



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS



Arsênio Pereira de Vasconcelos Neto

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

ANÁPOLIS

2014

ARSÊNIO PEREIRA DE VASCONCELOS NETO

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

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

Orientador: Prof. Dr. Ademir João  
Camargo

ANÁPOLIS - GO  
2014

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

**ARSÊNIO PEREIRA DE VASCONCELOS NETO**

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

Aprovada por:



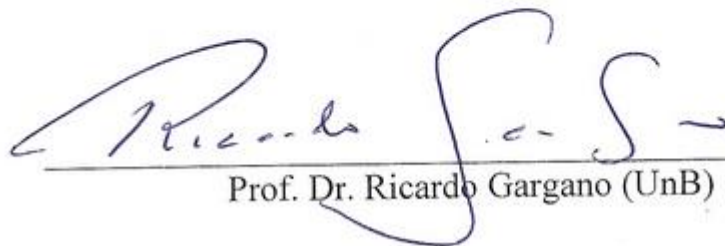
---

Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)



---

Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)



---

Prof. Dr. Ricardo Gargano (UnB)

ANÁPOLIS, GO - BRASIL  
JANEIRO 2014

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus que tanto me ilumina e me protege. Obrigado por me acompanhar nessa jornada e pela oportunidade de sentir um sonho se tornar realidade.

Agradeço,

Ao meu pai, Jefferson Mendonça Vasconcelos, que tanto acredita no meu potencial e que desde sempre me deu todo suporte emocional e financeiro para a concretização desse sonho.

À minha mãe, Aderilene Vilela Vasconcelos, pela proteção, preocupação e carinho incondicional.

Ao meu irmão, Tiago Vilela Vasconcelos, meu oposto mais próximo. Sei que se preocupa comigo, quero sempre que compartilhemossas vitórias e que nos ajudemos nos momentos difíceis.

À minha avó, Valdecy Alves Dias, saiba que vejo a senhora como um exemplo a ser seguido, sempre tão guerreira, tão forte e tão inteligente, a melhor avó do mundo.

Ao professor Ademir João Camargo pela paciência e orientação e aos demais professores que me deram aula no mestrado.

Aos meus amigos, em especial à Nayara Dantas Coutinho pela parceria de sucesso desde os tempos da graduação.

A FAPEG (Fundação de Amparo À Pesquisa do Estado de Goiás) pelo apoio financeiro.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>XII</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>XIII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XIV</b>
<b>CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 EPINEFRINA .....</b>	<b>17</b>
1.2.1 Descoberta e síntese da epinefrina.....	17
1.2.2 A importância de fatores estruturais na atividade dos fármacos .....	18
1.2.3 Estudos sobre epinefrina e técnicas para sua obtenção .....	21
<b>CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1 QUÍMICA QUÂNTICA .....</b>	<b>23</b>
2.2.2 Dinâmica Molecular.....	34
2.2.3 Dinâmica Molecular de Car-Parrinello.....	37
2.2.4 Minimização do funcional da energia de Kohn-Sham e integração das equações de movimento .....	40
2.2.5 Adiabaticidade do sistema .....	41
2.2.6 Ondas Planas.....	42
2.2.7 Pseudopotenciais .....	43
<b>CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA COMPUTACIONAL .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1 OTIMIZAÇÃO DO SISTEMA.....</b>	<b>45</b>
<b>3.2 PARÂMETROS USADOS NAS SIMULAÇÕES.....</b>	<b>47</b>
<b>3.3 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS .....</b>	<b>51</b>
<b>CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>4.1 ANÁLISES DOS COMPRIMENTOS DAS LIGAÇÕES .....</b>	<b>52</b>

<b>4.2 ANÁLISES DOS ÂNGULOS INTERATÔMICOS .....</b>	<b>56</b>
<b>4.3 FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO RADIAL DE PARES.....</b>	<b>60</b>
4.3.1 FDRP para o N <sub>13</sub> .....	61
4.3.2 FDRP dos átomos O <sub>1</sub> , O <sub>2</sub> e O <sub>3</sub> .....	63
4.3.3 FDRP dos átomos H <sub>14</sub> , H <sub>15</sub> e H <sub>21</sub> .....	66
<b>4.4 TEMPO DE RESIDÊNCIA MÉDIO .....</b>	<b>69</b>
4.4.1 TMR e número de coordenação para o N <sub>13</sub> .....	69
4.4.2 TMR e número de coordenação para os sítios O <sub>3</sub> e H <sub>21</sub> .....	71
4.4.3 TMR e número de coordenação para os sítios O <sub>1</sub> , O <sub>2</sub> , H <sub>14</sub> e H <sub>15</sub> .....	72
<b>4.5 LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO .....</b>	<b>77</b>
4.5.1 Sítio N <sub>13</sub> .....	78
4.5.2 Sítio O <sub>3</sub> .....	79
4.5.3 Sítios H <sub>14</sub> e H <sub>21</sub> .....	80
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>84</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>85</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura molecular da epinefrina.....	16
<b>Figura 2</b> – Biossíntese da epinefrina. ....	18
<b>Figura 3</b> – Esquema representativo das ligações da epinefrina com a membrana celular.....	21
<b>Figura 4</b> - Molécula da epinefrina protonada no vácuo em uma caixa cúbica de doze angstroms.....	45
<b>Figura 5</b> – Molécula de epinefrina rodeada por 104 moléculas de água em uma caixa cúbica de quinze Angstroms. ....	46
<b>Figura 6</b> – Variações da energia cinética iônica e eletrônica para a epinefrina protonada no vácuo com a utilização do pacote QE. ....	48
<b>Figura 7</b> - Variações da energia cinética iônica e eletrônica para a epinefrina protonada no vácuo com a utilização do pacote CPMD.....	48
<b>Figura 8</b> – Variações da energia cinética eletrônica e iônica para a epinefrina solvatada com a utilização do pacote CPMD. ....	49
<b>Figura 9</b> – Oscilação da temperatura da epinefrina protonada no vácuo durante a simulação realizada utilizando o pacote QE.....	50
<b>Figura 10</b> – Oscilação da temperatura da epinefrina protonada no vácuo durante a simulação realizada com o pacote CPMD.....	50
<b>Figura 11</b> – Oscilação da temperatura da epinefrina solvatada durante a simulação realizada utilizando o pacote CPMD. ....	51
<b>Figura 12</b> – Numeração atômica adotada para a epinefrina protonada nos cálculos. ....	51
<b>Figura 13</b> – Funções de distribuições para o comprimento de ligação C <sub>10</sub> -O <sub>3</sub> obtidas usando os programas QE e CPMD.....	53
<b>Figura 14</b> – Comprimento de ligação da epinefrina protonada no vácuo e solvatada para a ligação N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub> .....	55
<b>Figura 15</b> - Comprimento de ligação da epinefrina protonada no vácuo e solvatada para a ligação O <sub>1</sub> -H <sub>14</sub> . ....	56
<b>Figura 16</b> – Ângulo interatômico entre os átomos H <sub>15</sub> -O <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> da epinefrina protonada no vácuo.....	58

<b>Figura 17</b> – Ângulo interatômico entre os átomos C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -N <sub>13</sub> da epinefrina protonada no vácuo e solvatada. ....	60
<b>Figura 18</b> - FDRP dos hidrogênios (em vermelho) e dos oxigênios (em preto) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N <sub>13</sub> da epinefrina.....	62
<b>Figura 19</b> – Posicionamento da molécula de água na primeira e segunda camada de solvatação centradas no átomo de nitrogênio da epinefrina.....	62
<b>Figura 20</b> - FDRP dos hidrogênios (em vermelho) e dos oxigênios (em preto) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O <sub>1</sub> da epinefrina.....	63
<b>Figura 21</b> - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O <sub>2</sub> da epinefrina. Observa-se, em vermelho, que a primeira camada de solvatação estende-se de 1,46 a 2,53 Å com o máximo da distribuição em 1,97 Å.....	64
<b>Figura 22</b> - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O <sub>3</sub> da epinefrina.....	65
<b>Figura 23</b> - Posicionamento das moléculas de água na camada de solvatação centradas nos átomos de oxigênio da epinefrina. ....	65
<b>Figura 24</b> - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H <sub>14</sub> da epinefrina. Observa-se, em vermelho, que a primeira camada de solvatação estende-se de 1,18 a 2,64 Å com o máximo da distribuição em 1,56 Å.....	66
<b>Figura 25</b> - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H <sub>15</sub> da epinefrina. Observa-se, em vermelho, que a primeira camada de solvatação estende-se de 1,12 a 2,25 Å com o máximo da distribuição em 1,56 Å.....	67
<b>Figura 26</b> - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H <sub>16</sub> da epinefrina. Observa-se, em vermelho, que a primeira camada de solvatação estende-se de 1,23 a 2,53 Å com o máximo da distribuição em 1,64 Å.....	68



<b>Figura 27</b> - Posicionamento da molécula de água na primeira e segunda camada de solvatação centradas nos átomos de hidrogênio das hidroxilas da epinefrina.....	68
<b>Figura 28</b> – Número de coordenação de hidrogênio entre N(13) da epinefrina e H(água) na primeira esfera de solvatação. ....	70
<b>Figura 29</b> – Número de coordenação de hidrogênio entre O <sub>(3)</sub> da epinefrina e H(água) na primeira esfera de solvatação. ....	71
<b>Figura 30</b> – Número de coordenação de hidrogênio entre H <sub>(21)</sub> da epinefrina e H(água) na primeira esfera de solvatação. ....	72
<b>Figura 31</b> – Número de coordenação de hidrogênio entre O <sub>(1)</sub> da epinefrina e H(água) na primeira esfera de solvatação. ....	73
<b>Figura 32</b> – Número de coordenação de hidrogênio entre O <sub>(2)</sub> da epinefrina e H(água) na primeira esfera de solvatação. ....	74
<b>Figura 33</b> – Número de coordenação de hidrogênio entre H <sub>(15)</sub> da epinefrina e H(água) na primeira esfera de solvatação. ....	75
<b>Figura 34</b> – Número de coordenação de hidrogênio entre H <sub>(14)</sub> da epinefrina e H(água) na primeira esfera de solvatação. ....	76
<b>Figura 35</b> - Função de distribuição da distância entre o átomo N <sub>(13)</sub> da epinefrina e o átomo H <sub>(141)</sub> da água (à esquerda) e função de distribuição do ângulo interatômico N <sub>(13)</sub> ...H <sub>(141)</sub> -O <sub>(44)</sub> (à direita).....	78
<b>Figura 36</b> - Função de distribuição da distância entre o átomo O <sub>3</sub> da epinefrina e o átomo H <sub>125</sub> da molécula de água (à esquerda) e função de distribuição do ângulo O <sub>3</sub> ...H <sub>(125)</sub> -O <sub>(46)</sub> (à direita). ....	79
<b>Figura 37</b> - Função de distribuição da distância entre o átomo O <sub>3</sub> da epinefrina e o átomo H <sub>(300)</sub> da água (à esquerda) e função de distribuição do ângulo O <sub>3</sub> ...H <sub>(300)</sub> -O <sub>(93)</sub> (à direita).....	80
<b>Figura 38</b> - Função de distribuição da distância entre o átomo H <sub>14</sub> da epinefrina e o átomo O <sub>(29)(água)</sub> (à esquerda) e função de distribuição do ângulo H <sub>14</sub> ...O <sub>(29)(água)</sub> -H <sub>(172)(água)</sub> (à direita). ....	81
<b>Figura 39</b> - Função de distribuição da distância entre o átomo H <sub>14</sub> da epinefrina e o átomo O <sub>(29)(água)</sub> (à esquerda) e função de distribuição do ângulo H <sub>14</sub> ...O <sub>(29)(água)</sub> -H <sub>(172)(água)</sub> (à direita). ....	81
<b>Figura 40</b> – Representação dos valores de r <sub>1</sub> e r <sub>2</sub> . ....	82

**Figura 41** – Valores da incógnita  $\nu$  para os átomos  $N_{13}$ ,  $H_{14}$ ,  $H_{21}$ ,  $O_3\dots H_{(125)}$  e  $O_3\dots H_{(300)}$ . ..... 83

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Sistemas estudados com respectivas quantidades de solvente, tamanho da caixa e o pacote utilizado para a simulação. ....	46
<b>Tabela 2</b> – Parâmetros usados na obtenção das trajetórias. ....	47
<b>Tabela 3</b> – Valores médios das distâncias interatômicas da epinefrina protonada no vácuo com os respectivos desvios padrão e valores experimentais cristalográficos da epinefrina protonada. ....	52
<b>Tabela 4</b> – Valores de comprimento de ligação para a epinefrina protonada no vácuo e para a epinefrina solvatada. ....	54
<b>Tabela 5</b> - Valores médios dos ângulos interatômicos da epinefrina protonada no vácuo com os respectivos desvios padrão e valores experimentais cristalográficos da epinefrina protonada. ....	57
<b>Tabela 6</b> - Valores dos ângulos interatômicos para a epinefrina protonada no vácuo e para a epinefrina solvatada. ....	59
<b>Tabela 7</b> - Tempo médio de residência e número de coordenação para os sítios N <sub>13</sub> , O <sub>3</sub> , O <sub>1</sub> , O <sub>2</sub> , H <sub>14</sub> , H <sub>15</sub> e H <sub>21</sub> da primeira camada de hidratação da epinefrina. ....	69
<b>Tabela 8</b> - Valores médios da distância entre o átomo N <sub>13</sub> da epinefrina e o átomo H <sub>(141)</sub> da molécula de água, e do ângulo N <sub>13</sub> ...H <sub>(141)(água)</sub> -O <sub>(24)(água)</sub> com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°). ....	78
<b>Tabela 9</b> - Valores médios da distância entre o átomo O <sub>3</sub> da epinefrina e os átomos H <sub>(125)</sub> e H <sub>(300)</sub> de diferentes moléculas de água, e dos ângulos O <sub>3</sub> ...H <sub>(125)(água)</sub> -O <sub>(46)(água)</sub> e O <sub>(3)</sub> ...H <sub>(300)(água)</sub> -O <sub>(93)(água)</sub> , com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°) ....	79
<b>Tabela 10</b> - Valores médios da distância entre o átomo H <sub>14</sub> da epinefrina e o átomo O <sub>29(água)</sub> e entre o átomo H <sub>21</sub> da epinefrina e o átomo O <sub>(30)(água)</sub> ; ângulos H <sub>14</sub> ... O <sub>(29)(água)</sub> -H <sub>(172)(água)</sub> e H <sub>21</sub> ...O <sub>(30)(água)</sub> -H <sub>(129)(água)</sub> , com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°) ....	80

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**DFT** – Teoria de Funcional da Densidade

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

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

**DME** – Dinâmica Molecular de Ehrenfest

**Epn** – Epinefrina

**Epn prot** – Epinefrina protonada

**ES** – Equação de Schrodinger

**ESIT** – Equação de Schrodinger Independente do Tempo

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

**GGA** – Generalized Gradient Approximation

**LDA** – Local Density Approximation

**QE** – Quantum Espresso

**RMSD** – Raiz de Desvio do Quadrado Médio

**TMR** – Tempo de Residência Médio

## RESUMO

A epinefrina é uma amina pertencente ao grupo das catecolaminas que atua como hormônio circulante e neurotransmissor. Regula os batimentos cardíacos, a pressão arterial e o diâmetro dos vasos sanguíneos. É solúvel em água e em sistema biológico possui o grupo amina totalmente protonado. Como a interação de fármacos com a água é de fundamental importância no entendimento dos mecanismos de absorção, transporte e ação biológica, a presente dissertação teve como objetivo estudar os efeitos da estrutura de solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos e eletrônicos da epinefrina. A dinâmica da estrutura de hidratação foi estudada usando a dinâmica molecular de Car-Parrinello com o funcional de troca e correlação PBE. As funções de ondas foram expandidas em termos de ondas planas com energia de corte de 25 Ry, massa fictícia de 400 u.a e energia de corte de 100 Ry para a expansão da densidade de carga. As temperaturas dos sistemas estudados foram controladas usando o termostato de Nosé-Hoover em 300 K. Os resultados da simulação mostram que a solvatação aquosa altera os parâmetros geométricos da epinefrina expressivamente, especialmente os relacionados com os grupos hidrofílicos. Observa-se ainda a formação de várias pontes de hidrogênio entre a epinefrina e as moléculas de água e a protonação espontânea do nitrogênio da epinefrina pelos hidrogênios das moléculas de água.

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

## ABSTRACT

Epinephrine is an amine belonging to the catecholamine group and acts as a circulating hormone and neurotransmitter. It regulates heart rate, blood vessel and air passage diameter. It's water soluble and in a biological system has its amine group totally protonated. Given that the interaction between pharmaceuticals and water is fundamentally important for our understanding of the absorption, transportation and biological action; this dissertation aims to study the effects of the water solvation structure on epinephrine's geometric and electronic parameters. The dynamic of the solvation structure was studied using the Car-Parrinello molecular dynamics with PBE exchange correlation functional. The wave functions were expanded in terms of plane waves with a cutoff energy of 25 Ry, 400 a.u. fictitious mass and a cutoff energy of 100 Ry for the charge density expansion. The studied system temperatures were controlled at 300 K using the Nosé-Hoover thermostat. The simulation results show that the water solvation significantly changes epinephrine's geometric parameters, especially those related to the hydrophilic groups. Various hydrogen bonds were observed forming between the water molecules and epinephrine, and the spontaneous protonation of epinephrine's nitrogen by the hydrogens from the water molecules was also seen.

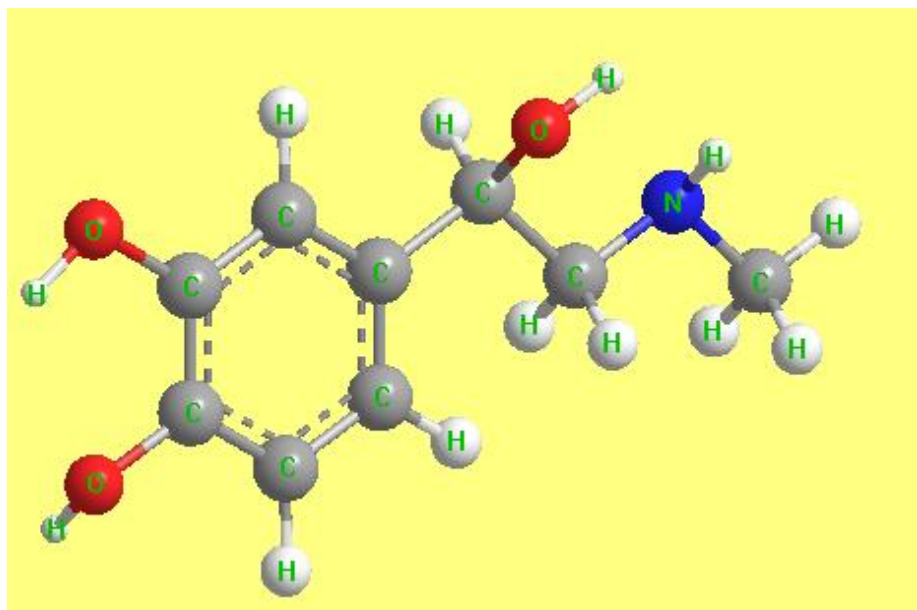
**Key words:** epinephrine, Car-Parrinello, aqueous solvation.

# CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

## 1.1 INTRODUÇÃO

A epinefrina [1-(3,4 dihidroxifenil)-2-(metilamino) etanol], também conhecida como adrenalina, é a mais conhecida de todos os hormônios. Tem fórmula molecular  $C_9H_{13}NO_3$  e peso molecular igual a  $183,19 \text{ g.mol}^{-1}$ . É uma amina hidrossolúvel e sua estrutura molecular está representada na Figura 1. Sintetizada na medula adrenal, a partir da tirosina via a 3,4-diidroxifenilalanina (dopa), é secretada em resposta à estimulação simpática. Outro intermediário nesta conversão, a 3,4-diidroxifeniletilamina (dopamina), é também uma substância do tipo hormonal (NELSON E COX, 2002). É um típico exemplo de catecolaminas, importantes neurotransmissores e hormônios circulantes que contém o composto catecol (grupo 3,4 dihidroxibenzeno). Em casos de stress mental ou físico, a epinefrina é transportada para todas as partes do corpo provocando reações diversas, principalmente constrição dos vasos, elevação da pressão arterial e aumento dos batimentos cardíacos; preparando o sistema cardiovascular para a ação de emergência. A epinefrina também estimula a degradação do glicogênio hepático em glicose sanguínea, o combustível para o trabalho muscular anaeróbico e promove a degradação anaeróbica do glicogênio do músculo esquelético em lactato, via glicólise, estimulando, portanto, a formação glicolítica do ATP (SOLICH, et al. 2000; SANCHEZ, MENEZES e PEREIRA, 2002; NELSON E COX, 2002).

Em pH biológico (pH = 7,0) o grupo amina da epinefrina encontra-se totalmente protonado, onde o arranjo conformacional predominante envolve a função álcool secundário como acceptor de hidrogênio (BARREIRO e FRAGA, 2008).



**Figura 1** – Estrutura molecular da epinefrina.

O estudo dos efeitos de solvente é de grande importância no entendimento de fenômenos físicos, químicos e bioquímicos, têm aplicações tecnológicas e consiste em um dos mais ativos ramos de pesquisa físico-química (FILETI, 2010). É de grande importância tratar de forma adequada o solvente e suas interações com as moléculas de interesse, uma vez que o meio aquoso pode alterar suas propriedades eletrônicas e estruturais. A descrição de processos microscópicos de substâncias em meio aquoso é um desafio em função da desordem em sua estrutura, da alta mobilidade e da densidade (OLIVEIRA, 2009). Em se tratando da solubilidade de fármacos em água, o meio aquoso tem a função de auxiliar o seu transporte do sítio de administração até o sítio de ação e está intimamente envolvida com a sua absorção. É válido ressaltar que a atividade metabólica normal só acontece quando pelo menos 65% da composição de uma célula é água (THOMAS, 2003).

