(\text{água})}$  ocorreram durante 13,96 ps, 31,15 ps e 8,26 ps, com frequência de troca de 53, 60 e 17 vezes, sendo o tempo médio destas interações de 0,26 ps, 0,52 ps e 0,49 ps, respectivamente. Outros dezessete átomos de hidrogênio de moléculas de água frequentaram a primeira esfera de solvatação do  $O_{(11)}$ , mas apenas os átomos citados permaneceram tempo suficiente para estabelecer ligação de hidrogênio sustentável. O átomo de oxigênio da hidroxila do PCT é capaz de estabelecer até três ligações de hidrogênio com a água, conforme já mostrado na Figura 22.

A função de distribuição da distância entre o átomo  $O_{(11)}$  do PCT e os átomos  $H_{(129)}$ ,  $H_{(150)}$  e  $H_{(168)}$  de diferentes moléculas de água e a função de distribuição dos ângulos  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(129)(\text{água})}$ ,  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(150)(\text{água})}$  e  $H_{(12)} - O_{(11)} \dots H_{(168)(\text{água})}$  são mostradas na Figura 27.



**Figura 27** - (a) Função de distribuição da distância entre o átomo O<sub>(11)</sub> do PCT e o átomo H<sub>(129)</sub> da água; (b) Função de distribuição do ângulo H<sub>(12)</sub> – O<sub>(11)</sub>...H<sub>(129)</sub>(água); (c) Função de distribuição da distância entre o átomo O<sub>(11)</sub> do PCT e o átomo H<sub>(150)</sub> da água; (d) Função de distribuição do ângulo H<sub>(12)</sub> – O<sub>(11)</sub>...H<sub>(150)</sub>(água); (e) Função de distribuição da distância entre o átomo O<sub>(11)</sub> do PCT e o átomo H<sub>(168)</sub> da água; (f) Função de distribuição do ângulo H<sub>(12)</sub> – O<sub>(11)</sub>...H<sub>(168)</sub>(água).

## CAPÍTULO 5

### CONCLUSÃO

Os resultados da simulação de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello no estudo do paracetamol em solução aquosa mostram que a hidratação modifica os parâmetros geométricos deste fármaco. Observa-se excelente concordância entre os resultados teóricos do PCT isolado e os valores experimentais de raio-x para comprimentos de ligação e ângulos. O principal efeito da hidratação sobre as distâncias interatômicas são observados para as ligações  $C_{(2)} - O_{(1)}$ ,  $N_{(4)} - C_{(2)}$ ,  $N_{(4)} - H_{(17)}$  e  $O_{(11)} - H_{(12)}$  e os ângulos mais afetados por este processo são aqueles envolvendo os sítios  $H_{(12)}$ ,  $H_{(17)}$ ,  $N_{(4)}$ ,  $O_{(1)}$  e  $O_{(11)}$ . O diedro  $C_{(2)} - N_{(4)} - C_{(5)} - C_{(6)}$  apresentou maior variação quando comparou-se os valores médios dos ângulos diedrais do PCT isolado e solvatado, indicando intensa movimentação destes átomos em água. Os parâmetros geométricos do grupo  $-CH_3$  e do anel benzênico não são afetados de forma significativa pela solução aquosa, mostrando assim, sua natureza hidrofóbica.

Fazendo a Distribuição Radial de Pares das moléculas de água centrada nos átomos  $H_{(12)}$ ,  $H_{(17)}$ ,  $N_{(4)}$ ,  $O_{(1)}$  e  $O_{(11)}$  e calculando o Tempo Médio de Residência destas moléculas na primeira esfera de solvatação do paracetamol nestes sítios, exceto para o sítio  $N_{(4)}$ , percebe-se que os átomos  $H_{(12)}$ ,  $H_{(17)}$ ,  $O_{(1)}$  e  $O_{(11)}$  interagem fortemente com moléculas de água. O átomo  $H_{(17)}$  estabelece até duas ligações de hidrogênio com a água, mas durante alguns momentos da simulação, a primeira esfera de solvatação desse átomo permaneceu sem moléculas de água. Os átomos  $H_{(12)}$  e  $O_{(11)}$  constituem a hidroxila do PCT e podem juntos sustentar três ligações de hidrogênio com a água, sendo que a interação do átomo  $H_{(12)}$  é permanente e as outras duas interações são estabelecidas pelo átomo  $O_{(11)}$ . Já o átomo  $N_{(4)}$  não forma ligação de hidrogênio com a água, o que pode ser explicado pela interação dos átomos  $O_{(1)}$  e  $H_{(17)}$  com moléculas de água próximas dessa região molecular. Estes átomos se encontram próximos do átomo  $N_{(4)}$  causando um efeito estérico e impedem que moléculas de água se aproximem do átomo de nitrogênio. Outro fato que justifica o átomo de nitrogênio do PCT não formar ligação de hidrogênio com a