A simulação computacional com o método de Dinâmica Molecular tem sido amplamente utilizada para estudar propriedades termodinâmicas e estruturais de moléculas complexas em solução. O método de simulação de Dinâmica Molecular fundamenta-se na segunda lei de Newton ( $F = ma$ ). Conhecendo a força em cada átomo, é possível determinar a sua aceleração no sistema. Integrando as equações de movimento tem-se uma trajetória que descreve as posições, velocidades e acelerações das partículas e como eles



variam com tempo. Com essa trajetória, determinam-se os valores médios de propriedades macroscópicas como pressão, energia, capacidade calorífica, etc. Simulação de dinâmica molecular pode consumir muito tempo computacional, porém, os computadores estão cada vez mais rápidos e mais baratos, contribuindo assim para o desenvolvimento da ciência em geral.

Este trabalho teve como objetivo estudar o efeito da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos e eletrônicos da epinefrina. Para a quantificação desses efeitos foram construídas trajetórias da epinefrina protonada no vácuo e em solução aquosa usando a dinâmica molecular de Car-Parrinello implementada nos programas CPMD e Quantum Espresso (QE).

## **1.2 EPINEFRINA**

### **1.2.1 DESCOBERTA E SÍNTESE DA EPINEFRINA**

No verão de 1900, trabalhando em seu laboratório localizado em New Jersey, Estados Unidos, Jokichi Takamine obteve a forma química purificada da epinefrina a partir do extrato adrenal bovino. Este feito é celebrado como o primeiro hormônio isolado no século 20. Jokichi Takamine a denominou como “adrenalin” nomenclatura que é propriedade do laboratório Parke, Davis & Co. (TUOTO, 2009; YAMASHI, 2003; SNEADER, 2001; BENNETT, 1999).

A biossíntese da adrenalina, Figura 2, é feita a partir da tirosina na medula da glândula suprarrenal e em terminações nervosas simpáticas. Na primeira etapa, ocorre a hidroxilação da tirosina, esta é a etapa limitante da velocidade e é catalisada pela enzima tirosina hidroxilase. Na segunda etapa, pela ação da enzima dopa descarboxilase, se sucede a descarboxilação da dopa concebendo assim a dopamina. A dopamina é hidroxilada para norepinefrina pela ação de uma hidroxilase na terceira etapa e, em seguida, ocorre a metilação da norepinefrina por uma enzima transmetilase, formando, então, a epinefrina. O produto final é opticamente ativo (STRYER, 2008).

Em 1903, partindo do pirocatecol, o químico alemão Friedrich Stolz sintetizou a adrenalina a qual, foi o primeiro hormônio sintético a ser produzido (TUOTO, 2009).

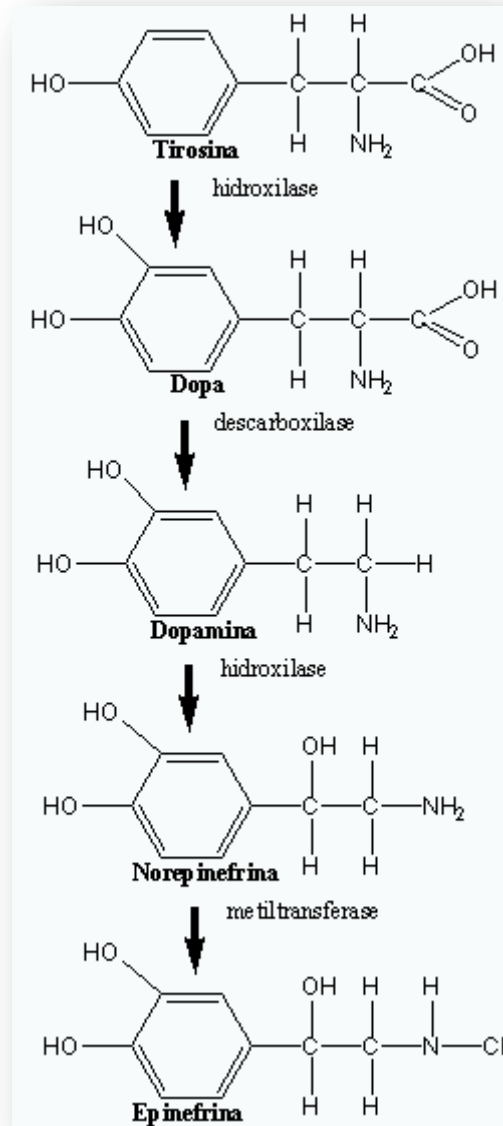


Figura 2 – Biossíntese da epinefrina.

### 1.2.2 A IMPORTÂNCIA DE FATORES ESTRUTURAIS NA ATIVIDADE DOS FÁRMACOS

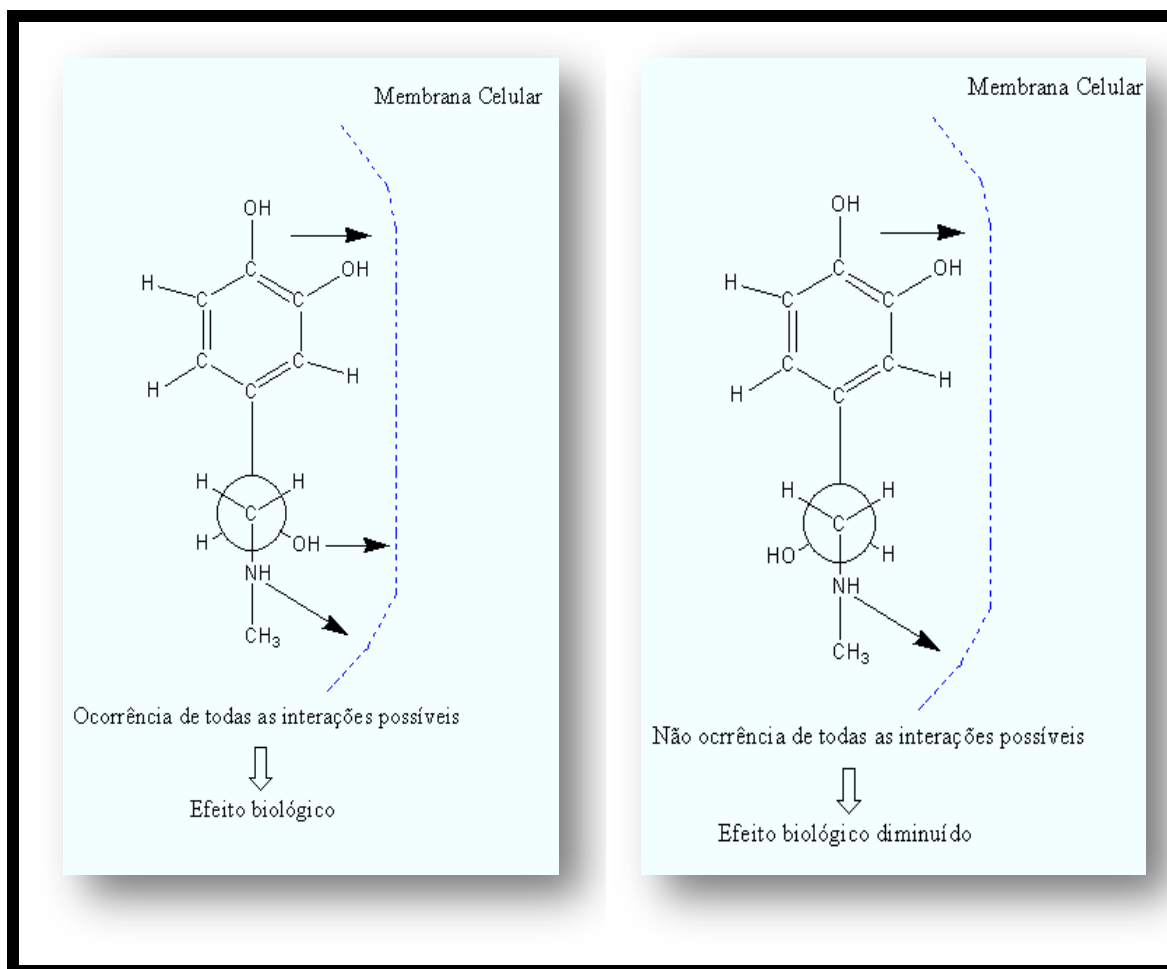
Um objeto é dito quiral quando não pode ser colocado sobre a sua imagem especular de forma que todas as partes se coincidam. A quiralidade tem grande importância em nosso dia-a-dia. Muitos medicamentos são quirais e, comumente, apenas uma forma da imagem especular de uma droga fornece o efeito desejado, a outra forma é inativa ou menos ativa (SOLOMONS e FRYHLE, 2005).

Moléculas que possuem seus átomos ligados na mesma sequência, mas que diferem no seu arranjo no espaço e que são imagens especulares não superponíveis são ditas moléculas enantioméricas. Os enantiômeros acontecem apenas com compostos cujas moléculas são quirais (SOLOMONS e FRYHLE, 2005). Os enantiômeros possuem propriedades físicas e químicas quase idênticas. Têm pontos de ebulição e fusão idênticos, conservam a mesma solubilidade em solventes comuns e mesmo índice de refração e espectro no infravermelho dentre outras propriedades uma vez que essas dependem da intensidade das forças intermoleculares e, como são imagens especulares umas das outras, essas forças serão idênticas. A única propriedade física que os diferenciam é o fato de que eles rotam o plano de luz polarizada em direções opostas, propriedade que se conhece como atividade ótica e se mede em um polarímetro (SOLOMONS e FRYHLE, 2005; JARAMILLO, 2002). Uma substância é dita opticamente ativa quando gira o plano de luz polarizada em um determinado ângulo. Enantiômeros separados giram o plano de luz polarizada no plano em quantidades iguais, mas em sentidos opostos. Se a rotação ocorre no sentido horário, diz-se que é uma rotação positiva (+) e que o enantiômero em questão é dextrorrotatório ou dextrógiro, e se a rotação ocorre no sentido anti-horário, diz-se que a rotação é negativa (-) e que o enantiômero em questão é levorrotatório ou levógiro. A epinefrina é um exemplo de molécula enantiomérica, logo se tem epinefrina levógiro e epinefrina dextrógiro (SOLOMONS e FRYHLE, 2005; JARAMILLO, 2002).

Um fármaco pode efetuar a sua atividade no nosso corpo de várias maneiras. A interação pode ocorrer através dos receptores, que são proteínas que se encontram na membrana celular e funcionam como pequenos interruptores de grande seletividade, podendo provocar uma série de reações

intracelulares para dar origem a um efeito biológico. Um fármaco pode interagir, também, com uma enzima, que é uma proteína com alto nível de organização (COELHO, 2001).

Se o fármaco possui estrutura quiral, ele deve ter um arranjo espacial de sua estrutura muito bem definido pelo fato de que, na maioria das vezes, as enzimas e receptores serem estereoespecíficos levando a uma ocupação preferencial de um sítio receptor por um dos enantiômeros (LIMA, 1997). Em se tratando de compostos quirais no geral, há quatro tipos de comportamentos biológicos esperados: a atividade biológica desejada é atribuída a apenas um dos enantiômeros e o outro é inativo; os enantiômeros conservam propriedades farmacológicas idênticas ou próximas qualitativamente e quantitativamente; a atividade é qualitativamente. A atividade pode ser qualitativamente a mesma, mas quantitativamente diferente entre os enantiômeros ou a atividade dos dois enantiômeros podem ser qualitativamente diferentes (ELIEL e WILEN, 1994). Em se tratando da epinefrina, a forma levógira é vinte vezes mais ativa e igualmente mais tóxica.



**Figura 3** – Esquema representativo das ligações da epinefrina com a membrana celular.

### 1.2.3 ESTUDOS SOBRE EPINEFRINA E TÉCNICAS PARA SUA OBTENÇÃO

A epinefrina é muito utilizada no tratamento de emergências alérgicas, asma brônquica, parada cardíaca e como hemostático (SOLICH et.al., 2000). Vários estudos destacam a aplicabilidade da epinefrina em diferentes situações. Como exemplo podemos citar os trabalhos de Júnior, Tonita e Kós (2009) que estudaram a concentração ideal da epinefrina para promover hemostasia adequada sem toxicidade para seu uso na cirurgia endoscópica nasal. Ovalle, Moreira, Martins e Araújo (2011) evidenciaram o uso da epinefrina para o aumento da pressão de perfusão cerebral e coronariana durante a ressuscitação cardiopulmonar. Dornelles (2007) ressalta o uso da adrenalina na consolidação da memória de reconhecimento e Júnior, Lucci, Badessa e Rehder (2009) realizaram um estudo no uso da epinefrina como anestésico na cirurgia estética das pálpebras.

Técnicas de alta detecção como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com fluorimetria são utilizadas para a determinação da epinefrina e outras catecolaminas no sangue, onde se encontram em pequenas concentrações. Já em formulações farmacêuticas, onde suas concentrações são maiores, são utilizados métodos espectrofotométricos (SOLICH et. al., 2000).

## CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL

### 2.1 QUÍMICA QUÂNTICA

A física atômica e molecular objetiva alcançar propriedades de sistemas atômicos e moleculares a partir da resolução da Equação de Schrödinger (ES) (OLIVEIRA, 2009). Esta equação é solucionada analiticamente apenas para um número restrito de sistemas, tais como: partícula na caixa, o átomo de hidrogênio, o rotor rígido e para o oscilador harmônico. Logo, sua utilização para sistemas mais complexos necessita de métodos aproximativos (BORGES, 2011).

Química Quântica é o nome dado ao estudo de fenômenos químicos utilizando teorias da Mecânica Quântica e sua principal meta é a obtenção da Equação de Schrödinger para determinação consistente de propriedades de sistemas atômicos e moleculares (BORGES, 2011).

Segue-se, na Equação 1, a Equação de Schrödinger Independente do Tempo (ESIT):

$$\hat{H} \psi(r) = \left[ - \sum_i^N \left( \frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \right] \psi(r) = E \psi(r), \quad (1)$$

onde  $r$  representa as coordenadas espaciais da partícula e  $\hat{H}$  é o operador hamiltoniano do sistema definido como a soma dos operadores de energias cinética e potencial (BORGES, 2011). Essa equação significa que, ao se aplicar o operador hamiltoniano na função de onda, obtém-se como resposta a própria função de onda multiplicada pela energia total do sistema (HOUSE, 2004). Como dito anteriormente, para que essa equação seja aplicada a sistemas mais complexos, são necessárias aproximações.

Na *Aproximação de Born-Oppenheimer* os núcleos assumem coordenadas espaciais fixas, o termo de energia cinética nuclear pode ser negligenciado e o termo de energia potencial de repulsão nuclear pode ser considerado uma

constante. Isto porque os núcleos são bem mais pesados que os elétrons, logo se movem mais vagorosamente, promove uma separação do hamiltoniano em duas partes, uma eletrônica e outra nuclear (CASTRO, 2009). Assim, com essa aproximação, a ES é resolvida apenas para os elétrons na presença do potencial gerado pelos núcleos “estagnados” (SZABO e OSTLAND, 1996).

$$\hat{H}_{elec} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (2)$$

A energia total para os núcleos fixos deve incluir a constante de repulsão nuclear,

$$\varepsilon_{total} = \varepsilon_{elec} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (3)$$

Esta equação fornece um potencial para a movimentação nuclear, portanto, o núcleo na ABO move-se numa superfície de energia potencial obtida pela resolução do problema eletrônico.

Analisando melhor a Equação 2, percebe-se que esta depende apenas das coordenadas espaciais dos elétrons e falta as coordenadas de spin para a completa descrição dos elétrons. Dentro do contexto da teoria quântica não relativística, introduzem-se duas funções de spin  $\alpha(w)$  e  $\beta(w)$ , que correspondem ao spin *up* e ao spin *down* respectivamente. Neste formalismo, um elétron não tem apenas as três coordenadas espaciais, mas também uma coordenada de spin ( $w$ ). Essas coordenadas juntas são denotadas por  $x = \{r, w\}$ . Portanto, a função de onda para um sistema de  $N$ -elétrons é uma função de  $\chi_i(x_1), \chi_j(x_2), \dots, \chi_k(x_n)$  :

$$\Phi = \Phi (\chi_i, \chi_j, \dots, \chi_k). \quad (4)$$

O operador Hamiltoniano não faz referência ao spin e fazer com que a função de onda dependa do spin simplesmente pelo caminho descrito não leva a lugar algum. Uma teoria satisfatória pode ser obtida, no entanto, adicionando-se o



seguinte requerimento na função de onda: uma função de onda de muitos elétrons deve ser antissimétrica com relação à troca de coordenadas  $x$ , ambos, espaço ou spin, de dois quaisquer elétrons (*Princípio de antissimetria*).

$$\Phi(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_i, \dots, \chi_j, \dots, \chi_n) = -\Phi(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_j, \dots, \chi_i, \dots, \chi_n). \quad (5)$$

Até o momento, apenas fez-se menção a funções de onda que descrevem um elétron. Pelo fato de se trabalhar com estrutura eletrônica molecular, a partir de agora lidaremos com funções de onda que descrevem sistemas com muitos elétrons. Na sequência, encontra-se o operador que descreve a energia cinética e potencial do elétron  $i$ , para um sistema com  $N$ -elétrons, desprezando a interação de repulsão elétron-elétron.

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N h(i). \quad (6)$$

O operador  $h(i)$  terá um conjunto de autofunções que podem ser descritos como um conjunto de orbitais de spin  $\{\chi_j\}$ ,

$$h(i)\chi_j(x_i) = \varepsilon \chi_j(x_i). \quad (7)$$

Como  $\hat{H}$  é uma soma de hamiltonianos monoelétrônicos, então a função de onda total do sistema pode ser escrita como um produto de funções de onda monoelétrônicas, isto é,

$$\psi^{HP}(x_1, x_2, \dots, x_n) = \chi_i(x_1)\chi_j(x_2) \dots \chi_k(x_n), \quad (8)$$

onde  $\psi^{HP}$  é uma função de onda de muitos elétrons (*Produto de Hartree*), com o elétron 1 descrito pelo orbital  $\chi_i$ , o elétron 2 descrito pelo orbital  $\chi_j$  e assim sucessivamente.

O produto de Hartree é uma função de onda não correlacionada. Isso significa que a probabilidade de encontrar o elétron um em um ponto do espaço é independente da posição do elétron dois, pois não consideramos a repulsão elétron-elétron. Tem como deficiência o fato de apenas distinguir o elétron um ocupando o orbital de spin  $\chi_i$  do elétron dois ocupando o orbital spin  $\chi_j$  e assim sucessivamente, mas não leva em conta a indistinção dos elétrons, ou seja, não satisfaz o Princípio da Antissimetria.

Para exemplificar esse fato, dá-se uma situação onde se têm dois elétrons e dois orbitais spins. No primeiro produto de Hartree que se segue, o elétron 1 ocupa o orbital spin  $\chi_i$  e o elétron 2 encontra-se no orbital  $\chi_j$  e no segundo produto de Hartree o elétron 1 encontra-se no orbital spin  $\chi_j$  e o elétron 2 o orbital spin  $\chi_i$ .

$$\psi^{HP}(x_1, x_2) = \chi_i(x_1)\chi_j(x_2) \quad \text{e} \quad \psi^{HP}(x_1, x_2) = \chi_i(x_2)\chi_j(x_1). \quad (9)$$

Esses produtos de Hartree fazem a distinção entre os elétrons. No entanto, pode-se obter uma função de onda que não faça essa distinção e que satisfaça o princípio da antissimetria através de uma combinação linear desses dois produtos de Hartree.

$$\psi(x_1, x_2) = \frac{1}{\sqrt{2}}(\chi_i(x_1)\chi_j(x_2) - \chi_j(x_1)\chi_i(x_2)).$$

$$\psi(x_1, x_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) \end{vmatrix}. \quad (10)$$

Em notação de Dirac:

$$\psi(x_1, x_2) = |\chi_i(x_1)\chi_j(x_2)\rangle. \quad (11)$$

Para um sistema de N elétrons:

$$\psi(x_1, x_2, \dots, x_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) & \cdots & \chi_k(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) & \cdots & \chi_k(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(x_N) & \chi_j(x_N) & \cdots & \chi_k(x_N) \end{bmatrix}. \quad (12)$$

Trocar as coordenadas de dois elétrons corresponde a trocar duas linhas no determinante de Slater, mudando o seu sinal e assim, respeitando o Princípio de Antissimetria. Ter dois elétrons ocupando o mesmo orbital de spin corresponde a ter duas colunas iguais, o que faz o determinante igual a zero, garantindo que não mais de um elétron ocupe o mesmo orbital de spin (CASTRO, 2009).

O determinante de Slater incorpora o termo de troca e correlação, que significa que o movimento de dois elétrons com spins paralelos é correlacionado. Para exemplificar considera-se o seguinte determinante de Slater:

$$\psi(x_1, x_2) = |\chi_i(x_1)\chi_j(x_2)\rangle. \quad (13)$$

Se os dois elétrons possuem spin opostos e ocupam diferentes orbitais espaciais, então:

$$\chi_i(x_1) = \psi_1(r_1)\alpha(w_1) \quad \text{e} \quad \chi_j(x_2) = \psi_2(r_2)\beta(w_2). \quad (14)$$

Expandindo o determinante, temos:

$$\begin{aligned} |\psi|^2 dx_1 dx_2 &= \frac{1}{2} |\psi_1(r_1)\alpha(w_1)\psi_2(r_2)\beta(w_2) \\ &\quad - \psi_1(r_2)\alpha(w_2)\psi_2(r_1)\beta(w_1)|^2 dx_1 dx_2. \end{aligned} \quad (15)$$

Sendo  $P(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)dr_1dr_2$  a probabilidade de encontrar o elétron 1 em  $dr_1$  e simultaneamente o elétron 2 em  $dr_2$ . Esta probabilidade é obtida integrando a equação acima sobre os spins dos dois elétrons:

$$P(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)dr_1dr_2 = \int dw_1 dw_2 |\psi|^2 dr_1 dr_2$$

$$P(r_1, r_2)dr_1dr_2 = \frac{1}{2} [|\psi_1(r_1)|^2|\psi_2(r_2)|^2 + |\psi_1(r_2)|^2|\psi_2(r_1)|^2]dr_1dr_2. \quad (16)$$

Se  $\psi_1 = \psi_2$  tem-se que  $P(r_1, r_2) = |\psi_1(r_1)|^2|\psi_2(r_2)|^2 \neq 0$ , ou seja, existe a probabilidade finita de encontrar dois elétrons com spin contrários no mesmo ponto no espaço, mostrando que, nesse caso, o movimento eletrônico é não correlacionado.

Se os dois elétrons têm o mesmo spin  $\beta$  então:  $P(r_1, r_2)dr_1dr_2 = \frac{1}{2} \{ [|\psi_1(r_1)|^2|\psi_2(r_2)|^2 + |\psi_1(r_2)|^2|\psi_2(r_1)|^2] - [\psi_1^*(r_1)\psi_2(r_1)\psi_2^*(r_2)\psi_1(r_2) + \psi_1(r_1)\psi_2^*(r_1)\psi_2(r_2)\psi_1^*(r_2)] \}$ , esta é a correlação de troca entre os elétrons de spin paralelos mostrando que os movimentos dos elétrons com spins paralelos são correlacionados.

Se os dois elétrons têm a mesma coordenada espacial  $r_1$  então  $P(r_1, r_2)dr_1dr_2 = 0$ , o que significa que a probabilidade de encontrar dois elétrons no mesmo ponto no espaço é igual à zero.

Pode-se melhorar este modelo considerando que os elétrons movem-se sob a ação de um potencial médio formado pelos núcleos e os demais elétrons onde a energia obtida é calculada pelas *Equações de Hartree-Fock* (HOUSE, 2004). Neste caso, é necessário incluir um termo extra no hamiltoniano ( $v^h$ ), para descrever a interação do elétron  $i$  com o potencial médio gerado pelos demais elétrons.  $f(i)$  é conhecido como operador de Fock que incorpora o termo  $v^h$ . De acordo com o princípio variacional, as equações monoelétrônicas são dadas por:

$$f(i)\chi(x_i) = \varepsilon \chi(x_i). \quad (17)$$

Utiliza-se o Método de Campo Alto-Consistente para a resolução da Equação de Hartree-Fock, ou seja, supondo um orbital de spin inicial, pode-se calcular o potencial médio ( $v^h$ ) e então resolver a equação de autovalor para um novo conjunto de orbitais de spin. Usando esses novos orbitais de spin, pode-se obter novos potenciais médios ( $v^h$ ) e repetir o procedimento até a alto-consistência.

O Método de Hartree-Fock mostrou resultados coerentes, porém as ideias de Thomas e Fermi proporcionaram o início de uma nova era (PARR e YANG, 1989). Eles propuseram um tratamento estatístico de átomos com um grande número de elétrons através da utilização de funcionais da densidade. Dando origem assim, à *Teoria de Funcional da Densidade* (DFT) que é uma das mais populares e bem sucedidas aproximações da mecânica quântica, a qual usa a densidade da partícula  $\rho(r)$  como “variável chave”, no cálculo dos outros observáveis (CAPELLE, 2006).

A energia do sistema, descrito pela densidade eletrônica ( $\rho(r)$ ), no *Modelo de Thomas e Fermi*, é dada por:

$$E_{TF} = C_F \int \rho^{5/3}(r) dr + \int v^{ext}(r) \rho(r) dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1) \rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2, \quad (18)$$

onde o primeiro, o segundo e o terceiro termos são, respectivamente, a energia cinética do sistema, energia da interação clássica elétron-núcleo e energia clássica da interação elétron-elétron.

Esta ideia partiu de um sistema imaginário perfeito não interagente, gás de elétrons, que por consequência não percebia as interações elétron-elétron onde Thomas e Fermi não apresentam um motivo convincente para a utilização da função densidade como variável (PARR e YANG, 1989).

A explicação para o uso da densidade eletrônica como variável chave surgiu nos anos 1960 com os *Teoremas de Hohenberg e Kohn*. Em um primeiro teorema, eles provaram que não se podem ter dois potenciais externos diferentes, potencial devido aos núcleos atômicos, para uma mesma densidade  $\rho(r)$  que especifica o estado fundamental de um sistema eletrônico (ALMEIDA, 2005). Isto significa que, através da densidade  $\rho(r)$  se determina, univocamente, o potencial externo e o número de elétrons ( $N$ ). Na sequência, o potencial externo e o número de elétrons determinam o hamiltoniano e, por conseguinte, a função de onda e, através da função de onda, todos os observáveis do sistema, isto é,

$$\rho(r) \xrightarrow{HK} \left( \begin{matrix} N \\ v(r) \end{matrix} \right) \rightarrow \hat{H} \rightarrow \psi \rightarrow \text{todos os observáveis}. \quad (19)$$

Portanto, existe uma relação biunívoca entre a densidade e o potencial externo. Conseqüentemente, a energia do estado fundamental é um funcional da densidade eletrônica

$$E_o = E_v[\rho(r)]. \quad (20)$$

No segundo teorema, Hohenberg e Kohn fizeram uso do princípio variacional para o funcional da energia, que é similar ao princípio variacional para a função de onda, para encontrar a densidade que dá origem a energia do estado fundamental  $E_o$ . Define-se o potencial externo, o hamiltoniano, a função de onda e a energia fazendo uso de uma densidade tentativa  $\rho_t(r)$ , tal que

$$\rho_t(r) \geq 0 \quad e \quad \int \rho_t(r) dr = N. \quad (21)$$

A melhor densidade utilizada nesse sistema é a que obtém uma energia igual ou ligeiramente maior que a energia do estado fundamental.

$$E_o[\rho] \leq E_t[\rho]. \quad (22)$$

A densidade verdadeira é aquela que minimiza o funcional da energia,

$$\begin{aligned} E_t[\rho] &= T[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{eN}[\rho] \\ E_t[\rho] &= T[\rho] + V_{ee}[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr \\ E_t[\rho] &= \hat{F}_{HK} + \int \rho(r)v(r)dr. \end{aligned} \quad (23)$$

Na equação acima, a energia cinética ( $T[\rho]$ ) e os efeitos de interação elétron-elétron ( $V_{ee}[\rho]$ ) são conhecidos como *Funcional de Hohenberg e Kohn* ( $\hat{F}_{HK}$ ), nota-se que este funcional foi definido independentemente do potencial externo ( $v(r)$ ), portanto o  $F_{HK}$  é universal, isto é, uma vez conhecida a sua expressão matemática, podemos aplicá-lo a qualquer sistema. O terceiro termo

desta equação representa a energia devido ao potencial externo gerado pelos núcleos (CAMARGO, 2001).

A densidade tentativa ( $\rho_t(r)$ ) deve ser  $N$ -representativa, ou seja, deve representar o número total de elétrons do sistema e também deve ser  $v$ -representativa, ou seja, deve corresponder a algum potencial externo  $v$ .

A densidade deve satisfazer o princípio estacionário  $\delta E_t[\rho(\mathbf{r})] = 0$  sujeita a restrição da  $N$ -representabilidade  $\int \rho_t(r) dr - N = 0$ . A minimização da energia com essa restrição pode ser realizada definindo um funcional  $G[\rho]$  e fazendo o uso do multiplicador de Lagrange ( $\zeta$ ) que é interpretado como sendo o potencial químico do sistema, ou seja, a tendência que os elétrons têm de escaparem de um sistema em equilíbrio (PARR e YANG, 1989).

$$G[\rho] = E_v[\rho] - \zeta \left( \int \rho_t(r) dr - N \right). \quad (24)$$

A variação funcional em relação à densidade  $\rho$  é:

$$\zeta = v(r) + \frac{\delta \hat{F}_{HK}[\rho]}{\delta \rho}. \quad (25)$$

*Kohn e Sham* apresentaram um esquema para encontrar a densidade e a energia total do sistema no estado fundamental. Eles consideraram um sistema de partículas não interagentes, isto é, um sistema em que não exista interação do tipo elétron-elétron, descrito por um hamiltoniano  $H_{ni}$ .

$$\hat{H}_{ni} \Psi_i = \left[ \sum_i^N \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_i^N v_{ni} \right] \Psi_i = \varepsilon \Psi_i. \quad (26)$$

Para este sistema não interagente, a energia cinética e a densidade podem ser calculadas de modo único, isto é,

$$T_s[\rho] = \left\langle \psi_s \left| \sum_i^N \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) \right| \psi_s \right\rangle = \sum_i^N \left\langle \psi_s \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| \psi_s \right\rangle. \quad (27)$$

$$\rho_s(r) = \sum_i^N |\psi_i|^2. \quad (28)$$

Kohn e Sham afirmaram que, dado um sistema não interagente, existe um potencial externo fictício ( $v_{ni}$ ) que produz uma densidade eletrônica fictícia precisamente igual à densidade eletrônica do sistema real ( $\rho_{ni}(r) = \rho_{real}(r)$ ), isto é,

$$\exists v_{ni} \rightarrow \hat{H}_{ni} \rightarrow \psi_{ni} \rightarrow \rho_{ni} \xrightarrow{KS} \rho_{real}(r) \xrightarrow{HK} \left( v_{real}(r) \right) \rightarrow \hat{H}_{real} \rightarrow \psi_{real}. \quad (29)$$

Eles reescreveram o funcional  $\hat{F}_{HK}[\rho]$  de tal modo que a componente da energia cinética para a interação eletrônica  $T[\rho]$  é decomposta, onde uma parte representa a energia cinética das partículas não interagentes  $T_s[\rho]$  e  $J[\rho]$  representa a interação clássica de Coulomb. Desta forma, temos

$$\begin{aligned} \hat{F}_{HK}[\rho] &= T[\rho] + V_{ee}[\rho] \\ \hat{F}_{HK}[\rho] &= T_s[\rho] + J[\rho] + T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \\ \hat{F}_{HK}[\rho] &= T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]. \end{aligned} \quad (30)$$

Com

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho]. \quad (31)$$

O termo da energia de troca e correlação ( $E_{xc}[\rho]$ ), exposto acima, contém a diferença entre a energia cinética verdadeira e a não interagente (presumivelmente pequena) e também a parte não clássica de  $V_{ee}[\rho]$ .

Agora, esse funcional se transforma em:



$$\begin{aligned}\zeta &= v(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(r)}, \\ \zeta &= v(r) + \frac{\delta T_{ni}[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta Exc[\rho]}{\delta \rho(r)} e \\ \zeta &= \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(r)} + v_{eff}(r),\end{aligned}\tag{32}$$

onde

$$v_{eff}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + v_{xc}(r).\tag{33}$$

Kohn e Sham igualaram o potencial  $v_{ni}$  com o potencial efetivo  $v_{eff}$  na Equação 26, obtendo assim as equações monoelétrônicas de Kohn-Sham abaixo expressas, as quais devem ser resolvidas autoconsistentemente, pois o potencial efetivo depende da densidade, que depende das funções de ondas monoelétrônicas.

Equações de Kohn-Sham:

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff} \right] \psi_i = E_i \psi_i,\tag{34}$$

$$v_{eff}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + v_{xc}(r) e\tag{33}$$

$$\rho_s(r) = \sum_i^N |\psi_i|^2.\tag{28}$$

O funcional da energia total é dado por:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int v(r)\rho(r)dr,$$

ou ainda

$$E[\rho] = \sum_i^N \int \psi_i^* \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \psi_i dr + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int v(r) \rho(r) dr. \quad (35)$$

A forma do funcional de troca e correlação ( $E_{xc}[\rho]$ ) não é conhecida exatamente e este fato se torna a grande dificuldade em resolver as equações de Kohn-Sham. Na prática, este funcional é aproximado fazendo uso, muitas vezes, de informações empíricas do sistema. A qualidade das aproximações para este funcional é a chave para cálculos acurados, pois nele se encontra toda a informação da energia não clássica.

A aproximação LDA – Local Density Approximation, que se baseia na representação do potencial de troca e correlação com caráter local e considera a densidade eletrônica como um termo com pouca dependência com a posição, foi a primeira aproximação formulada (MORGON e CUSTÓDIO, 1995). A partir dessa aproximação, surgiram outras como a GGA – Generalized Gradient Approximation e os funcionais híbridos com o intuito de suprir a carência deixada pela LDA.

## 2.2.2 DINÂMICA MOLECULAR

A Dinâmica Molecular é uma ciência que estuda o comportamento de um sistema de partículas em função do tempo e faz uso da simulação computacional como ferramenta para este fim. Pode ser usada no estudo de problemas em que os cálculos estáticos de energia são insuficientes para descrever as propriedades do sistema. Pode-se citar, como exemplo, o estudo da distribuição de moléculas de solvente em torno do soluto e as propriedades termodinâmicas usando as trajetórias obtidas com a Dinâmica Molecular (AGUIAR, 2009; LEACH, 1998).

A trajetória, ou seja, a evolução no tempo dos movimentos moleculares ocorre pela integração das equações de movimento que descrevem o sistema ocasionando a produção de condições de contorno pertinentes para a descrição da geometria ou simetria do sistema em estudo (AGUIAR, et al., 2011).

Os termos indispensáveis para a execução de uma simulação de dinâmica molecular são a descrição completa da energia potencial do sistema (potenciais empíricos) e as equações de movimento que regem a dinâmica das partículas (RODRIGUES, et al., 2009).

As equações de movimento clássicas de Hamilton levam às equações de movimento que regem a dinâmica das partículas, sendo as equações de movimento clássicas de Hamilton dadas por:

$$\dot{p} = - \frac{\partial H}{\partial q} \quad e \quad (36)$$

$$\dot{q} = \frac{\partial H}{\partial p}. \quad (37)$$

Aqui,  $p$  e  $q$  representam as coordenadas generalizadas do momento linear e da posição. A Equação (38) define o Hamiltoniano clássico  $H$  como sendo a soma das energias cinética e potencial, ou seja,

$$H(p, R) = \sum_{I=1}^N \frac{p^2}{2m} + V(q). \quad (38)$$

A Mecânica de Lagrange também pode ser usada para a obtenção das equações de movimento das partículas do sistema. Neste caso, a Lagrangiana é definida como sendo a diferença entre as energias cinética e potencial,

$$L = T - V, \quad (39)$$

e as equações de movimento de Lagrange são obtidas minimizando o funcional da ação

$$A = \int_{t_0}^t L(q, \dot{q}; t) dt,$$

Ou seja,

$$\frac{\partial L}{\partial q} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L}{\partial \dot{q}} \right). \quad (40)$$

Usando a Segunda Lei de Newton, tendo conhecimento do potencial em que as partículas estão imersas e derivando este potencial em relação à mudança das coordenadas dos átomos, pode-se determinar as forças que atuam sobre as partículas conforme a equação

$$F = m \frac{d^2 q}{dt^2} = -|\nabla V(q)|, \quad (41)$$

onde  $q$  é a coordenada generalizada e  $F$  é a força exercida sobre a partícula.

Nas simulações realizadas utilizando a mecânica Newtoniana clássica, que definem a *Dinâmica Molecular Clássica*, não é levado em consideração nenhum efeito quântico, ou seja, os elétrons não são considerados explicitamente na descrição do sistema. A inclusão explícita da estrutura eletrônica na dinâmica, leva ao surgimento da *Dinâmica Molecular ab initio*. Esta dinâmica tem como principal propósito conseguir uma conexão direta entre uma descrição precisa da estrutura eletrônica e um cálculo preciso das propriedades físicas do sistema de interesse. Nesta linha, pode-se destacar três aproximações: a Dinâmica Molecular de Ehrenfest (DME), a Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO) e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP).

Na DME, o movimento eletrônico é acoplado ao movimento clássico dos núcleos no tempo  $t$  através do potencial  $V_{N-E}(r_i, R_I(t))$ , sendo  $r_i$  as coordenadas dos elétrons e  $R_I$  as coordenadas nucleares, na ESIT, como exposto abaixo

$$H_{ele} \psi(r) = \left[ \frac{\hbar}{2m} \nabla^2 + V_{N-E}(r_i, R_I(t)) \right] \psi(r) = E \psi(r), \quad (42)$$

possibilitando assim que a função de onda seja minimizada apenas inicialmente e se propague dinamicamente, conservando-se no estado fundamental e, possibilitando também, os cálculos das forças interatômicas passo a passo

(MARX e HUTTER, 2009), segundo a Equação 43. O potencial de repulsão elétron-elétron está incluso no termo  $\vec{V}_{N-E}(r_i, R_I(t))$  e a função de onda empregada será a que minimiza  $\hat{H}$ .

$$M_I \ddot{R}_I(t) = -\nabla_I \langle \hat{H} \rangle, \quad (43)$$

esta dinâmica possui a desvantagem de ter o passo de integração muito pequeno tornando impraticável o seu uso em sistemas com muitos graus de liberdade, pois o tempo de integração, neste casos, seria extremamente grande.

A DMBO se baseia na resolução da ES estacionária para os elétrons. Nesta dinâmica a equação de movimento é dada por

$$M_I \ddot{R}_I = -|\nabla_I \{ \text{Min} \langle \psi_0 | \hat{H}_{ele} | \psi_0 \rangle \}|, \quad (44)$$

onde a função de onda eletrônica é minimizada a cada passo da simulação para um dado conjunto fixo de posições nucleares em um instante t, ocasionando assim um aumento do custo computacional. Possui como vantagem o fato de ser possível o uso de um passo de integração maior. Isso por não existir dinâmica eletrônica na resolução das equações de movimento de Born-Oppenheimer. O movimento nuclear estabelece a dependência do tempo do movimento eletrônico e as equações de movimento podem ser integradas sobre a escala de tempo dado pelo movimento nuclear que é muito mais lento que a parte eletrônica.

### 2.2.3 DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

A DMCP, proposta em 1985 pelos pesquisadores Roberto Car e Michelle Parrinello, liga a dinâmica clássica dos núcleos com o tratamento quântico dos elétrons à luz da DFT (CAR e PARRINELLO, 1985). Esta conexão é feita através da formulação da Lagrangeana estendida de Car-Parrinello que condiciona o

cálculo da estrutura eletrônica autoconsistentemente possibilitando que as funções de onda eletrônicas acompanhem o movimento iônico adiabaticamente.

Uma massa fictícia é introduzida na Lagrangeana para a propagação dinâmica dos elétrons na superfície de Born Oppenheimer, os quais devem executar somente pequenas oscilações em torno do estado fundamental. A massa fictícia é ajustada de tal forma que a função de onda se adapte às mudanças das posições nucleares e que não haja transferência de energia entre os graus de liberdade eletrônico e iônico (TANGNEY, 2006).

A Lagrangeana estendida utilizando o formalismo do funcional de energia de Kohn-Sham e as restrições de ortonormalidade é dada por

$$L_{CP} = \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^n \langle \dot{\psi}_i(r) | \dot{\psi}_i(r) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^n M_I \dot{R}_I^2 - E_{KS}(\{\psi_i\}, \{R_I\}) + \sum_{i,j}^n (\Lambda_{ij} \langle \psi_i(r) | \psi_j(r) \rangle - \delta_{ij}). \quad (45)$$

O primeiro termo da Lagrangeana corresponde a energia cinética eletrônica, onde  $\mu$  é a massa fictícia que tem como principal função controlar a adiabaticidade do sistema, ou seja, evitar a troca de energia entre os subsistemas eletrônico e iônico durante a simulação (BORGES, 2011). O termo  $\langle \dot{\psi}_i(r) | \dot{\psi}_i(r) \rangle$  é o produto escalar da derivada das funções de onda eletrônicas. O segundo termo é a energia cinética nuclear, onde  $R_I$  é a coordenada iônica e  $M_I$  é a massa atômica. O terceiro termo representa o funcional da energia de Kohn-Sham que é inserido na Lagrangiana para substituir a energia potencial na formulação clássica convencional pela descrição quântica do sistema eletrônico (AGUIAR, et al., 2011). O quarto termo tem por objetivo manter as funções de ondas monoelétrônicas ortonormalizadas durante a propagação iônica. O termo  $\Lambda_{ij}$  representa os multiplicadores de Lagrange (MARX e HUTTER, 2009).

As equações de Lagrange, no formalismo de Car-Parinello, podem ser obtidas usando as equações de Euler-Lagrange aplicadas à lagrangeana de Car-Parrinello.

$$\frac{\partial L_{CP}}{\partial R_I} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L_{CP}}{\partial \dot{R}_I} \right) \quad (46)$$

e

$$\frac{\partial L_{CP}}{\partial \psi_i^*} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L_{CP}}{\partial \dot{\psi}_i^*} \right). \quad (47)$$

Substituindo 45 em 46 e 47, obtemos

$$M_I \ddot{R}_I(t) = \frac{\partial E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\vec{R}_I\}]}{\partial R_I} \quad (48)$$

e

$$\mu_i \ddot{\psi}_i(t) = \frac{\partial E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\vec{R}_I\}]}{\partial \psi_i^*} + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j, \quad (49)$$

que são as equações de movimento no formalismo de Car-Parrinello. Os multiplicadores de Lagrange ( $\Lambda_{ij}$ ) restringem a evolução das funções de onda para preservar a ortonormalidade.