água é o par de elétrons do átomo  $N_{(4)}$ , entrar em ressonância com o átomo  $O_{(1)}$  da carbonila, motivo pelo qual o átomo  $N_{(4)}$  torna-se menos negativo, não atraindo moléculas de água. Já o oxigênio carbonílico, átomo  $O_{(1)}$ , estabelece até quatro ligações de hidrogênio com a água e este sítio nunca fica sem moléculas de água, ou seja, este átomo estabelece ligação de hidrogênio com a água o tempo todo da simulação. Tal comportamento pode ser explicado pelo efeito de ressonância do átomo  $N_{(4)}$ , que deixa o átomo  $O_{(1)}$  com elevada carga negativa, atraindo várias moléculas de água para sua primeira esfera de solvatação.

Muitos aspectos da estrutura química e biológica dos fármacos podem ser explicados pelas ligações de hidrogênio que estes estabelecem com a água, visto que a ação dos fármacos ocorre em meio aquoso. Os resultados dos cálculos de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello apresentados indicam que o paracetamol interage muito com a água nos seus grupos hidrofílicos, podendo este ser o caminho para o entendimento da influência das interações paracetamol-água na atividade química e biológica deste fármaco.

Sugere-se que outros estudos teóricos sejam realizados considerando-se o pH fisiológico e a temperatura corporal, no intuito de investigar a ação do paracetamol em condições similares às do organismo humano. A metodologia utilizada neste trabalho, poderá ser estendida para o estudo da interação de outros fármacos com a água, e posteriormente, investigar as propriedades farmacológicas e toxicológicas, bem como, os mecanismos de ação desses fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULLAHU, B.; MORINA, N.; ISLAMI, H. Study of Formulation of Mild Pharmaceutical Forms of Paracetamol in Medical Practice. **Materia Socio Medica**, v. 24, p. 148, 2012.

AGUIAR, A. S. N. **Simulação em dinâmica molecular de Car-Parrinello da interação do íon lítio no solvente dimetilcarbonato**. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) - Universidade Estadual de Goiás, UEG, Anápolis/GO, 2009.

AGUIAR, A. S. N.; CAMARGO, A. J.; OLIVEIRA, S. S. Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. **Processos Químicos**, v. 3, p. 59, 2009.

AGUIAR, A. S. N.; OLIVEIRA, S. S.; CAMARGO, A. J.; NAPOLITANO, H. B. Modelagem Molecular: Uma visão detalhada da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. In: OLIVEIRA, S. S. (org.). **Ciências Moleculares**. Goiânia: Universidade Estadual de Goiás, UEG, 2011. p. 45.

ALDER, B. J.; WAINWRIGTH, T. E. Phase transition for a hard sphere system. **Journal of Chemical Physics**, v. 27, p. 1207, 1957.

ANICETO, C.; FATIBELLO-FILHO, O. Determinação espectrofotométrica por injeção em fluxo de paracetamol (acetaminofeno) em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, v. 25, p. 387, 2002.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico: 2013**. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/fila\\_bula/](http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/) Acesso em: 26 jun 2013.

BARBOSA, W. P. **Estudo do efeito da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos da carbamazepina usando a dinâmica molecular de Car-Parrinello**. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) - Universidade Estadual de Goiás, UEG, Anápolis/GO, 2012.

BEEMAN, D. Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations. **Journal of Computational Physics**, v. 20, p. 130, 1976.