Na dinâmica de Car-Parrinello, a energia total do sistema, a qual deve ser conservada, é dada por

$$E_{cons} = \mu \sum_i \langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_i(\mathbf{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}], \quad (50)$$

onde o primeiro termo representa a energia cinética fictícia eletrônica e o segundo e terceiro termo representam, respectivamente, a energia cinética iônica e a energia potencial. A energia física do sistema é dada por

$$E_{fis} = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}], \quad (51)$$

que corresponde a energia clássica do sistema.

A DMCP tem-se mostrado ser um excelente procedimento computacional para o estudo da dinâmica de grandes sistemas em que as interações de natureza quânticas são relevantes na descrição das propriedades moleculares.

#### 2.2.4 MINIMIZAÇÃO DO FUNCIONAL DA ENERGIA DE KOHN-SHAM E INTEGRAÇÃO DAS EQUAÇÕES DE MOVIMENTO

Para a não ocorrência de instabilidades na evolução da configuração eletrônica, é necessária a procura de um mínimo de energia bem definido para o funcional da energia de Kohn-Sham. Quando se inicia a dinâmica molecular, a temperatura do sistema é diminuída a uma temperatura tal que o sistema atinge uma configuração  $\{R_I\}_0$  que minimiza o potencial do sistema para  $V\{R_I\}_0$ .

Na DMCP, o funcional energia de Kohn-Sham,  $E_{KS}[\{c_i\}]$ , é uma função de um conjunto de coeficientes do conjunto de base de ondas planas  $\{c_i\}$ . Para minimizar este funcional, as partículas do sistema representadas por  $\{c_i\}$  obtêm uma energia cinética e o sistema é, aos poucos, “esfriado” até que o conjunto de coordenadas alcance o valor  $\{c_i\}_0$  que minimiza o funcional em questão.

A minimização do funcional de Kohn-Sham pode ser obtida com a utilização de algoritmos como o *Steepest Descent*, *Damp* e o *Conjugate Gradient* (PAYNE, et al., 1992).

Uma vez calculadas as acelerações do sistema  $\{\ddot{\psi}_i\}$  e  $\{\ddot{R}_I\}$ , que são obtidas pelas equações de movimento, equações (48) e (49), e minimizado o funcional  $E_{KS}$ , deve-se integrar as equações de movimento para os coeficientes das funções de ondas planas  $\{c_i\}$ . A integração é realizada usando algoritmos fundamentados no método das diferenças finitas, nos quais a integração é dividida em passos de integração, ou seja, dividida em pequenos intervalos de tempo (HUANG, 1990). Os algoritmos mais utilizados para este fim são os de *Verlet* (VERLET, 1967), *Velocity-Verlet* (SWOPE et al., 1982), *Beeman* (BEEMAN, 1976) e *Leap-Frog* (HOCKNEY, 1970).

O algoritmo de Verlet faz uso das posições e acelerações dos átomos no tempo  $t$  e as posições do passo anterior,  $r(t - \Delta t)$ , para determinar as novas posições no tempo  $t + \Delta t$ , segundo a Equação 52:



$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t) + \dot{\mathbf{r}}(t)(\Delta t)^2. \quad (52)$$

Uma vez conhecido a posição, pode-se determinar a velocidade, através da Equação 53:

$$\mathbf{v}(t) = \frac{\mathbf{r}(t + \Delta t) - \mathbf{r}(t - \Delta t)}{2\Delta t}. \quad (53)$$

O algoritmo de Verlet é um dos métodos mais utilizados em Dinâmica Molecular para integrar as equações de movimento, é bastante estável e preciso na determinação das posições (TUCKERMAN e PARRINELLO, 1994).

### 2.2.5 ADIABATICIDADE DO SISTEMA

A manutenção da adiabaticidade do sistema durante toda a simulação na dinâmica molecular é muito relevante. É necessário que a separação energética entre os subsistemas iônico e eletrônico evite a troca de energia entre esses subsistemas e, conseqüentemente, evita a ida da função de onda para um estado excitado devido ao aquecimento do subsistema eletrônico.

A escala temporal dos movimentos iônico e eletrônico pode ser bem separada devido a grande diferença de massa entre esses. Assim sendo, os elétrons, que são partículas ágeis, têm tempo suficiente para se reajustarem e acompanharem o movimento dos núcleos que são lentos. Esta separação na escala temporal dos movimentos iônico e eletrônico só é possível se os espectros vibracionais desses subsistemas não se sobrepõem de forma substancial durante a dinâmica (CAR e PARRINELLO, 1985).

Para pequenos desvios no estado fundamental, é possível apresentar o espectro de frequência pela seguinte equação:

$$w_{ij} = \left[ \frac{2(\epsilon_i - \epsilon_j)}{\mu} \right]^{1/2}, \quad (54)$$

onde  $\epsilon_i$  e  $\epsilon_j$  são os autovalores dos orbitais ocupados e desocupados respectivamente (PASTORE, SMARGIASSI e BUDA, 1991).

A diferença entre as frequências mínima eletrônica ( $w_e^{min}$ ) e máxima iônica ( $w_n^{max}$ ),  $w_e^{min} - w_n^{max}$ , necessita ser ampla o suficiente para assegurar a separação adiabática dos subsistemas iônico e eletrônico. A massa fictícia ( $\mu$ ) é o único parâmetro a nossa disposição para controlar a troca de energia entre esses subsistemas. Quanto menor o valor de  $\mu$ , maior o distanciamento entre as frequências. Porém, a diminuição do valor da massa fictícia acarreta a redução do valor do passo de integração ( $\Delta t$ ), uma vez que o passo de integração máximo ( $\Delta t^{max}$ ) é diretamente proporcional à massa fictícia segundo a Equação 55:

$$\Delta t^{max} \propto \left[ \frac{\mu}{E_{PW}} \right]^{1/2}, \quad (55)$$

sendo  $E_{PW}$  a energia cinética de corte para a expansão das funções de onda de um conjunto de bases de ondas planas  $\{c_I\}$ . Esta diminuição do passo de integração provoca a diminuição da velocidade dos cálculos, aumentando assim, o custo computacional e uma vez que este parâmetro for muito grande, pode levar a um resultado não-físico. Portanto, uma maneira de garantir a adiabaticidade do sistema é ajustar o tamanho do passo ao valor da massa fictícia (MARX e HUTTER, 2009).

## 2.2.6 ONDAS PLANAS

O conjunto de funções de base é uma forma existente para a expansão dos orbitais ou autoestados de Kohn Sham. No presente trabalho, utilizou-se a função de base do tipo ondas planas (TUCKERMAN e PARRINELLO, 1994) que possui a vantagem de apresentar formulação matemática simples, serem ortonormais e independentes das posições iônicas.

Este conjunto de base utiliza a periodicidade natural do sistema que é usada para contornar a impossibilidade de tratar um sistema com número de elétrons infinito. Admite-se que o sistema de estudo pode ser descrito por uma

caixa de átomos que é repetida periodicamente nas dimensões espaciais, gerando vetores que definem um retículo no espaço real. O potencial efetivo gerado pode ser expandido em série de Fourier. A expansão se dá de modo que são mantidos apenas os vetores de ondas planas que possuem energia cinética menor que um valor de energia de corte ( $E_{cut}$ ) estabelecido. Desta maneira as ondas planas atuam na parte periódica dos orbitais que se tornam *funções de Bloch*, o qual afirma que as funções de onda podem ser expandidas em termos de um conjunto de base de ondas planas discretas (ASHCROFT e MERMIN, 1976).

O número de ondas planas decorre do tamanho do sistema e da energia de corte exigida para uma caracterização suficientemente ajustada da estrutura eletrônica.

Precisa-se de um grande número de ondas planas para expandir os orbitais do caroço (camada mais interna), o que provoca um aumento relevante no custo computacional. Uma alternativa palpável para este problema é o uso de pseudopotenciais (PHILLIPS, 1958; YIN E COHEN, 1982) que substituem os elétrons do caroço. Neste procedimento, usamos ondas planas apenas para expandir os orbitais da camada de Valência, pois esses orbitais são, essencialmente, os responsáveis pelas ligações químicas.

### 2.2.7 PSEUDOPOTENCIAIS

O uso de pseudopotenciais possibilita a remoção dos elétrons mais internos (elétrons do caroço) dos cálculos, uma vez que esses elétrons não participam de maneira incisiva nas ligações químicas por estarem fortemente ligados ao núcleo (PHILLIPS, 1958; YIN E COHEN, 1982).

A diminuição da escala de energia total e do custo computacional são respostas positivas provindas do uso de pseudopotenciais. Na construção dos pseudopotenciais de norma conservada (HAMANN, SCHLÜTER e CHIANG, 1979) há a exigência de que a energia e a densidade eletrônica concordem com a função de onda de todos os elétrons. Ou seja, a função de onda exata tem que coincidir com as pseudofunções além do raio de corte adequadamente escolhido. Nos pseudopotenciais de norma não conservada, ou *ultrasoft*, essa condição é relaxada, possibilitando a construção de pseudofunções muito mais suaves.

Na versão original do método de Car Parrinello foram usados pseudopotenciais de norma conservada (CAR e PARRINELLO, 1985). A implementação dos pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt (VANDERBILT, 1985) na estrutura no método de Car Parrinello foi feita por Laasonen e seus colaboradores (LAASONEN et al., 1993). Eles propuseram 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.

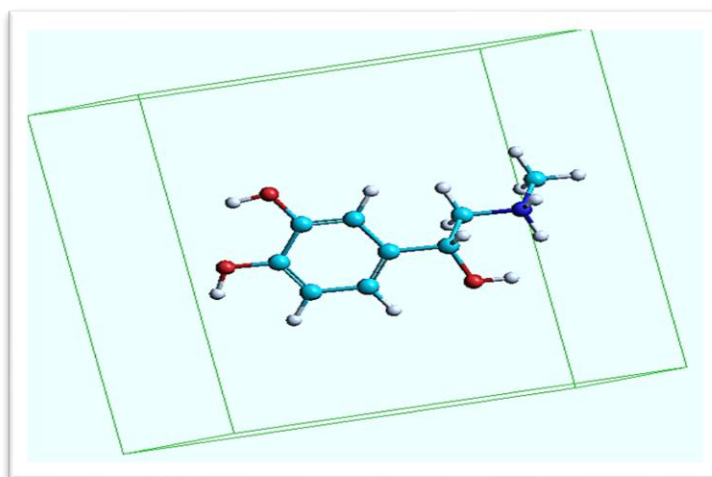
## CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA COMPUTACIONAL

### 3.1 OTIMIZAÇÃO DO SISTEMA

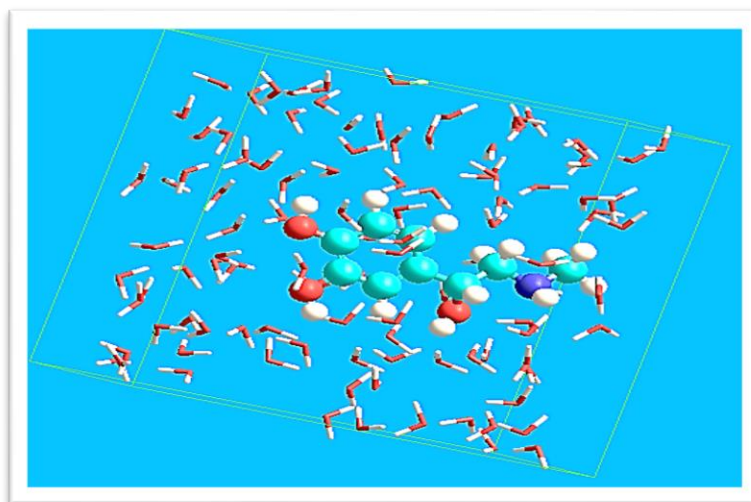
Pela quantidade de átomos de cada sistema analisado neste trabalho, optamos pela DMCP ao invés da DMBO, haja vista que a segunda tem um maior custo computacional, pois, apesar de se poder utilizar um tamanho de passo (DT) até cinco vezes maior do que na DMCP, a cada passo, os orbitais de Kohn-Sham devem ser minimizados autoconsistentemente.

Com o objetivo de quantificar o efeito do solvente aquoso sobre os parâmetros geométricos da epinefrina, foram simuladas duas trajetórias: uma trajetória formada pela epinefrina protonada isolada em uma caixa cúbica de 12 angstroms e outra formada pela epinefrina solvatada com 104 moléculas de água em uma caixa cúbica de 15 angstroms. Para a epinefrina isolada protonada, foram construídas duas trajetórias: uma usando o módulo CP do pacote de programa Quantum Espresso (QE) e outra, como dito anteriormente, usando o programa CPMD. O objetivo destas duas trajetórias é verificar se os dois programas produzem resultados similares.

As Figura 4 e 5 mostram os sistemas construídos e usados durante as simulações.



**Figura 4** - Molécula da epinefrina protonada no vácuo em uma caixa cúbica de doze angstroms.



**Figura 5** - Molécula de epinefrina rodeada por 104 moléculas de água em uma caixa cúbica de quinze Angstroms.

As minimizações das forças interatômicas dos sistemas estudados foram feitas usando o campo de força AMBER implementado no software HyperChem Release 8.0. Essas pré-otimizações das forças interatômicas são importantes, pois permitem obter geometrias aproximadas dos sistemas, evitando, desse modo, que os sistemas “explodam” durante a dinâmica de Car-Parrinello.

O passo seguinte é a minimização das funções de onda dos sistemas, levando-os às respectivas superfícies de Born-Oppenheimer. Esta minimização foi feita no CPMD com o algoritmo ODIIS e no programa CP do Quantum Espresso foram usados os algoritmos *Steepest Descent* (SD) e *Damp* (DP). A Tabela 1 resume os sistemas estudados.

**Tabela 1** - Sistemas estudados com respectivas quantidades de solvente, tamanho da caixa e o pacote utilizado para a simulação.

	Espécie tratada	Quantidade de água	Tamanho da caixa (Å)	Pacote utilizado
<b>Simulação I</b>	Epn ptn no vácuo	-----	12	CPMD
<b>Simulação II</b>	Epn solvatada	104	15	CPMD
<b>Simulação III</b>	Epn ptn no vácuo	-----	12	QE

Cada sistema foi simulado usando os parâmetros apropriadamente escolhidos, os quais são mostrados na Tabela 2. Dentre estes parâmetros estão a escolha da massa fictícia, a quantidade de ondas planas, a qual é dada pela energia de corte ( $E_{cut}$ ), a energia de corte para a densidade de cargas ( $E_{cutrho}$ ) e o

tamanho do passo (DT). O termostato de Nosé-Hoover foi empregado no controle da temperatura, a qual foi mantida em 300 K em todas as simulações apresentadas na presente dissertação. A temperatura eletrônica não foi controlada neste trabalho.

**Tabela 2** – Parâmetros usados na obtenção das trajetórias.

	$\mu$	$E_{\text{cut}}$ (Ry)	$E_{\text{cutrho}}$ (Ry)	DT (atu)
<b>Simulação I</b>	400	25	100	5,0
<b>Simulação II</b>	400	25	100	5,0
<b>Simulação III</b>	400	25	200	5,0

Devido ao tamanho dos sistemas, optamos pela utilização dos pseudopotenciais ultrasoft de Vanderbilt (VANDERBILT, 1985) que permitem usar uma energia de corte bem menor do que quando se utiliza pseudopotenciais de norma conservada, o que diminui consideravelmente o custo computacional.

As integrações das equações de movimento foram feitas com o algoritmo de *Verlet* (VERLET, 1998) no programa QE e *Velocity Verlet* no programa CPMD. Os gráficos foram feitos usando o programa Origin 8.0 e as trajetórias foram visualizadas usando o software *Visual Molecular Dynamics* (HUMPHREY, et al., 1996).

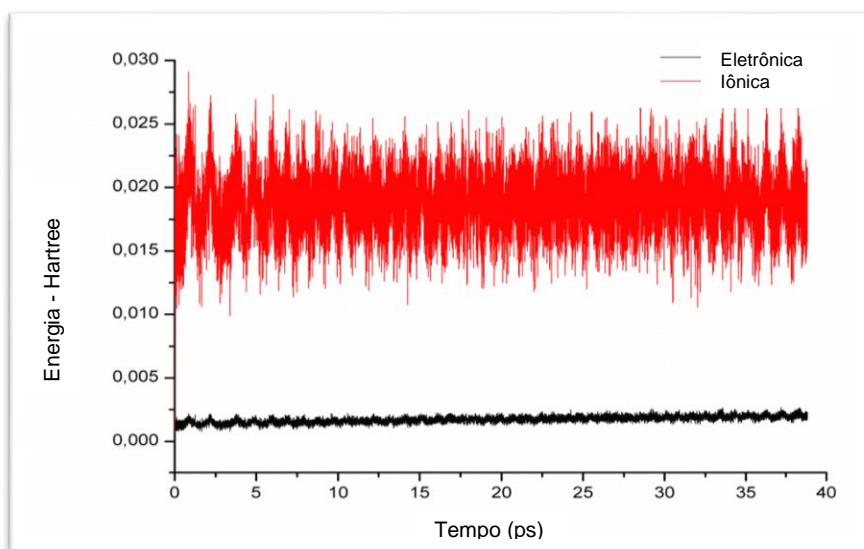
### 3.2 PARÂMETROS USADOS NAS SIMULAÇÕES

O uso da formulação da Lagrangeana estendida acopla os procedimentos do tratamento clássico dos núcleos com o tratamento quântico dos elétrons.

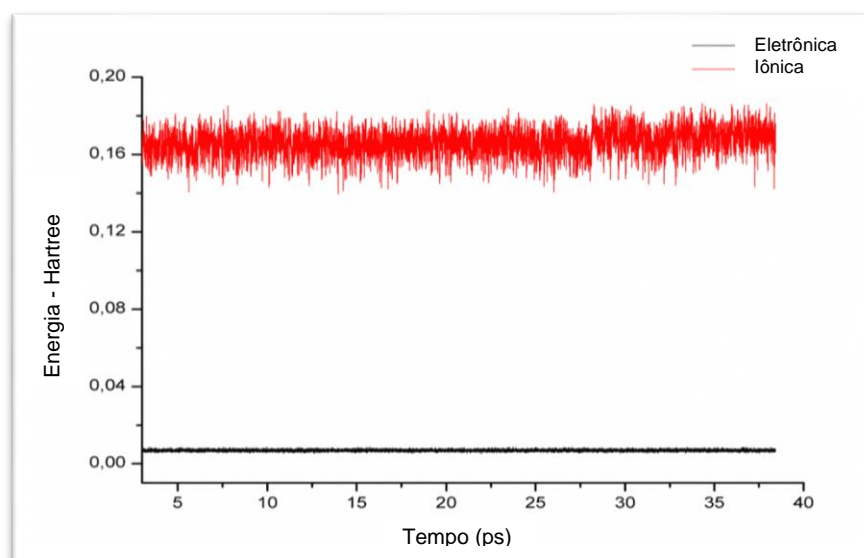
Com a escolha correta da massa fictícia ( $\mu$ ) agregada aos graus de liberdade das funções de onda eletrônicas, as funções orbitais de KS se mantêm minimizadas durante a dinâmica molecular. Daí a importância da escolha correta do valor de  $\mu$ , uma vez que deve ter um valor tal que propicie que a função de onda se adapte rapidamente às novas posições nucleares a cada novo passo da dinâmica, impedindo assim, as transferências de energia entre os subsistemas eletrônicos e iônicos. Como consequência, os elétrons permanecem no estado fundamental, ou seja, na superfície de Born-Oppenheimer, de modo que a função

de onda seguirá o movimento dos núcleos realizando apenas pequenas oscilações em torno do estado fundamental.

As Figuras 6, 7 e 8 mostram que a adiabaticidade do sistema foi mantida, isto é, as energias cinéticas, eletrônica e iônica, mantiveram-se bem separadas em todas as simulações aqui realizadas.



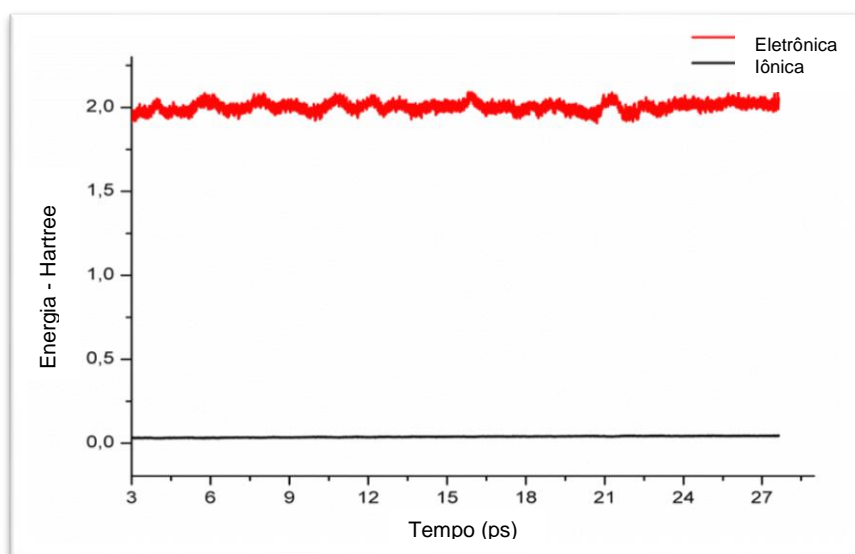
**Figura 6** - Variações da energia cinética iônica e eletrônica para a epinefrina protonada no vácuo com a utilização do pacote QE.



**Figura 7** - Variações da energia cinética iônica e eletrônica para a epinefrina protonada no vácuo com a utilização do pacote CPMD.

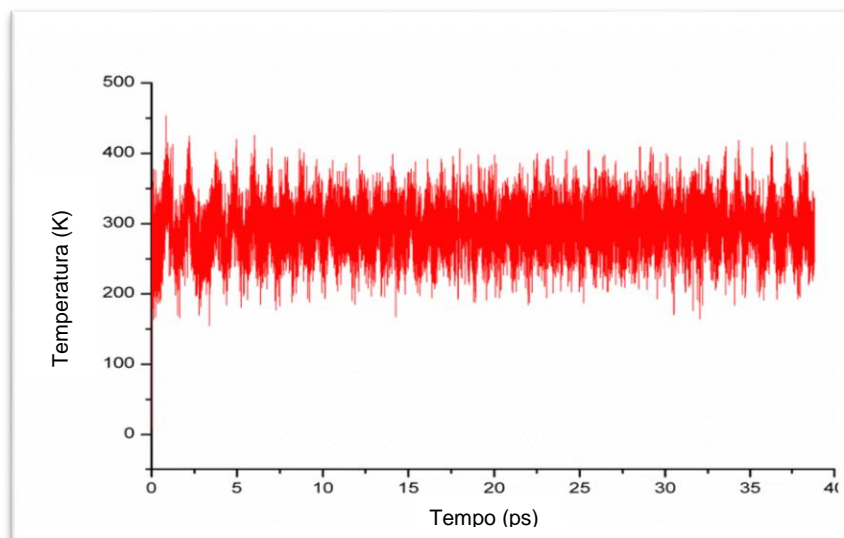


A análise das Figuras 6 e 7 mostra que, apesar de ambas representarem as energias dos subsistemas eletrônico e iônico da epinefrina protonada no vácuo, na primeira os subsistemas possuem energias entre 0,001 e 0,030 Hartree e na segunda esses subsistemas possuem energia entre 0,01 e 0,16 Hartree. Essa diferença pode ser explicada pela diferença das energias de corte para as densidades de cargas ( $E_{\text{cutrho}}$ ) usadas nessas simulações, sendo seu valor igual a 200 Ry e 100 Ry para os programas QE e CPMD, respectivamente.

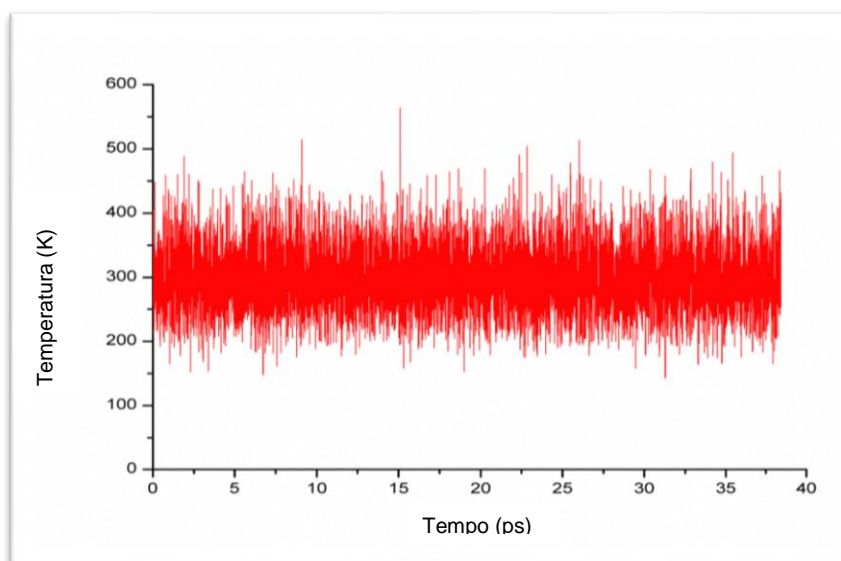


**Figura 8** - Variações da energia cinética eletrônica e iônica para a epinefrina solvatada com a utilização do pacote CPMD.

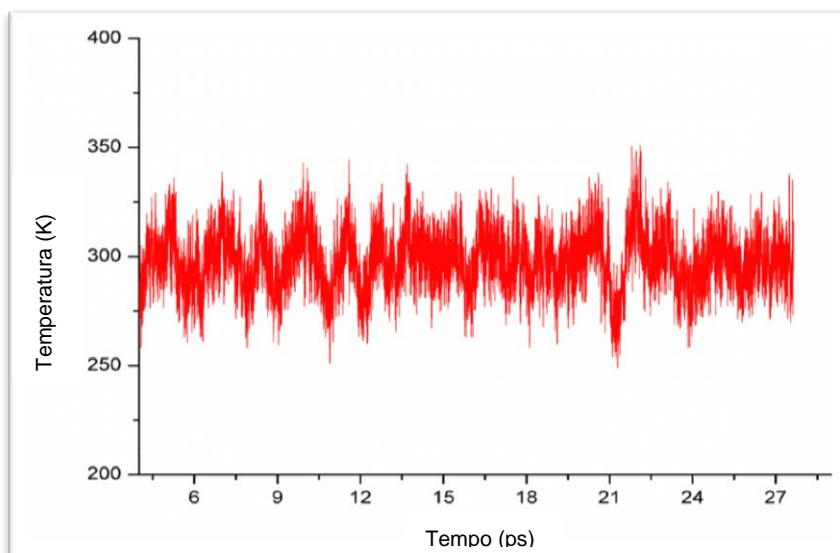
Em todas as simulações, a temperatura iônica manteve-se oscilando entorno de 300 K (Figuras 9, 10 e 11), mostrando que o termostato de Nosé-Hoover foi eficiente no controle térmico.



**Figura 9** - Oscilação da temperatura da epinefrina protonada no vácuo durante a simulação realizada utilizando o pacote QE.



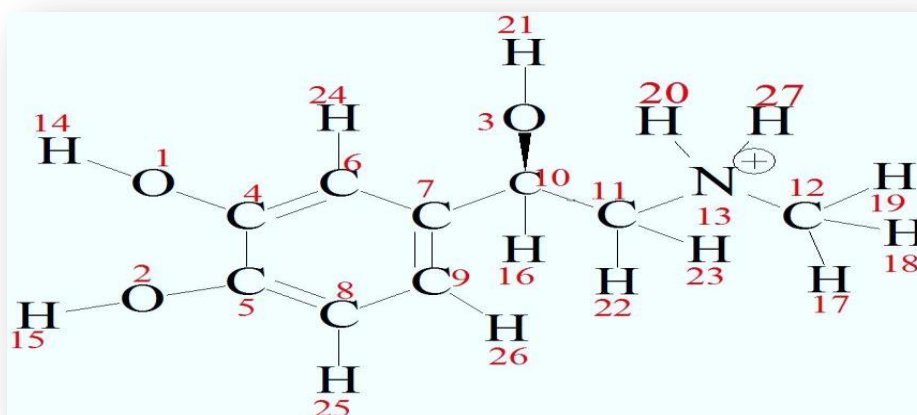
**Figura 10** - Oscilação da temperatura da epinefrina protonada no vácuo durante a simulação realizada com o pacote CPMD.



**Figura 11** - Oscilação da temperatura da epinefrina solvatada durante a simulação realizada utilizando o pacote CPMD.

### 3.3 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS

A Figura 12 mostra a numeração atômica da epinefrina protonada adotada no presente trabalho.



**Figura 12** - Numeração atômica adotada para a epinefrina protonada nos cálculos.

## CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ANÁLISES DOS COMPRIMENTOS DAS LIGAÇÕES

A Tabela 3 mostra os valores médios das ligações, juntamente com os respectivos desvios padrão encontrados, utilizando tanto o pacote QE quanto o pacote CPMD, para a epinefrina protonada. Os valores experimentais tomados de referência (CARLSTRÖM, 1973) também foram incluídos nesta tabela para fins comparativos. Nas colunas 5 e 6 encontram-se as diferenças entre os valores experimentais e os valores da epinefrina protonada no vácuo utilizando o pacote QE (Diferença 1) e utilizando o pacote CPMD (Diferença 2) respectivamente.

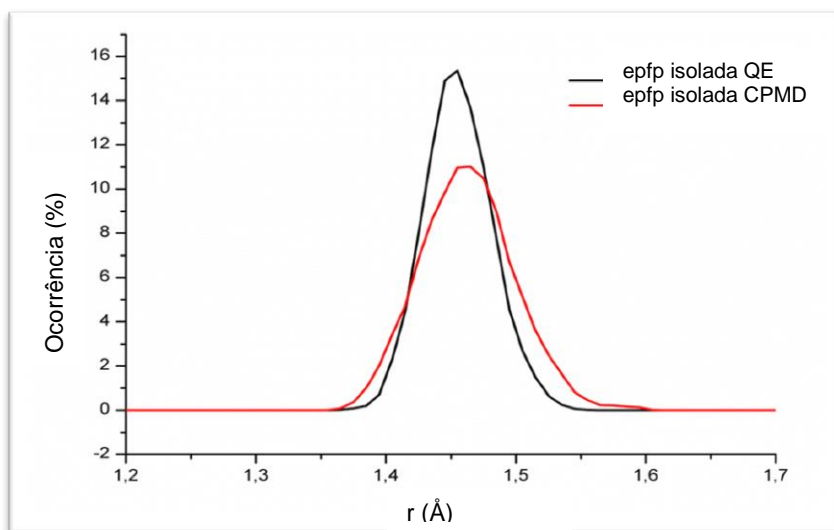
**Tabela 3** - Valores médios das distâncias interatômicas, em Angstrom, da epinefrina protonada no vácuo com os respectivos desvios padrão e valores experimentais cristalográficos da epinefrina protonada.

Ligação	Epn ptn QE	Epn ptn CPMD	Epn Cristalográfica	Diferença 1	Diferença 2
C <sub>5</sub> -O <sub>2</sub>	1,370 ± 0,023	1,368 ± 0,027	1,370	0,000	0,002
C <sub>4</sub> -O <sub>1</sub>	1,376 ± 0,022	1,372 ± 0,028	1,380	0,004	0,008
C <sub>10</sub> -O <sub>3</sub>	1,456 ± 0,026	1,464 ± 0,036	1,431	0,025	0,033
C <sub>11</sub> -N <sub>13</sub>	1,517 ± 0,026	1,527 ± 0,038	1,491	0,026	0,036
C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub>	1,401 ± 0,019	1,403 ± 0,026	1,385	0,016	0,018
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,416 ± 0,021	1,418 ± 0,027	1,398	0,018	0,020
C <sub>6</sub> -C <sub>4</sub>	1,394 ± 0,025	1,398 ± 0,027	1,371	0,023	0,027
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,408 ± 0,018	1,412 ± 0,027	1,399	0,009	0,013
C <sub>9</sub> -C <sub>7</sub>	1,402 ± 0,020	1,407 ± 0,027	1,381	0,021	0,018
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,398 ± 0,019	1,396 ± 0,022	1,387	0,011	0,009
C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub>	1,513 ± 0,023	1,513 ± 0,033	1,520	0,007	0,007
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,536 ± 0,025	1,540 ± 0,034	1,516	0,020	0,024
N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	1,506 ± 0,027	1,508 ± 0,032	1,496	0,010	0,012
O <sub>1</sub> -H <sub>14</sub>	0,978 ± 0,008	0,981 ± 0,024	0,900	0,078	0,081
O <sub>2</sub> -H <sub>15</sub>	0,978 ± 0,005	0,981 ± 0,026	0,830	0,148	0,151
C <sub>8</sub> -H <sub>25</sub>	1,097 ± 0,019	1,100 ± 0,031	1,010	0,087	0,090
C <sub>9</sub> -H <sub>26</sub>	1,095 ± 0,019	1,098 ± 0,030	0,960	0,135	0,138
C <sub>6</sub> -H <sub>24</sub>	1,098 ± 0,010	1,101 ± 0,031	0,950	0,148	0,051
N <sub>13</sub> -H <sub>20</sub>	1,035 ± 0,018	1,036 ± 0,027	0,950	0,085	0,086
N <sub>13</sub> -H <sub>27</sub>	1,046 ± 0,015	1,049 ± 0,030	1,040	0,006	0,009
O <sub>3</sub> -H <sub>21</sub>	0,780 ± 0,022	0,781 ± 0,025	0,780	0,000	0,001
C <sub>10</sub> -H <sub>16</sub>	1,112 ± 0,020	1,114 ± 0,031	0,970	0,142	0,144

A raiz do desvio quadrático médio (RMSD), calculado através da Equação 56, entre os resultados de comprimento de ligação da epinefrina protonada no vácuo utilizando os pacotes QE e CPMD é igual a 0,0039. Este valor muito pequeno, mostra que os resultados obtidos por ambos os programas são muito similares para as distâncias interatômicas.

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i^N (QE_i - CPMD_i)^2}. \quad (56)$$

A maior diferença entre os resultados se dá na ligação C<sub>10</sub>-O<sub>3</sub> cujo resultado em média, é de 1,456 Å quando se utiliza o pacote QE e, em média, 1,464 Å quando se utiliza o pacote CPMD. A Figura 13 mostra as funções de distribuições para este resultado. Observa-se que o CPMD produz, para este parâmetro, uma distribuição mais larga do que a observada para o QE, embora os valores médios sejam muito próximos.



**Figura 13** – Funções de distribuições para o comprimento de ligação C<sub>10</sub>-O<sub>3</sub> obtidas usando os programas QE e CPMD.

Comparando os resultados encontrados, colunas 2 e 3, com os resultados experimentais obtidos da referência (CARLSTRÖM, 1973), coluna 4, observa-se uma boa concordância. As maiores discrepâncias de resultados são observadas

nas ligações que envolvem o átomo de hidrogênio. Os hidrogênios nas avaliações experimentais não são posicionados com base nos seus valores de densidades eletrônicas e sim com base em valores médios históricos de ligações observadas em compostos similares. Sendo assim, os valores calculados utilizando métodos de química quântica são mais confiáveis, pois levam em consideração o ambiente molecular.

A Tabela 4 mostra os valores de comprimento de ligação encontrados para a epinefrina protonada no vácuo e os valores para a epinefrina solvatada. A coluna 4 representa a diferença entre os valores da epinefrina solvatada e os valores da epinefrina protonada no vácuo (Diferença 3).

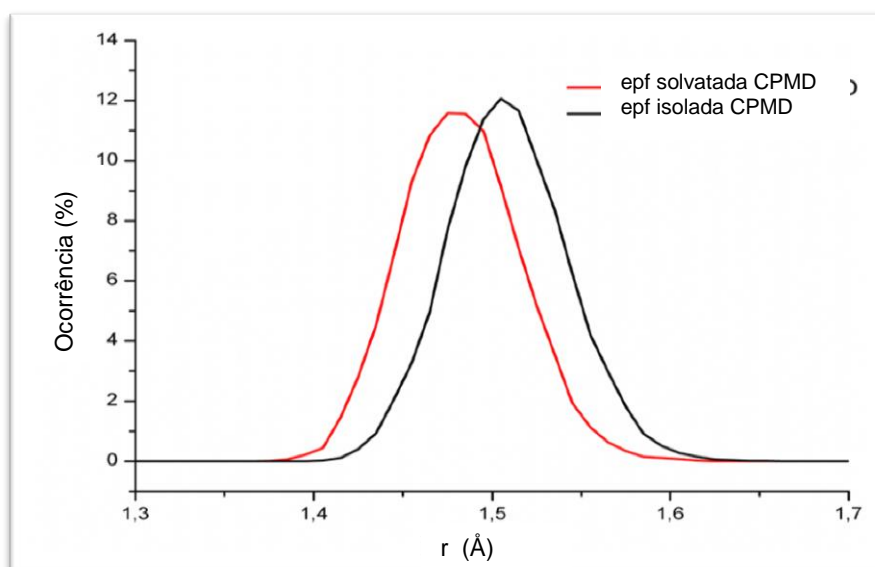
**Tabela 4** – Valores de comprimento de ligação, em Angstrom, para a epinefrina protonada no vácuo e para a epinefrina solvatada.

Ligação	Epn ptn CPMD	Epn solvatada CPMD	Diferença 3
C <sub>5</sub> -O <sub>2</sub>	1,368 ± 0,027	1,373 ± 0,033	0,005
C <sub>4</sub> -O <sub>1</sub>	1,372 ± 0,028	1,391 ± 0,032	0,019
C <sub>10</sub> -O <sub>3</sub>	1,464 ± 0,036	1,448 ± 0,035	0,016
C <sub>11</sub> -N <sub>13</sub>	1,527 ± 0,038	1,489 ± 0,034	0,038
C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub>	1,403 ± 0,026	1,407 ± 0,030	0,004
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1,418 ± 0,027	1,414 ± 0,026	0,004
C <sub>6</sub> -C <sub>4</sub>	1,398 ± 0,027	1,402 ± 0,025	0,004
C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>	1,412 ± 0,027	1,404 ± 0,028	0,008
C <sub>9</sub> -C <sub>7</sub>	1,407 ± 0,027	1,406 ± 0,026	0,001
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1,396 ± 0,022	1,401 ± 0,025	0,005
C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub>	1,513 ± 0,033	1,526 ± 0,032	0,013
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	1,540 ± 0,034	1,535 ± 0,037	0,005
N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	1,508 ± 0,032	1,487 ± 0,037	0,021
O <sub>1</sub> -H <sub>14</sub>	0,981 ± 0,024	1,020 ± 0,038	0,039
O <sub>2</sub> -H <sub>15</sub>	0,981 ± 0,026	1,030 ± 0,043	0,049
C <sub>8</sub> -H <sub>25</sub>	1,100 ± 0,031	1,097 ± 0,028	0,003
C <sub>9</sub> -H <sub>26</sub>	1,098 ± 0,030	1,096 ± 0,024	0,002
C <sub>6</sub> -H <sub>24</sub>	1,101 ± 0,031	1,096 ± 0,024	0,005
N <sub>13</sub> -H <sub>20</sub>	1,036 ± 0,027	1,034 ± 0,030	0,002
N <sub>13</sub> -H <sub>27</sub>	1,049 ± 0,030	-----	-----
O <sub>3</sub> -H <sub>21</sub>	0,781 ± 0,025	1,006 ± 0,038	0,225
C <sub>10</sub> -H <sub>16</sub>	1,114 ± 0,031	1,114 ± 0,028	0,000

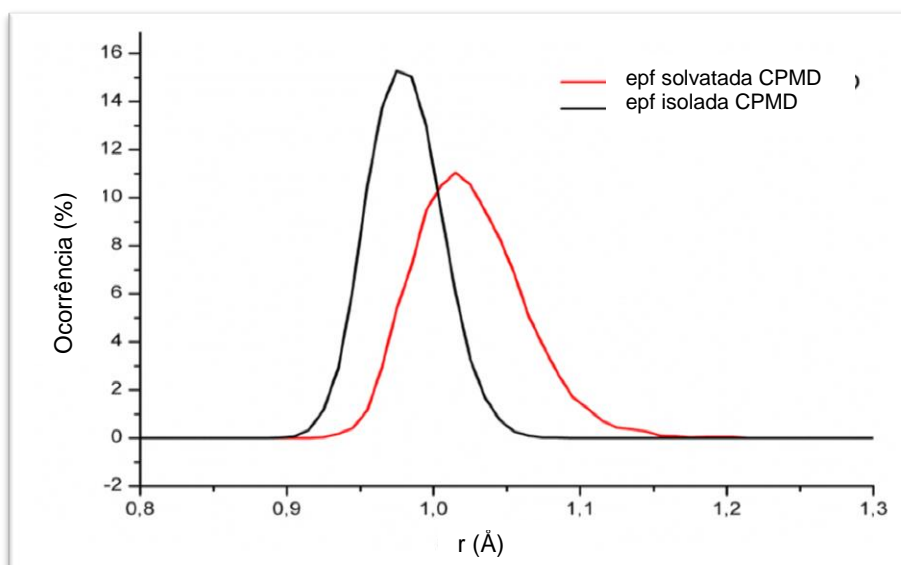
Analisando as colunas 2 e 3 desta tabela, observa-se variações nos comprimentos de ligação entre a epinefrina protonada no vácuo e a epinefrina solvatada. Estas variações são observadas principalmente nas hidroxilas do grupo catecólico, na hidroxila que representa o álcool secundário e nas ligações que envolvem o nitrogênio da molécula. Essas são as regiões da epinefrina onde ocorrem interações com os receptores na biofase ou com enzimas no interior do corpo humano, desencadeando uma série de reações intracelulares e dando origem a um efeito biológico. Por esta razão, nossa atenção está intimamente focada para essas regiões da molécula de estudo.

Analisando estas duas colunas observa-se que as ligações que envolvem o átomo de nitrogênio da molécula sofreram uma diminuição no comprimento de ligação com a solvatação. As ligações  $C_{11}-N_{13}$ ,  $N_{13}-C_{12}$  e  $N_{13}-H_{20}$  são respectivamente, em média, 2,4%, 1,4% e 0,2% menores na epinefrina solvatada do que na epinefrina protonada no vácuo. A análise das ligações entre os oxigênios e hidrogênios da molécula mostra um comportamento oposto. As ligações  $O_1-H_{14}$ ,  $O_2-H_{15}$  e  $O_3-H_{21}$  são respectivamente, em média, 3,8%, 4,7% e 2,5% maiores na epinefrina solvatada do que na epinefrina protonada no vácuo.

As Figuras 14 e 15 evidenciam esse comportamento oposto das ligações de nitrogênio e as ligações oxigênio-hidrogênio na epinefrina. Nestas figuras estão representadas as ligações  $N_{13}-C_{12}$  e  $O_1-H_{14}$ .