BEHZADI, H.; ESRAFILI, M. D.; HADIPOUR, N. L. A theoretical study of  $^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{N}$  and  $^2\text{H}$  nuclear quadrupole coupling tensors in the real crystalline structure of acetaminophen. **Chemical Physics**, v. 333, p. 97, 2007.

BERTOLINI, A.; FERRARI, A.; OTTANI, A.; GUERZONI, S.; TACCHI, R.; LEONE, S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. **CNS Drug Reviews**, v. 12, p. 250, 2006.

BISSON, M. P. **Estudo dos efeitos analgésicos do paracetamol em diferentes modelos experimentais**. Dissertação (Mestrado em Ciências - Farmacologia) - Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Piracicaba/SP, 1991.

BOLDYREVA, E. V.; SHAKHTSHNEIDER, T. P.; VASILCHENKO, M. A.; AHSBAHS, H.; UCHTMANN, H. Anisotropic crystal structure distortion of the monoclinic polymorph of acetaminophen at high hydrostatic pressures. **Acta Crystallographica**, v. B56, p. 299, 2000.

BORGES, A. **Estudo de N-metilformamida em meio aquoso e não aquoso (THF)**. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais) - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", UNESP, Ilha Solteira/SP, 2012.

BOSCH, E. M.; RUIZ, R. A. J.; SÁNCHEZ, R. F.; BOSCH, O. C. Determination of Paracetamol: Historical Evolution. **Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 42, p. 291, 2006.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, v. 2, p. 1189, 2010.

CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory. **Physical Review Letters**, v. 55, p. 2471, 1985.

CERVINI, P.; CAVALHEIRO, E. T. G. Determination of Paracetamol at a Graphite-Polyurethane Composite Electrode as an Amperometric Flow Detector. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, p. 836, 2008.

DALMASSO, P. R.; PEDANO, M. L.; RIVAS, G. A. Electrochemical determination of ascorbic acid and paracetamol in pharmaceutical formulations using a glassy carbon electrode modified with multi-wall carbon nanotubes dispersed in polyhistidine. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 173, p. 732, 2012.

DUARTE, H. A.; ROCHA, W. R. Teoria do Funcional da Densidade. In: MORGON, N. H.; COUTINHO, K. (eds). **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. São Paulo: Livraria da Física, 2007. p. 73.

DUVOISIN JR, S.; LIMA, I. C. V.; KUHNEN, C. A. Estudo das ligações de hidrogênio para dímeros formados pelas moléculas de H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, HF, HCl e HBr através de cálculos baseados em primeiros princípios. **Química Nova**, v. 34, p. 1595, 2011.

ESRAFILI, M. D.; BEHZADI, H.; HADIPOUR, N. L. Influence of N–H...O and O–H...O hydrogen bonds on the <sup>17</sup>O, <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C chemical shielding tensors in crystalline acetaminophen: A density functional theory study. **Biophysical Chemistry**, v. 128, p. 38, 2007.

FISCHER, J.; GANELLIN, C. R. **Analogue-Based Drug Discovery II**. Wiley-VCH, 2010. p. 29.

FRANÇA, M. D. **Degradação de Paracetamol empregando Tecnologia Oxidativa Avançada baseada em fotocatalise heterogênea usando irradiação artificial e solar**. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, UFU, Uberlândia/MG, 2011.

GAO, Y.; OLSEN, K. W. Molecular Dynamics of Drug Crystal Dissolution: Simulation of Acetaminophen Form I in Water. **Molecular Pharmaceutics**, v.10, p. 905, 2013.

GHADIMI, H.; TEHRANI, R. M. A.; ALI, A. S. M.; MOHAMED, N.; GHANI, S. A. Sensitive voltammetric determination of paracetamol by poly(4-vinylpyridine)/multiwalled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. **Analytica Chimica Acta**, v. 765, p. 70, 2013.