**Figura 14** – Comprimento de ligação da epinefrina protonada no vácuo e solvatada para a ligação  $N_{13}-C_{12}$ .



**Figura 15** - Comprimento de ligação da epinefrina protonada no vácuo e solvatada para a ligação O<sub>1</sub>-H<sub>14</sub>.

## 4.2 ANÁLISES DOS ÂNGULOS INTERATÔMICOS

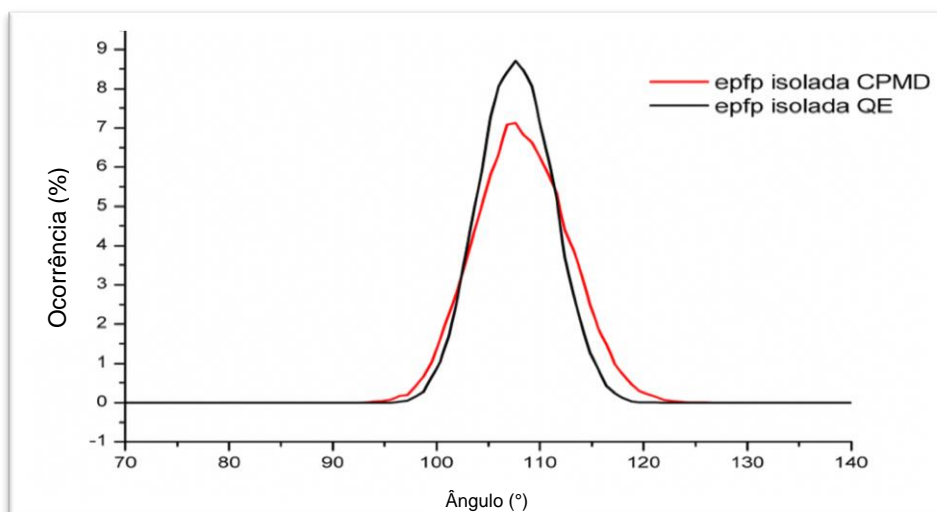
A Tabela 5 mostra os valores médios dos ângulos interatômicos, juntamente com seus respectivos desvios padrão, utilizando tanto o pacote QE quanto o pacote CPMD, para a epinefrina protonada. Os valores experimentais tomados como referência (CARLSTRÖM, 1973) também foram incluídos nesta tabela para fins comparativos. Nas colunas 5 e 6 se encontram as diferenças entre os valores experimentais e os valores da epinefrina protonada no vácuo utilizando o pacote QE (Diferença 1) e utilizando o pacote CPMD (Diferença 2) respectivamente.



**Tabela 5** - Valores médios dos ângulos interatômico, em Graus, da epinefrina protonada no vácuo com os respectivos desvios padrão e valores experimentais cristalográficos da epinefrina protonada.

Ângulo	Epn ptn QE	Epn ptn CPMD	Epn Cristalográfica	Diferença	
				1	2
O <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	117,49 ± 2,12	116,90 ± 3,05	117,00	0,49	0,10
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -O <sub>1</sub>	118,47 ± 2,21	118,91 ± 2,91	120,00	1,53	1,09
O <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub>	123,29 ± 2,30	123,79 ± 3,02	121,00	2,29	2,79
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub>	118,96 ± 1,91	118,97 ± 2,50	118,49	0,47	0,48
C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>	119,93 ± 1,79	120,00 ± 2,58	119,00	0,93	1,00
C <sub>8</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	119,30 ± 1,81	119,21 ± 2,51	120,00	0,30	0,79
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub>	119,19 ± 1,91	119,07 ± 2,56	119,00	0,19	0,07
C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	121,18 ± 1,91	121,15 ± 2,51	121,00	0,18	0,15
C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>5</sub>	120,94 ± 1,72	120,92 ± 2,57	120,00	0,94	0,92
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub>	119,49 ± 2,49	118,91 ± 3,17	118,00	1,49	0,91
C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub> -O <sub>3</sub>	111,77 ± 2,52	111,99 ± 3,42	109,00	2,77	2,99
O <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	108,66 ± 2,59	108,69 ± 3,45	110,19	1,53	1,50
C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	112,73 ± 2,81	112,81 ± 3,72	113,00	0,27	0,19
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -N <sub>13</sub>	108,55 ± 2,44	108,29 ± 3,22	111,00	2,45	2,81
C <sub>11</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	115,65 ± 3,11	115,85 ± 3,64	112,00	3,65	3,85
H <sub>14</sub> -O <sub>1</sub> -C <sub>4</sub>	109,95 ± 3,51	109,73 ± 4,40	112,00	2,05	2,27
H <sub>15</sub> -O <sub>2</sub> -C <sub>5</sub>	108,50 ± 3,53	109,50 ± 4,45	111,00	2,50	1,50
H <sub>24</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	119,83 ± 2,74	119,78 ± 3,98	118,00	1,83	1,78
C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub> -H <sub>16</sub>	108,69 ± 2,99	108,76 ± 4,00	111,00	2,31	2,24
H <sub>21</sub> -O <sub>3</sub> -C <sub>10</sub>	109,07 ± 3,36	108,75 ± 4,64	111,00	1,93	2,25
O <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> -H <sub>16</sub>	108,57 ± 3,50	107,98 ± 4,61	109,00	0,43	1,02
H <sub>20</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	109,52 ± 3,07	109,73 ± 4,39	108,00	1,52	1,73
H <sub>27</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	111,40 ± 3,19	111,07 ± 4,61	113,00	1,60	1,93
H <sub>20</sub> -N <sub>13</sub> -H <sub>27</sub>	106,84 ± 3,17	106,30 ± 4,65	106,00	0,84	0,30

Percebe-se grande concordância entre os dados cristalográficos (coluna 4) com os resultados calculados por ambos os pacotes utilizados nas simulações, (colunas 2 e 3) para a epinefrina protonada no vácuo. O RMSD entre os valores das colunas 2 e 3 é igual a 0,38, que mostra uma boa concordância entre esses resultados. A maior diferença é observada no ângulo interatômico formado pelos átomos H<sub>15</sub>-O<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, onde o resultado calculado pelo pacote QE é 0,91% menor que o resultado calculado pelo pacote CPMD como mostra a Figura 16.



**Figura 16** - Ângulo interatômico entre os átomos  $H_{15}-O_2-C_5$  da epinefrina protonada no vácuo.

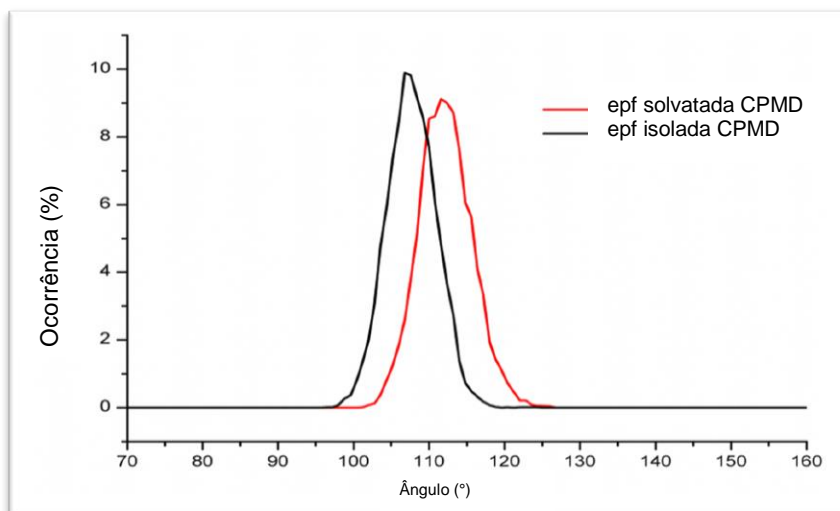
A Tabela 6 mostra os valores dos ângulos encontrados para a epinefrina protonada no vácuo e os valores para a epinefrina solvatada. A coluna 4 representa a diferença entre os valores da epinefrina solvatada e os valores da epinefrina protonada no vácuo (Diferença 3).

**Tabela 6** - Valores dos ângulos interatômicos para a epinefrina protonada no vácuo e para a epinefrina solvatada.

Ângulo	Epn protonada CPMD	Epn solvatada CPMD	Erro 3
O <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	116,90 ± 3,05	118,83 ± 3,11	1,93
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -O <sub>1</sub>	118,91 ± 2,91	118,92 ± 3,29	0,01
O <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub>	123,79 ± 3,02	121,98 ± 3,19	1,81
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub>	118,97 ± 2,50	117,98 ± 2,57	0,99
C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>	120,00 ± 2,58	120,60 ± 2,48	0,60
C <sub>8</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	119,21 ± 2,51	118,18 ± 2,35	1,03
C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub>	119,07 ± 2,56	119,84 ± 2,60	0,77
C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	121,15 ± 2,51	121,53 ± 2,50	0,38
C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>5</sub>	120,92 ± 2,57	120,98 ± 2,39	0,06
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub>	118,91 ± 3,17	121,16 ± 2,79	2,25
C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub> -O <sub>3</sub>	111,99 ± 3,42	112,56 ± 2,91	0,57
O <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	108,69 ± 3,45	108,22 ± 3,21	0,47
C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	112,81 ± 3,72	112,03 ± 3,76	0,78
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -N <sub>13</sub>	108,29 ± 3,22	112,44 ± 3,46	4,15
C <sub>11</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	115,85 ± 3,64	113,40 ± 3,50	2,45
H <sub>14</sub> -O <sub>1</sub> -C <sub>4</sub>	109,73 ± 4,40	108,12 ± 4,60	1,61
H <sub>15</sub> -O <sub>2</sub> -C <sub>5</sub>	109,50 ± 4,45	110,69 ± 3,93	1,19
H <sub>24</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	119,78 ± 3,98	119,66 ± 4,47	0,12
C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub> -H <sub>16</sub>	108,76 ± 4,00	108,59 ± 4,33	0,07
H <sub>21</sub> -O <sub>3</sub> -C <sub>10</sub>	108,75 ± 4,64	106,43 ± 4,72	2,32
O <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> -H <sub>16</sub>	107,98 ± 4,61	108,02 ± 3,38	0,04
H <sub>20</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	109,73 ± 4,39	108,80 ± 4,85	0,93
H <sub>27</sub> -N <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	111,07 ± 4,61	-----	-----
H <sub>20</sub> -N <sub>13</sub> -H <sub>27</sub>	106,30 ± 4,65	-----	-----

Comparando as colunas 2 e 3, percebe-se que as maiores alterações provindas da solvatação aquosa se dão nas partes hidrofílicas da molécula. Ao analisar a região onde se encontra as hidroxilas do anel catecólico, especificamente os ângulos interatômicos formados entre os átomos O<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>4</sub> e C<sub>5</sub>-C<sub>4</sub>-O<sub>1</sub>, observa-se um aumento deste parâmetro, em média, de 1,62% e 1,69% respectivamente. Como consequência do aumento do ângulo interatômico formado entre os átomos C<sub>5</sub>-C<sub>4</sub>-O<sub>1</sub>, o ângulo interatômico formado entre os átomos O<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> sofre uma diminuição, em média, de 1,46%. Ao analisar a região onde se encontra o nitrogênio da epinefrina, nota-se um aumento de 3,69% (ver Figura 17) e uma diminuição de 2,11% nos ângulos formados pelos átomos C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-N<sub>13</sub> e C<sub>11</sub>-N<sub>13</sub>-C<sub>12</sub>, respectivamente. Ao analisar a região em que se encontra

o álcool secundário, constata-se uma diminuição de 2,13% no ângulo formado entre os átomos H<sub>21</sub>-O<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>. Estes resultados evidenciam a interação com moléculas de água nessas regiões da molécula de epinefrina.



**Figura 17** – Ângulo interatômico entre os átomos C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-N<sub>13</sub> da epinefrina protonada no vácuo e solvatada.

### 4.3 FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO RADIAL DE PARES

A Função de Distribuição Radial de Pares (FDRP),  $g_{ij}(r)$ , é definida como a probabilidade de se localizar uma partícula  $j$  a certa distância radial  $r$  de outra partícula  $i$  no sistema (MAZO, 2009). Desta forma,  $g_{N-H_2O}(r)$  corresponde a função de distribuição das moléculas de água nas camadas de solvatação centrada no nitrogênio da epinefrina.

A função  $g(r)$  entre os pares de átomos  $i$  e  $j$ , é calculada pela fórmula,

$$g_{ij} = \frac{N_{ij}(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_j}, \quad (57)$$

sendo  $r$  a distância entre as partículas  $i$  e  $j$ ;  $N_{ij}(r, r + \Delta r)$  o número médio de partículas  $j$  encontradas numa caixa esférica de raio interno  $r$  e raio externo  $r + \Delta r$ ;  $4\pi r^2 \Delta r$  o volume da casca esférica e  $\rho_j$  a densidade numérica média de  $j$  na caixa de simulação.

A estimativa do número de moléculas de água na camada de solvatação, conhecido como número de coordenação, pode ser determinada pela integração da FDRP através da fórmula,

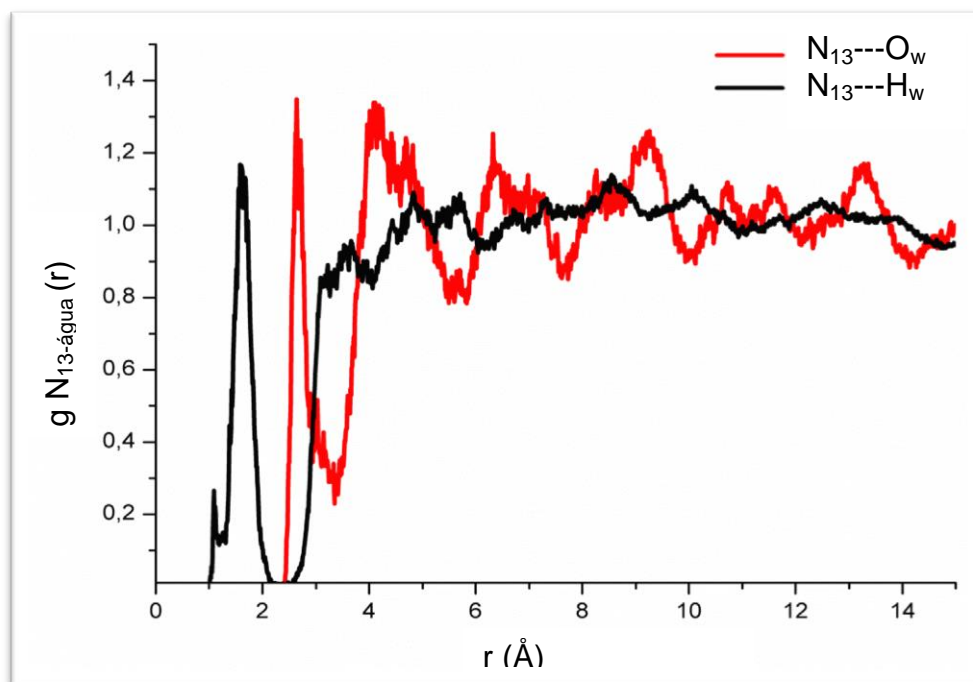
$$N_A = \frac{N_j}{V} 4\pi \int_0^{r_{min}} g_{ij}(r) r^2 dV, \quad (58)$$

onde  $N_A$  é o número de hidratação,  $N_j$  é o número médio de átomos encontrados em um volume e  $V$  é o volume total.

Nos parágrafos que se seguirão, analisar-se-á, em detalhes, as distribuições radiais das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas nos átomos N<sub>13</sub>, O<sub>1</sub>, H<sub>14</sub>, O<sub>2</sub>, H<sub>15</sub>, O<sub>3</sub> e H<sub>21</sub>. Estes átomos foram os que apresentaram variações significativas em seus parâmetros geométricos devido ao processo de solvatação da epinefrina.

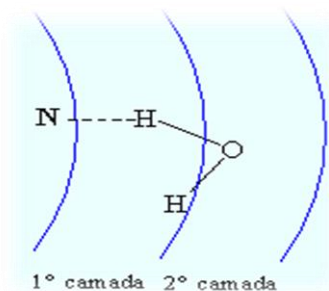
#### 4.3.1 FDRP PARA O N<sub>13</sub>

A Figura 18 mostra a FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N<sub>13</sub>. De preto está representado a FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água nas camadas de solvatação do N<sub>13</sub>, e de vermelho a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação do átomo de estudo. Na legenda das figuras que representam a função de distribuição radial de pares O<sub>w</sub> significa que o oxigênio é proveniente da água e H<sub>w</sub> que o hidrogênio é proveniente da água.



**Figura 18** - FDRP dos hidrogênios (em vermelho) e dos oxigênios (em preto) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N<sub>13</sub> da epinefrina.

A análise desta figura mostra que os átomos de hidrogênio das moléculas de água estão voltados para o átomo de nitrogênio da molécula de epinefrina, sugerindo a formação de ligação de hidrogênio. A primeira esfera de hidratação apresenta um pico bem definido a 1,64 Å situado entre 0,96 – 2,36 Å. A integração da função de distribuição radial da primeira esfera referente ao oxigênio da água mostra que esta camada é formada por 1,5 moléculas de água, em média. A primeira e segunda esferas de solvatação são também bem definidas. Sendo a primeira mais larga, indicando um posicionamento da molécula de água nestas camadas como descrito na Figura 19. Espera-se que as subsequentes camadas se tornem difusas com um tempo maior de simulação.

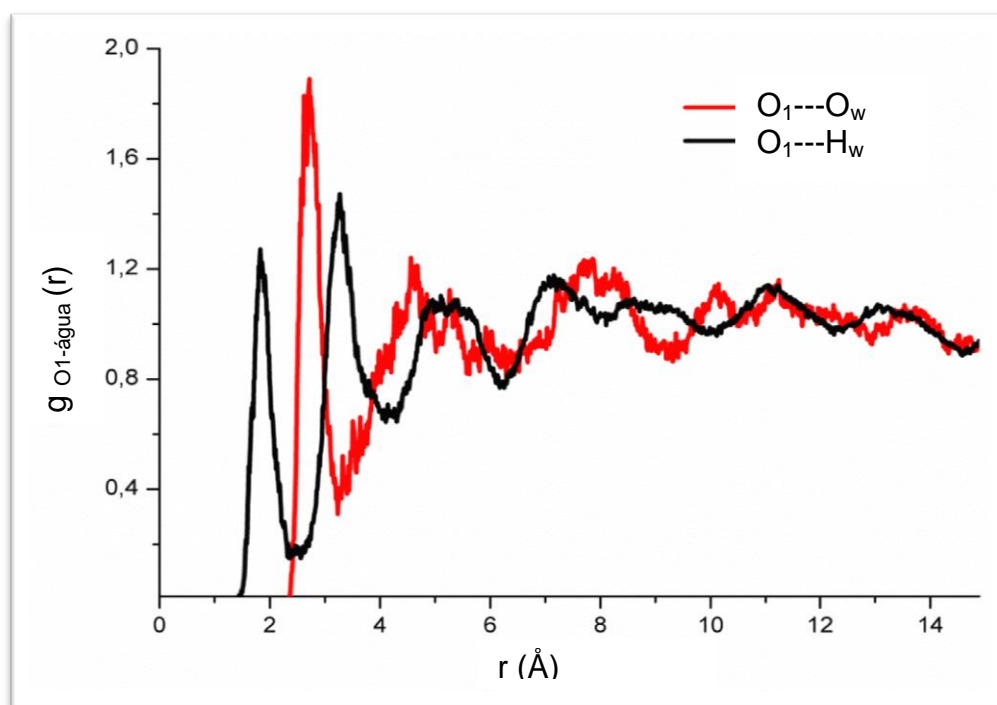


**Figura 19** – Posicionamento da molécula de água na primeira e segunda camada de solvatação centradas no átomo de nitrogênio da epinefrina.

### 4.3.2 FDRP DOS ÁTOMOS O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub> E O<sub>3</sub>

As Figuras 20, 21 e 22 representam as FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub> e O<sub>3</sub>, respectivamente. De preto está representado a FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água nas camadas de solvatação e de vermelho a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação dos átomos de estudo.

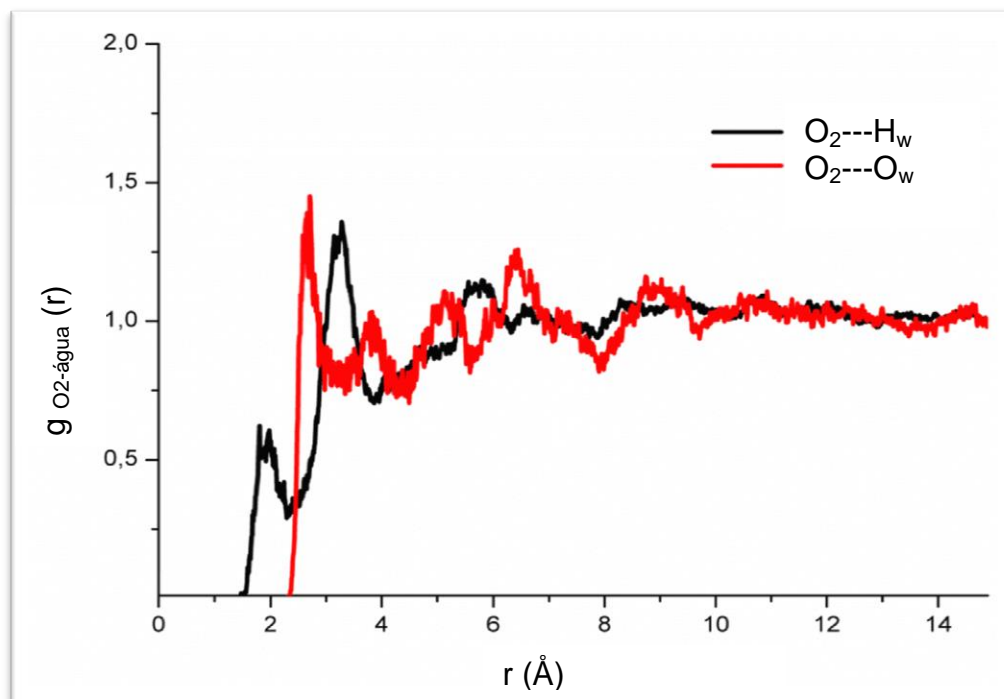
Verifica-se, ao analisar a Figura 20, que os átomos de hidrogênio das moléculas de água estão voltados para o átomo O<sub>1</sub> da molécula de epinefrina. A primeira esfera de hidratação apresenta um pico bem definido em 1,75 Å, situado entre 1,40 – 2,53 Å, sugerindo a formação de ligação de hidrogênio. A integração da função de distribuição radial da segunda esfera de hidratação (referente ao átomo de oxigênio da água) mostra que esta camada é formada por 2,65 moléculas de água, em média.