GIANNOZZI, P.; BARONI, S.; BONINI, N.; CALANDRA, M.; CAR, R.; CAVAZZONI, C.; CERESOLI, D.; CHIAROTTI, G. L.; COCCIONI, M.; DABO, I.; DAL CORSO, A.; FABRIS, S.; FRATESI, G.; DE GIRONCOLI, S.; GEBAUER, R.; GERSTMANN, U.; GOUGOUSSIS, C.; KOKALJ, A.; LAZZERI, M.; MARTIN-SAMOS, L.; MARZARI, N.; MAURI, F.; MAZZARELLO, R.; PAOLINI, S.; PASQUARELLO, A.; PAULATTO, L.; SBRACCIA, C.; SCANDOLO, S.; SCLAUZERO, G.; SEITSONEN, A. P.; SMOGUNOV, A.; UMARI, P.; WENTZCOVITCH, R. M. Quantum Espresso: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 21, p. 395502, 2009.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. McGraw-Hill, 2006.

HAMANN, D. R.; SCHLÜTER, M.; CHIANG, C. Norm-conserving pseudopotentials. **Physical Review Letters**, v. 43, p. 1494, 1979.

HANDY, N. C.; YAMAGUCHI, Y.; SCHAEFER, H. F. The diagonal correction to the Born–Oppenheimer approximation: Its effect on the singlet–triplet splitting of CH<sub>2</sub> and other molecular effects. **Journal of Chemical Physics**, v. 84, p. 4481, 1986.

HANS HAAS, M. D. History of antipyretic analgesic therapy. **The American Journal of Medicine**, v. 75, p. 1, 1983.

HERAZO, E. A. A. **Estudio físico químico de la solubilidad del acetaminofeno en mezclas polietilenglicol 400 + agua**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Bogotá D.C., Colombia, 2012.

HOCKNEY, R. W. The potential calculation and some applications. **Methods of Computational Physics**, v. 9, p. 136, 1970.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron Gas. **Physical Review Letters**, v. 136, p. B864, 1964.

HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. **Physics Review A**, v. 31, p. 1695, 1985.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD - Visual Molecular Dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, p. 33, 1996.

HYPERCUBE™, Inc. HyperChem™ Release 8.06, Copyright by HyperCube™, Inc. 2008.

IMPEY, R. W.; MADDEN, P.; McDONALD, I. R. Hydration and Mobility of Ions in Solution. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 87, p. 5071, 1983.

IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry. **Nomenclature and Terminology**. Disponível em: <http://www.iupac.org/home/publications/e-resources/nomenclature-and-terminology.html>. Acesso em: 26 jun 2013.

KHASKHELI, A. R.; FISCHER, J.; BAREK, J.; VYSKOCIL, V.; SIRAJUDDIN; BHANGER, M. I. Differential pulse voltammetric determination of paracetamol in tablet and urine samples at a micro-crystalline natural graphite-polystyrene composite film modified electrode. **Electrochimica Acta**, v. 101, p. 238, 2013.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review Letters**, v. 140, p. A1133, 1965.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Guanabara Koogan, 1988.

LAASONEN, K.; PASQUARELLO, A.; CAR, R.; LEE, C.; VANDERBILT, D. Car-Parrinello molecular dynamics with Vanderbilt ultrasoft pseudopotentials. **Physical Review B**, v. 47, p. 142, 1993.

LIM, W.; FENG, Y. P.; LIU, X. Y. Molecular dynamics simulation of paracetamol molecules ordering around glycogen. **Physical Review E**, v. 71, p. 51604, 2005.

LIMA, A. S.; MELONI, G. N.; BERTOTTI, M. Determination of paracetamol in presence of ascorbic acid in pharmaceutical products by Scanning Electrochemical Microscopy. **Electroanalysis**, v. 25, p. 1395, 2013.

LIMBERGER, A. L. M. B. **Estudo do polimorfismo em diferentes fármacos de interesse para a indústria farmacêutica: Cimetidina, Mebendazol e Paracetamol**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Florianópolis/SC, 2011.

MARTIN, R. M. **Electronic Structure: Basic Theory and Practical Methods**. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.

MARTINS, G. R. **Estudo teórico das hidratações dos íons perclorato, borohidreto e seus sais de sódio por meio da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello**. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) - Universidade Estadual de Goiás, UEG, Anápolis/GO, 2012.

MARX, D.; HUTTER, J. **Ab Initio Molecular Dynamics – Basic Theory and Advanced Methods**. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

McMURRY, J. **Química Orgânica**. 7 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2011. p.532.