**Figura 20** - FDRP dos hidrogênios (em vermelho) e dos oxigênios (em preto) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>1</sub> da epinefrina.

Na figura 21, observa-se o posicionamento dos átomos de hidrogênio das moléculas de água orientados para o átomo O<sub>2</sub> da molécula de epinefrina,

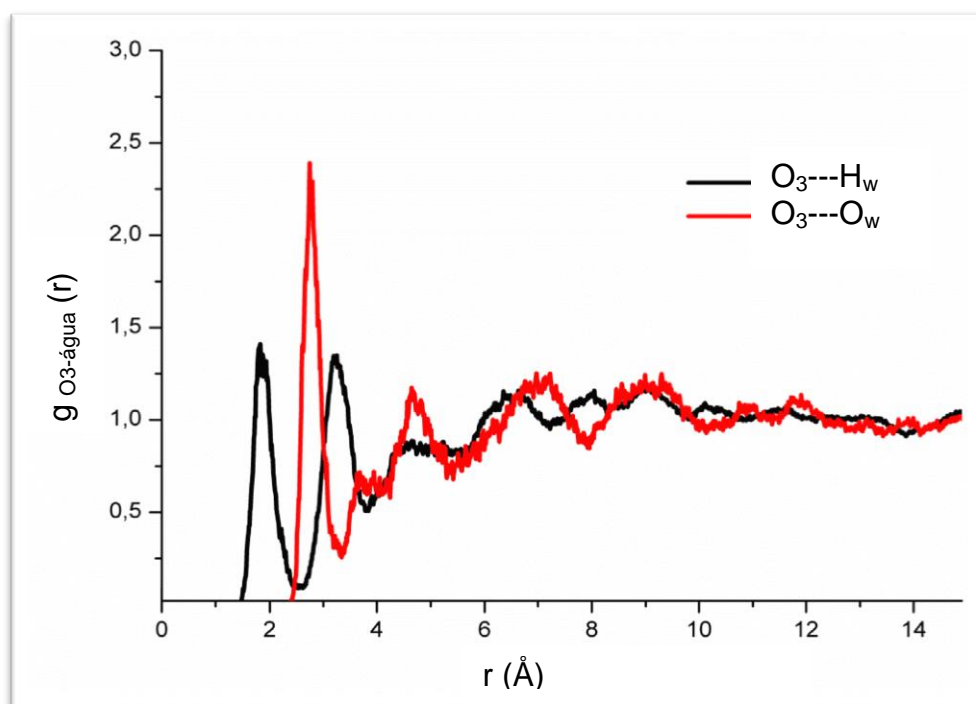
indicando a formação de ligação de hidrogênio. A primeira esfera de hidratação se localiza entre 1,46 – 2,53, apresentando um pico bem definido a 1,97 Å. A integração da função de distribuição radial da segunda esfera mostra que esta camada é formada por 2,96 moléculas de água, em média.



**Figura 21** - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $O_2$  da epinefrina. Observa-se, em vermelho, que a primeira camada de solvatação estende-se de 1,46 a 2,53 Å com o máximo da distribuição em 1,97 Å.

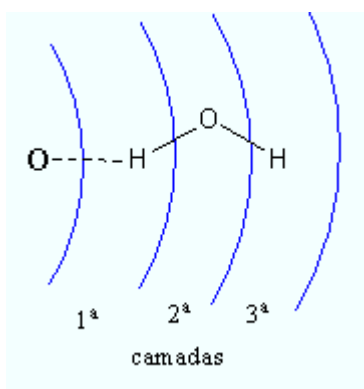
A orientação dos átomos de hidrogênio no sentido do átomo  $O_3$  da epinefrina, Figura 22, sugere que há formação de ligação de hidrogênio. A primeira esfera de hidratação localiza-se entre 1,46 – 2,42 apresentando um pico bem definido em 1,86 Å. A integração da função de distribuição radial mostra que a segunda camada (referente ao oxigênio da molécula de água) é formada por 2,71 moléculas de água, em média.





**Figura 22** - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $O_3$  da epinefrina.

A primeira, segunda e terceira esfera de hidratação centradas nos átomos de oxigênio são bem definidas, e praticamente possuem a mesma largura, indicando um posicionamento da molécula de água nestas camadas conforme Figura 23.

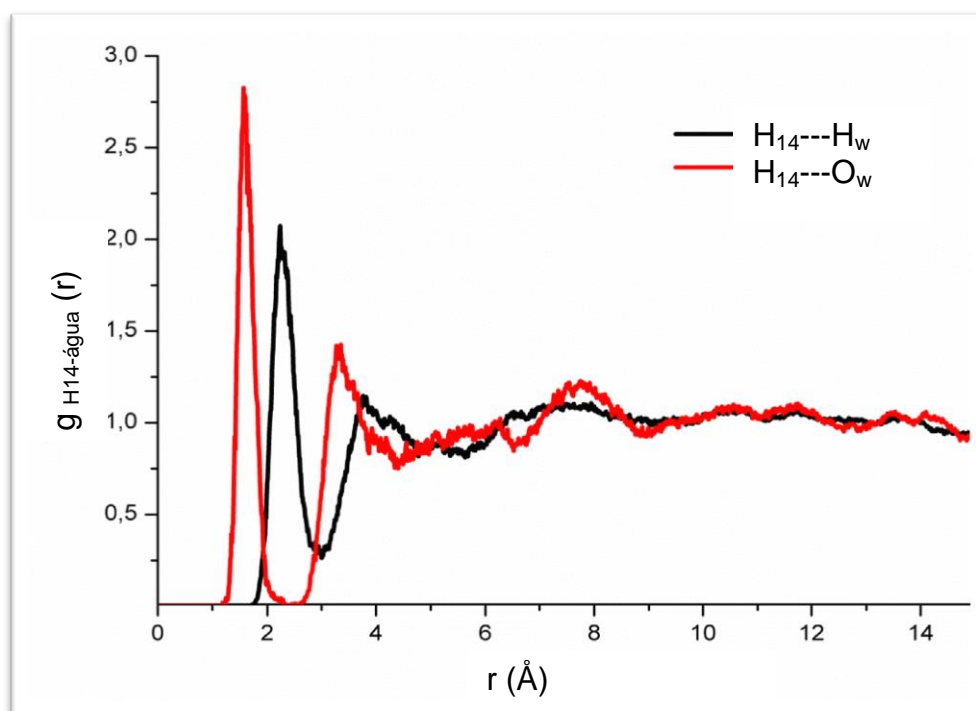


**Figura 23** - Posicionamento das moléculas de água na camada de solvatação centradas nos átomos de oxigênio da epinefrina.

### 4.3.3 FDRP DOS ÁTOMOS H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub> E H<sub>21</sub>

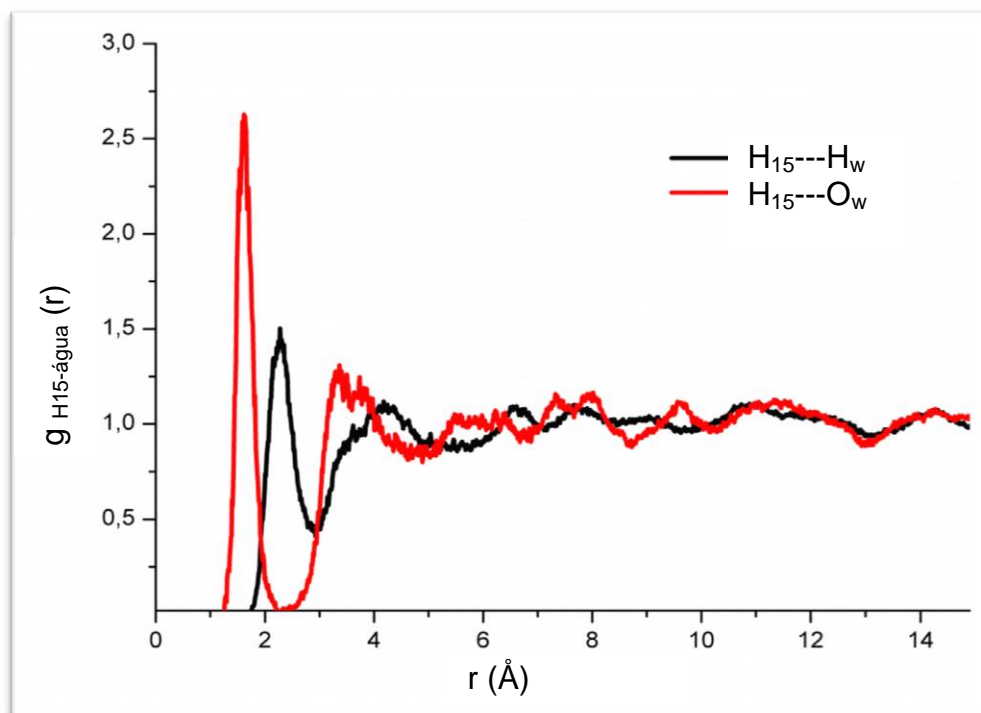
As FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas nos átomos H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub> e H<sub>21</sub> estão representadas nas Figuras 23, 24 e 25 respectivamente. De vermelho está representado a FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água nas camadas de solvatação e de preto a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação dos átomos de estudo.

Ao analisar a Figura 24, percebe-se que os átomos de oxigênio das moléculas de água estão voltados para o átomo H<sub>14</sub> da molécula de epinefrina sugerindo a formação de ligação de hidrogênio. A primeira esfera de hidratação apresenta um pico bem definido em 1,56 Å, situado entre 1,18 – 2,64 Å. A integração da função de distribuição radial mostra que esta camada é formada por 1,28 moléculas de água, em média.



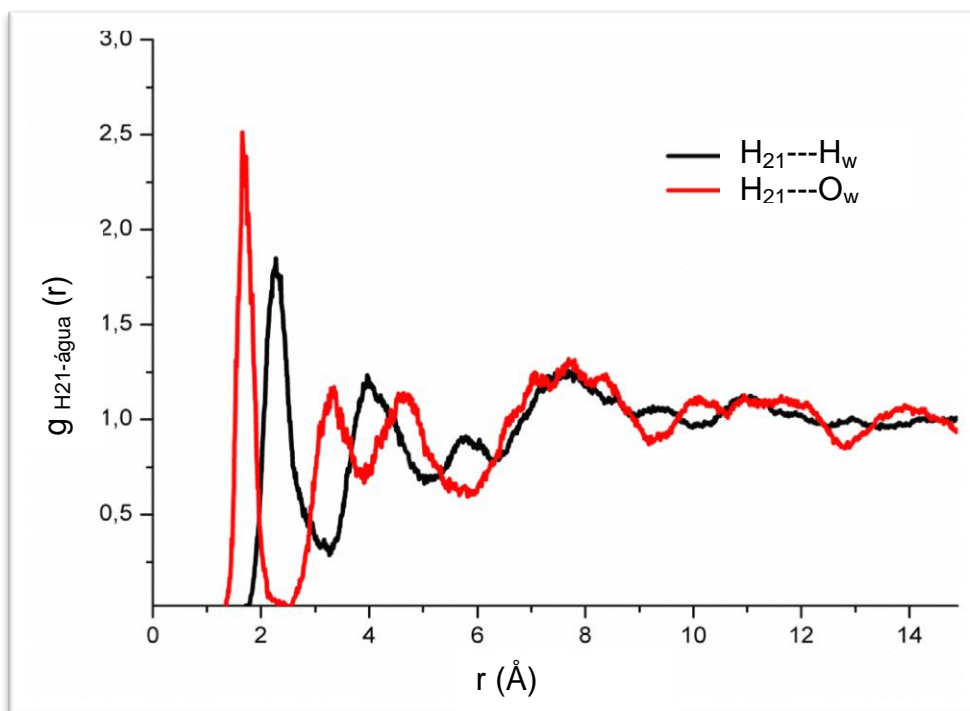
**Figura 24** - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>14</sub> da epinefrina. Observa-se, em vermelho, que a primeira camada de solvatação estende-se de 1,18 a 2,64 Å com o máximo da distribuição em 1,56 Å.

Nota-se, ao analisar a Figura 25, que os átomos de oxigênio das moléculas de água estão apontados para o átomo H<sub>15</sub> da molécula de epinefrina sugerindo a formação de ligação de hidrogênio. A primeira esfera de hidratação apresentando um pico bem definido a 1,56 Å, situado entre 1,18 – 2,64 Å. A integração da função de distribuição radial mostra que esta camada é formada por 1,29 moléculas de água, em média.



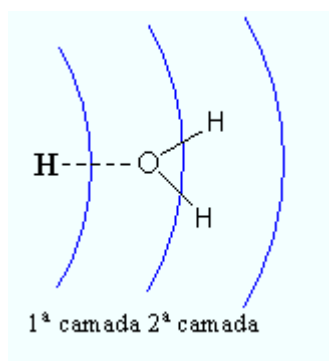
**Figura 25** - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>15</sub> da epinefrina. Observa-se, em vermelho, que a primeira camada de solvatação estende-se de 1,12 a 2,25 Å com o máximo da distribuição em 1,56 Å.

Ao avaliar a Figura 26, também se percebe que esta sugere a formação de ligação de hidrogênio, uma vez que os átomos de oxigênio das moléculas de água estão apontados para o átomo H<sub>21</sub> da molécula de epinefrina. A primeira esfera de solvatação apresenta um pico bem definido a 1,64 Å, situado entre 1,23 – 2,53 Å e a integração da função de distribuição radial mostra que esta camada é formada por 1,39 moléculas de água, em média.



**Figura 26** - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $H_{16}$  da epinefrina. Observa-se, em vermelho, que a primeira camada de solvatação estende-se de 1,23 a 2,53 Å com o máximo da distribuição em 1,64 Å.

O primeiro e segundo pico do gráfico são bem definidos, sendo que o segundo é mais largo, sugerindo o posicionamento das moléculas de água como mostrado na Figura 27



**Figura 27** - Posicionamento da molécula de água na primeira e segunda camada de solvatação centradas nos átomos de hidrogênio das hidroxilas da epinefrina.

#### 4.4 TEMPO DE RESIDÊNCIA MÉDIO

Tempo de Residência Médio (TMR), denotado aqui pela letra  $\tau$ , é um termo que especifica o tempo no qual as moléculas de água se associam ao soluto por meio da coordenação. É dado pelo produto entre o número médio de moléculas de água em uma camada e o tempo total de simulação, dividido pelo número de eventos de troca (número de vezes que as moléculas de água entram e saem da referida camada) contabilizados (MARTINS, 2012).

Vale ressaltar que, no presente trabalho, o tempo total de simulação para a epinefrina solvatada é de 28,9 ps e que o tempo de 0,5 ps corresponde ao tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio no solvente, logo, esse valor foi adotado para indicar a ocorrência ou não desse evento.

O tempo médio de residência, a frequência de troca entre as moléculas de água na 1ª camada de hidratação para os sítios N<sub>13</sub>, O<sub>3</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub> e H<sub>21</sub> da epinefrina e o número de coordenação para esta camada são apresentados na Tabela 7.

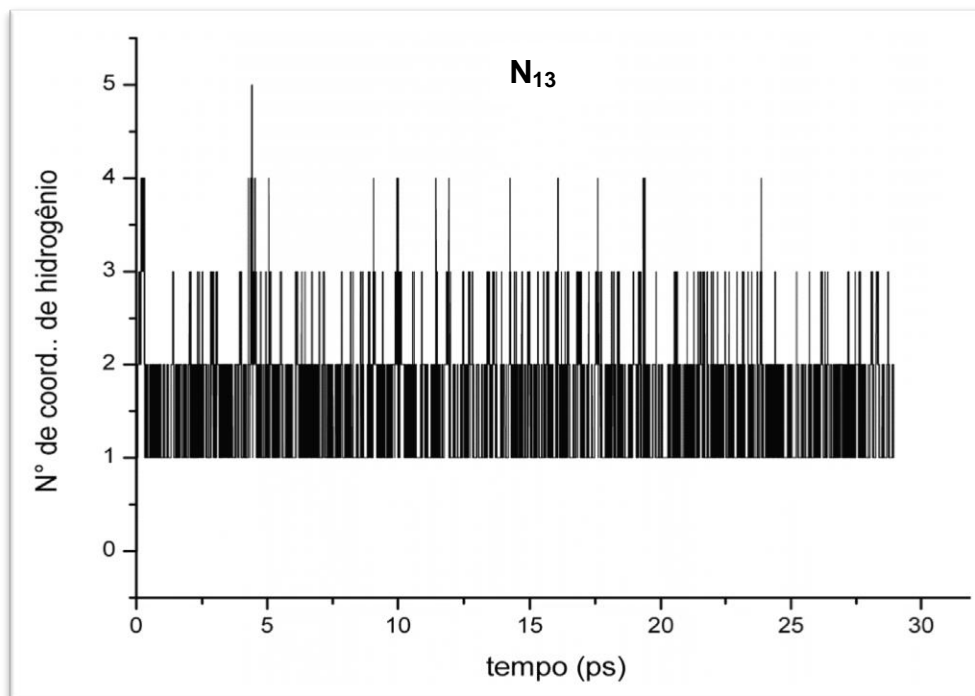
**Tabela 7** - Tempo médio de residência e número de coordenação para os sítios N<sub>13</sub>, O<sub>3</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub> e H<sub>21</sub> da primeira camada de hidratação da epinefrina.

Sítio da epinefrina	$\tau$ (ps)	Nº de coordenação (moléculas)
N <sub>13</sub>	2,20	1,54
O <sub>1</sub>	0,08	2,65
O <sub>2</sub>	0,02	2,96
O <sub>3</sub>	0,50	2,71
H <sub>14</sub>	2,90	1,28
H <sub>15</sub>	0,08	1,29
H <sub>21</sub>	3,20	1,39

##### 4.4.1 TMR E NÚMERO DE COORDENAÇÃO PARA O N<sub>13</sub>

Analisando a Figura 28 constata-se que, em média, a primeira camada de hidratação do sítio N<sub>13</sub> contém 1,54 moléculas de água. Em nenhum momento

esta camada ficou sem átomos de hidrogênio. O número de coordenação de hidrogênio variou de 1 a 5, sendo que este sítio contém cinco moléculas de água em torno do tempo de simulação de 5 ps.



**Figura 28** – Número de coordenação de hidrogênio entre N(13) da epinefrina e H(água) na primeira esfera de solvatação.

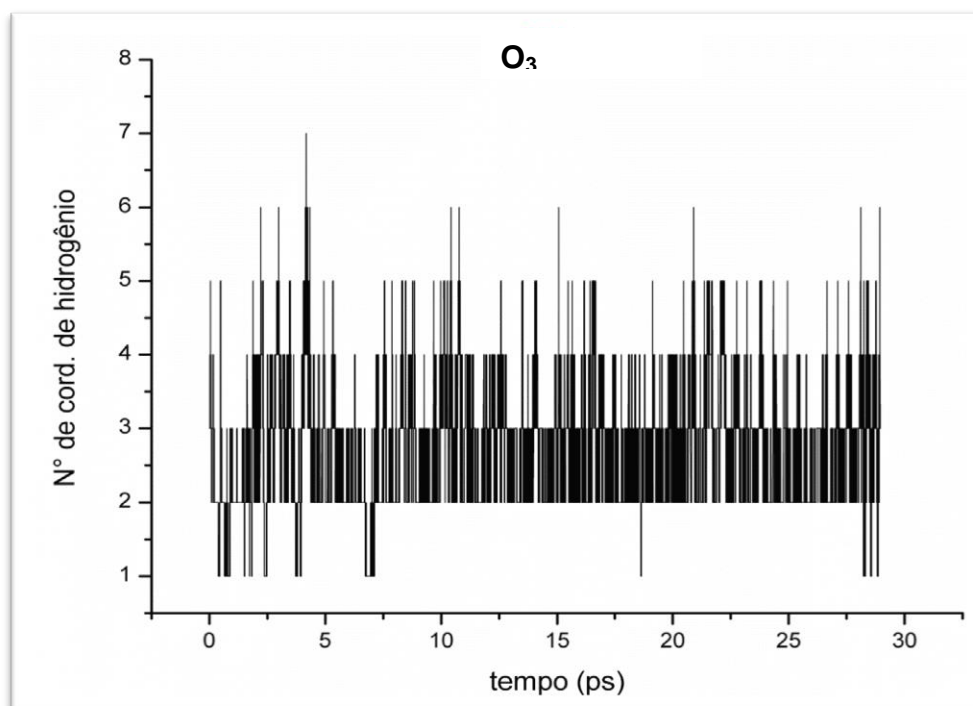
O átomo  $H_{(141)(\text{água})}$  permaneceu na primeira camada do sítio do  $N_{13}$  um tempo de 28,87 ps e, uma vez dentro desta camada, não saiu mais. Indicando a formação de ligação de hidrogênio entre estes átomos. Outro fator que indica a formação desse evento é o valor do TMR deste sítio que é de 2,2 ps, bem maior do que o valor tomado como referência (0,5 ps) para o tempo médio das ligações de hidrogênio. Já o  $H_{(142)(\text{água})}$  permaneceu na primeira camada por um tempo total de 8,22 ps. Entrando e saindo desta camada 490 vezes, contabilizando um valor de TMR igual a 0,17 ps. Os átomos  $H_{(141)(\text{água})}$  e  $H_{(142)(\text{água})}$  pertencem a mesma molécula de água e ambos frequentaram a primeira camada de solvatação do sítio em estudo. Este fato comprova a orientação sugerida para essa molécula quando ela se aproximar do  $N_{13}$ , como mostra a Figura 19.