MESTRE, A. S.; BEXIGA, A. S.; PROENÇA, M.; ANDRADE, M.; PINTO, M. L.; MATOS, I.; FONSECA, I. M.; CARVALHO, A. P. Activated carbons from sisal waste by chemical activation with  $K_2CO_3$ : Kinetics of paracetamol and ibuprofen removal from aqueous solution. **Bioresource Technology**, v. 102, p. 8253, 2011.

MIRANDA, E. E. de. **A água na natureza e na vida dos homens**. São Paulo: Ideias & Letras, 2004.

MOCTEZUMA, E.; LEYVA, E.; AGUILAR, C. A.; LUNA, R. A.; MONTALVO, C. Photocatalytic degradation of paracetamol: Intermediates and total reaction mechanism. **Journal of Hazardous Materials**, v. 243, p. 130, 2012.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. Teoria do Funcional de Densidade. **Química Nova**, v. 18, p. 44, 1995.

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

NOSÉ, S. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. **Molecular Physics**, v. 52, p. 255, 1984a.

\_\_\_\_\_. Unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. **Journal of Chemical Physics**, v. 81, p. 511, 1984b.

OLIVÉ-MONLLAU, R.; MUÑOZ-PASCUAL, F. X.; BALDRICH, E. Characterization and optimization of carbon nanotube electrodes produced by magnetic entrapment: Application to paracetamol detection. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 185, p. 685, 2013.

O'NEIL, M. J. (ed). **The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals**. 14 ed. New Jersey: Merck, 2006.

PARR, R. G.; YANG, W. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**. New York: Oxford University Press, 1989.

PAYNE, M. C.; TETER, M. P.; ALLAN, D. C.; ARIAS, T. A.; JOANNOPOULOS, J. D. Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: Molecular dynamics and conjugate gradients. **Review of Modern Physics**, v. 64, p. 1045, 1992.

PHILLIPS, J. C. Energy-band interpolation scheme based on a pseudopotential. **Physical Review**, v. 112, p. 685, 1958.

QUESADA-PEÑATE, I.; JULCOUR-LEBIGUE, C.; JÁUREGUI-HAZA, U. J.; WILHELMA, A. M.; DELMAS, H. Degradation of paracetamol by catalytic wet air oxidation and sequential adsorption - Catalytic wet air oxidation on activated carbons. **Journal of Hazardous Materials**, v. 221, p. 131, 2012.

RAHMAN, A. Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon. **Physical Review Letters A**, v. 136, p. 405, 1964.

RAMOS, J. V. H. **Material híbrido bioinorgânico à base de sílica e quitosana aplicado no desenvolvimento de sensor eletroquímico para determinação de paracetamol na presença de dopamina**. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRS, Porto Alegre/RS, 2013.

RUIZ, B.; CABRITA, I.; MESTRE, A. S.; PARRA, J. B.; PIRES, J.; CARVALHO, A. P.; ANIA, C. O. Surface heterogeneity effects of activated carbons on the kinetics of paracetamol removal from aqueous solution. **Applied Surface Science**, v. 256, p. 5171, 2010.

SANTOS, L. H. M. L. M.; PAÍGA, P.; ARAÚJO, A. N.; PENA, A.; DELERUE-MATOS, C.; MONTENEGRO, M. C. B. S. M. Development of a simple analytical method for the simultaneous determination of paracetamol, paracetamol-glucuronide and p-aminophenol in river water. **Journal of Chromatography B**, v. 930, p. 75, 2013.

SANTOS, L. O. **Estudo Comparativo entra as técnicas de Voltametria em pulso diferencial, Espectrofotometria no ultravioleta e visível e Cromatografia líquida de alta eficiência como metodologias analíticas no doseamento da substância química Paracetamol**. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, INCQS, Rio de Janeiro/RJ, 2003.

SERRANO, A.; SANTOS, F. M. T.; GRECA, I. M. Teaching ionic solvation structure with a Monte Carlo liquid simulation program. **Journal of Chemical Education**, v. 81, p. 1322, 2004.

SHAHMIRI, M. R.; BAHARI, A.; KARIMI-MALEH, H.; HOSSEINZADEH, R.; MIRNIA, N. Ethynylferrocene–NiO/MWCNT nanocomposite modified carbon paste electrode as a novel voltammetric sensor for simultaneous determination of glutathione and acetaminophen. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 177, p. 70, 2013.

SHIROMA, L. Y.; SANTHIAGO, M.; GOBBI, A. L.; KUBOTA, L. T. Separation and electrochemical detection of paracetamol and 4-aminophenol in a paper-based microfluidic device. **Analytica Chimica Acta**, v. 725, p. 44, 2012.

STEINER, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, p. 48, 2002.

STEINFELD, J. I. **Molecules and Radiation: An Introduction to Modern Molecular Spectroscopy**. 2. ed. Cambridge: MIT Press, 1985.

SWOPE, W. C.; ANDERSEN, H. C.; BERENS, P. H.; WILSON, K. R. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters. **Journal of Chemical Physics**, v. 76, p. 637, 1982.

TERZYK, A. P.; GAUDEN, P. A.; ZIELINSKI, W.; FURMANIAK, S.; WESOŁOWSKI, R. P.; KLIMEK, K. K. First Molecular Dynamics simulation insight into the mechanism of organics adsorption from aqueous solutions on microporous carbons. **Chemical Physics Letters**, v. 515, p. 102, 2011.

TERZYK, A. P.; PACHOLCZYK, A.; WISNIEWSKI, M.; GAUDEN, P. A. Enhanced adsorption of paracetamol on closed carbon nanotubes by formation of nanoaggregates: Carbon nanotubes as potential materials in hot-melt drug deposition-experiment and simulation. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 376, p. 209, 2012.

TROVÓ, A. G.; NOGUEIRA, R. F. P.; AGÜERA, A.; FERNANDEZ-ALBA, A. R.; MALATO, S. Paracetamol degradation intermediates and toxicity during photo-Fenton treatment using different iron species. **Water Research**, v. 46, p. 5374, 2012.

TUCKERMAN, M. E.; PARRINELLO, M. Integrating the Car-Parrinello equations. II. Multiple time scale techniques. **Journal of Chemical Physics**, v. 101, p. 1316, 1994.

TULLY, J. C. Nonadiabatic processes in molecular collisions. In: MILLER, W. H. (ed.). **Dynamics of Molecular Collisions**. New York: Plenum, 1976. p. 217.

VALDEZ, H. C. A.; JIMÉNEZ, G. G.; GRANADOS, S. G.; DE LEÓN, C. P. Degradation of paracetamol by advance oxidation processes using modified reticulated vitreous carbon electrodes with TiO<sub>2</sub> and CuO/TiO<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. **Chemosphere**, v. 89, p. 1195, 2012.

VANDERBILT, D. Optimally smooth norm-conserving pseudopotentials. **Physical Review B**, v. 32, p. 8412, 1985.

VERLET, L. Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. **Physical Review**, v. 159, p. 98, 1967.

\_\_\_\_\_. Computer "Experiments" on Classical Fluids. II. Equilibrium Correlation Functions. **Physical Review**, v. 165, p. 201, 1968.

VILLAESCUSA, I.; FIOL, N.; POCH, J.; BIANCHI, A.; BAZZICALUPI, C. Mechanism of paracetamol removal by vegetable wastes: The contribution of  $\pi$ - $\pi$  interactions, hydrogen bonding and hydrophobic effect. **Desalination**, v. 270, p. 135, 2011.

WU, S.; ZHANG, L.; CHEN J. Paracetamol in the environment and its degradation by microorganisms. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 96, p. 875, 2012.

YE, D.; XU, Y.; LUO, L.; DING, Y.; WANG, Y.; LIU, X. LaNi<sub>0.5</sub>Ti<sub>0.5</sub>O<sub>3</sub>/CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> - based sensor for sensitive determination of paracetamol. **Journal Solid State Electrochem**, v. 16, p. 1635, 2012.

YIN, M. T.; COHEN, M. L. Theory of ab initio pseudopotential calculations. **Physical Review B**, v. 25, p. 7403, 1982.