#### 4.4.2 TMR E NÚMERO DE COORDENAÇÃO PARA OS SÍTIOS O<sub>3</sub> E H<sub>21</sub>

A Figura 29 mostra o número de coordenação de hidrogênio da primeira camada de solvatação do sítio O<sub>3</sub>. Observa-se que em nenhum momento esse sítio permaneceu sem hidrogênio e chegou a ter até sete moléculas de água. Este sítio possui, em média, entre duas e três moléculas de água.

O átomo H<sub>(125)(água)</sub> permaneceu na primeira camada do sítio do N<sub>13</sub> um tempo de 28,76 ps, ou seja, quase todo o tempo da simulação, porém seu número de troca é igual a seis totalizando assim um tempo médio de permanência igual a 4,8 ps. O átomo H<sub>(300)(água)</sub> também permaneceu maior parte da simulação dentro deste sítio (24,14 ps). Mas neste caso o número de troca foi maior, sendo que este átomo entrou e saiu desta camada vinte e uma vezes, totalizando assim um tempo médio igual a 1,1 ps.

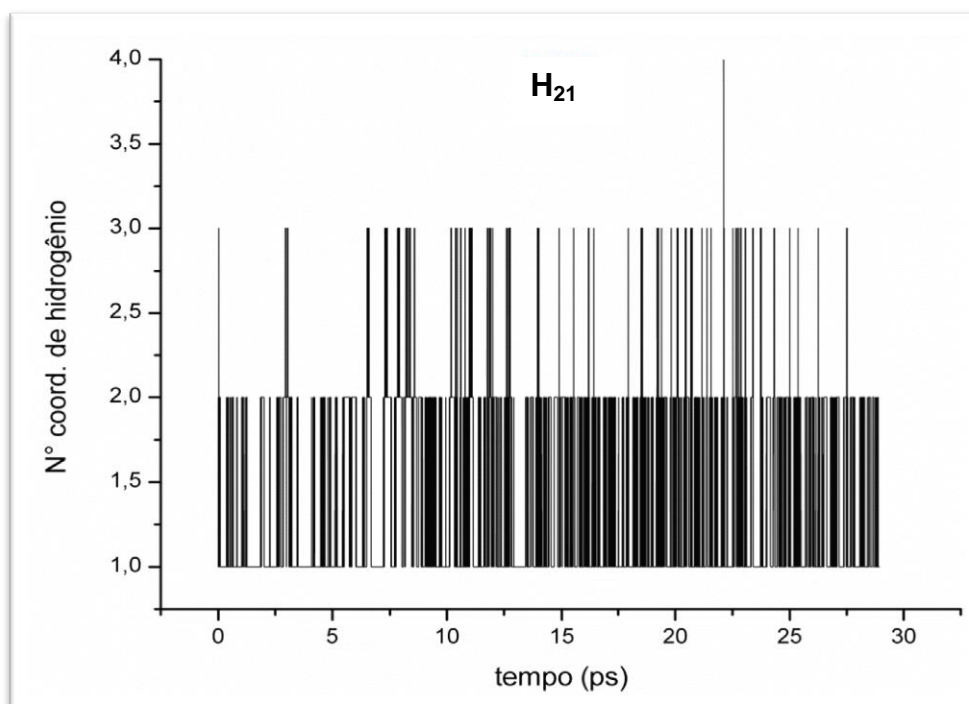
O TMR deste sítio é de 0,5 ps que corresponde ao valor mínimo para o tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio no solvente indicando a presença deste evento neste sítio.



**Figura 29** – Número de coordenação de hidrogênio entre O<sub>(3)</sub> da epinefrina e H<sub>(água)</sub> na primeira esfera de solvatação.

O TMR das moléculas de água entorno do sítio  $H_{21}$  na primeira camada de solvatação é de 3,2 ps, valor correspondente ao maior TMR dos sítios analisados neste trabalho. O átomo  $O_{(30)(\text{água})}$  ficou o tempo todo da simulação dentro deste sítio, contabilizando assim, um tempo médio de 28,9 ps, este resultado é um dos fatores que explicam o TMR alto do sítio  $H_{(21)}$ .

Nota-se, na Figura 30, que o número de moléculas na primeira esfera de solvatação do sítio  $H_{21}$  varia de um a quatro e, na média, esta esfera apresenta 1,39 moléculas de água.



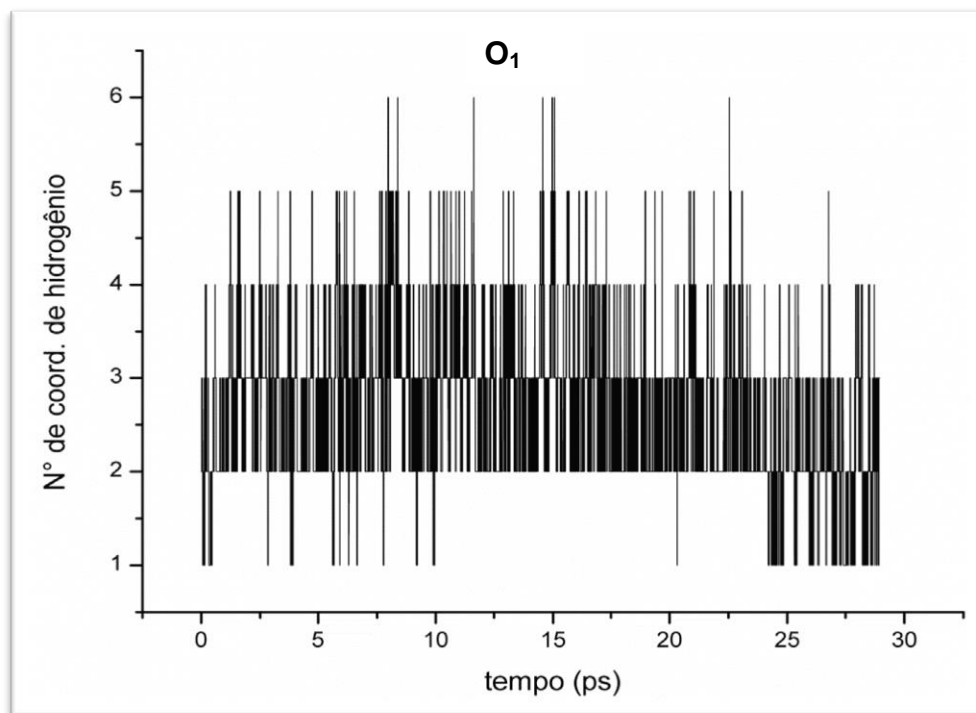
**Figura 30** – Número de coordenação de hidrogênio entre  $H_{(21)}$  da epinefrina e  $H_{(\text{água})}$  na primeira esfera de solvatação.

#### 4.4.3 TMR E NÚMERO DE COORDENAÇÃO PARA OS SÍTIOS $O_1$ , $O_2$ , $H_{14}$ E $H_{15}$

A Figura 31, que representa o número de coordenação no sítio do  $O_1$  da epinefrina, mostra que a primeira camada de solvatação deste sítio contém, em média, 2,65 moléculas de água. Nota-se que em nenhum momento da simulação este sítio chegou a ficar sem moléculas de água e, em certos momentos da simulação, chegou a ter até seis moléculas de água.



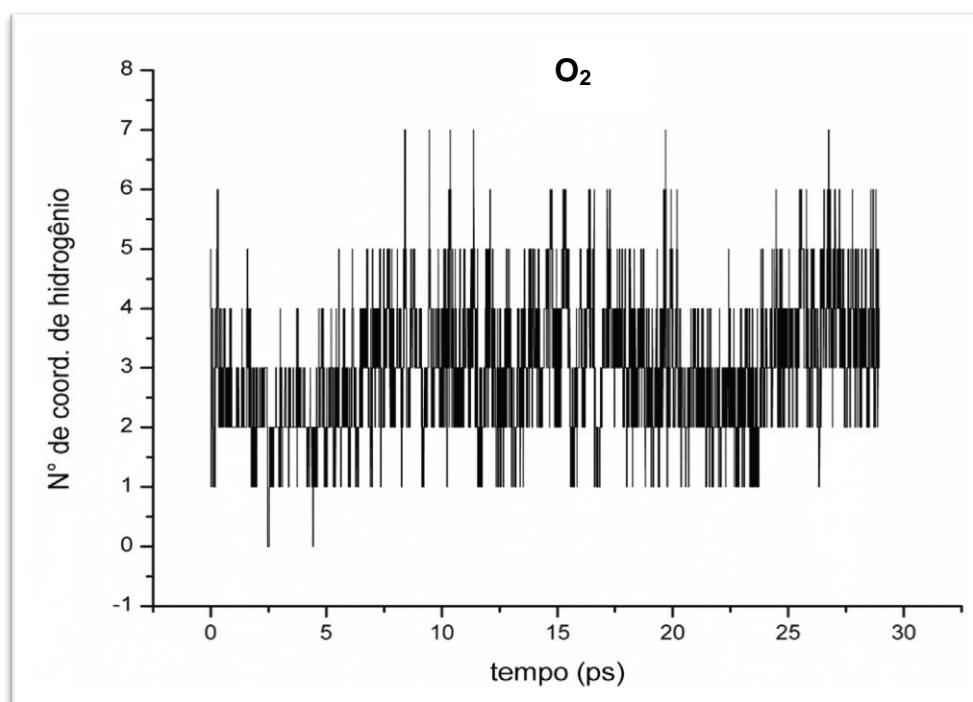
Contabilizou-se um tempo de 19,8 ps em que o átomo  $H_{(132)}(\text{água})$  esteve presente na primeira camada de solvatação do sítio  $O_1$ . Porém, este átomo de hidrogênio entrou e saiu dessa camada vinte e sete vezes, computando um tempo médio de 0,73 ps.



**Figura 31** – Número de coordenação de hidrogênio entre  $O_{(1)}$  da epinefrina e  $H_{(\text{água})}$  na primeira esfera de solvatação.

A Figura 32 mostra que a primeira camada do sítio do  $O_2$ , em certos momentos da simulação, chegou a ter até sete moléculas de água. Por pouco tempo esta camada se encontrou sem moléculas de água e, na maior parte do tempo, foi solvatada por, em média, 2,96 moléculas de água.

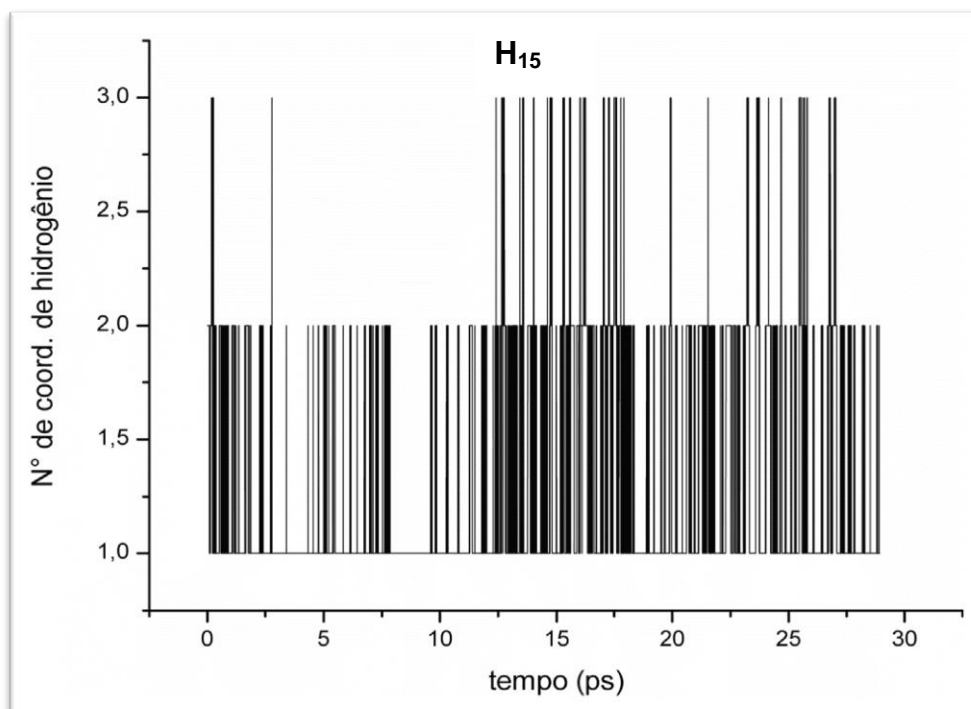
Ao analisar a permanência dos átomos  $H_{(146)}(\text{água})$  e  $H_{(161)}(\text{água})$  na primeira camada de solvatação do sítio  $O_2$ , percebe-se uma discrepância entre os resultados. O  $H_{(146)}(\text{água})$  permaneceu nesse sítio por 23,3 ps, ou seja, quase todo o tempo de simulação. Porém, entrou e saiu dessa camada noventa e uma vezes contabilizando um tempo médio de 0,25 ps. O  $H_{(161)}(\text{água})$  permaneceu nesta camada apenas 2,4 ps porém entrou apenas uma vez e, uma vez fora, não voltou mais, resultando em um tempo médio de 2,4 ps.



**Figura 32** – Número de coordenação de hidrogênio entre O<sub>(2)</sub> da epinefrina e H<sub>(água)</sub> na primeira esfera de solvatação.

Para o sítio H<sub>(15)</sub> verifica-se que o TMR das moléculas de água na primeira camada de solvatação é de 0,08 ps. Nota-se, na Figura 33, que o número de moléculas na primeira esfera de solvatação deste sítio varia de uma a três moléculas, sendo que na maior parte da simulação o número de moléculas nesta esfera varia de uma a duas, apresentando 1,29 moléculas de água em média. Percebe-se ainda, que este sítio nunca fica sem moléculas de água.

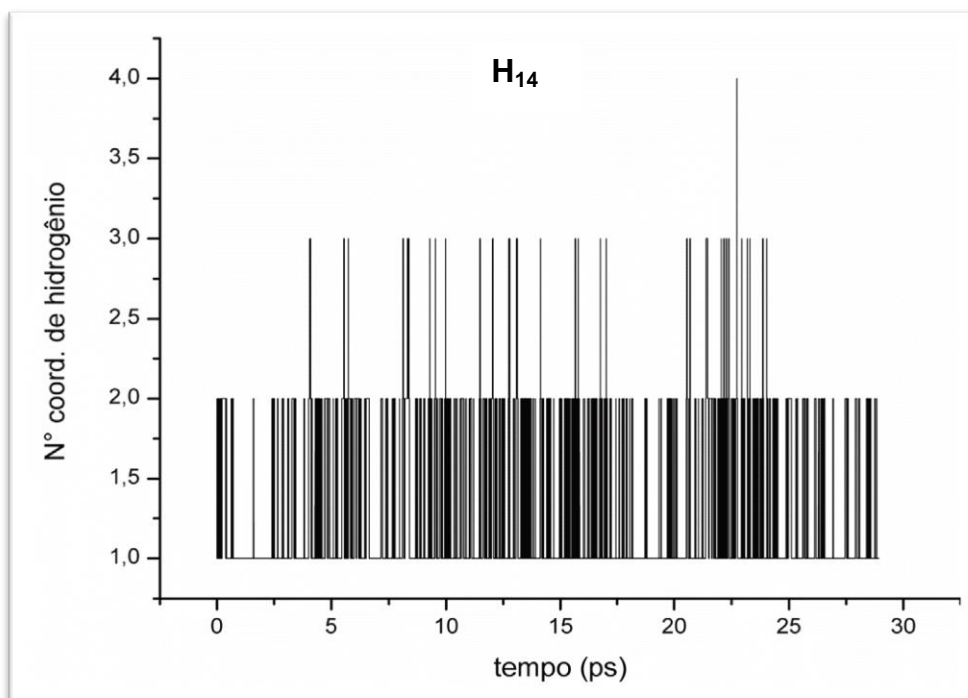
O átomo O<sub>(37)(água)</sub> permanece nesse sítio um tempo considerável de 20,54 ps porém o número de eventos de troca é igual a vinte oito. Sendo assim, essa água permaneceu um tempo médio de 0,7 ps.



**Figura 33** – Número de coordenação de hidrogênio entre H<sub>(15)</sub> da epinefrina e H<sub>(água)</sub> na primeira esfera de solvatação.

O TMR da primeira camada de solvatação do sítio H<sub>14</sub> é de 2,92 ps e seu número de coordenação é igual a 1,28, ou seja, este sítio possui em média entre uma e duas moléculas de água. Na Figura 34 percebe-se que este sítio, não ficou sem moléculas de água e que no tempo de simulação de 24 ps chegou a ter até quatro moléculas de água.

O átomo O<sub>(29)(água)</sub> permaneceu nesse sítio todo o tempo de simulação, portanto, possui um tempo médio de 28,9 ps o que também é uma evidência que explica o alto valor do TMR para esse sítio.



**Figura 34** – Número de coordenação de hidrogênio entre H<sub>(14)</sub> da epinefrina e H<sub>(água)</sub> na primeira esfera de solvatação.

Ao analisar os TMRs desses quatro sítios percebe-se que o TMR do sítio H<sub>14</sub> é bem maior do que dos sítios O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub> e H<sub>15</sub>. Segundo Barreiro e Fraga (2008), a unidade catecólica de catecolaminas pode apresentar ligações de hidrogênio intramoleculares que são capazes de diferenciar as hidroxilas meta e para. Uma vez a meta-hidroxila funcionando como doador de hidrogênio, a para-hidroxila funciona como receptor de hidrogênio deixando seu hidrogênio livre para formar ligações de hidrogênio com os oxigênios das moléculas de água que se encontram nesse sítio enquanto que o hidrogênio da meta-hidroxila tem dificuldade de formar novas ligações de hidrogênio. Se a para-hidroxila funcionar como doador de hidrogênio e a meta-hidroxila funcionar como receptor de hidrogênio a situação se inverte. Os valores de TMR indicam que a para-hidroxila da epinefrina (formada pelos átomos O<sub>2</sub> e H<sub>15</sub>), neste trabalho, funcionou como doadora de hidrogênio. Isto, induz a formação da ligação de hidrogênio entre os átomos H<sub>15</sub> e O<sub>1</sub> da meta-hidroxila, que funciona como acceptor de hidrogênio, deixando o H<sub>14</sub> mais disponível para realizações de novas ligações de hidrogênio, elevando assim seu TMR.

Mesmo os valores de TMR dos átomos O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub> e H<sub>15</sub>, serem baixos, indicando a formação de pontes de hidrogênio não sustentáveis, pelos resultados expostos, percebe-se que foram suficientes para provocar alterações nos parâmetros geométricos.

#### 4.5 LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO

A ligação de hidrogênio, descoberta a mais de 100 anos atrás, é uma interação química que tem grande influência na estrutura e reatividade de vários sistemas químicos (DUVOISIN JR, LIMA e KUHNEN, 2011).

Uma visão “clássica” considera a interação direcional entre moléculas de água como padrão para as ligações de hidrogênio. Nesta teoria, a grande diferença de eletronegatividade faz com que a ligação entre O-H da molécula de água seja especificamente polar e as moléculas de água vizinhas se orientam de certa forma que o dipolo local O<sup>δ-</sup>-H<sup>δ+</sup> se volte para as cargas parciais negativas O<sup>δ-</sup>. Este fato resulta na diminuição da distância intermolecular (O-H---O) cerca de um Ângstron comparado com a soma radial de van de Waals dos átomos O e H. Esta ideia é estendida para interações análogas X-H---A formadas por grupos polares X<sup>δ-</sup>-H<sup>δ+</sup> de um lado e átomos A<sup>δ-</sup> de outro, sendo X= O, N ou halogênios e A= O, N, S, haletos, etc. (STEINER, 2002).

Hoje, a ligação de hidrogênio é um fenômeno mais amplo. Há ligações de hidrogênio que são tão fortes que remontam ligações covalentes na maior parte de suas propriedades e outras que são tão fracas que mal se distinguem de interações de van der Waals. Para um grupo X-H formar ligações de hidrogênio, o X não precisa ser tão eletronegativo e sim, que no mínimo, seja levemente polar (STEINER, 2002).

Jeffrey (1997) classificou as ligações de hidrogênio com comprimento de ligação entre H---A maior que 2,2 Å e ângulo maior que 90° como fracas; as ligações com comprimento de ligação entre 1,5 Å e 2,2 Å e ângulo maior que 130° como moderadas e as com comprimento de ligação entre 1,2 Å e 1,5 Å e ângulo interatômico entre 170° e 180° como fortes.

Considerando o TMR das moléculas de água discutidos na seção anterior, serão analisadas as ligações de hidrogênio entre as moléculas de água e os sítios  $N_{13}$ ,  $O_3$ ,  $H_{21}$  e  $H_{14}$  da epinefrina.

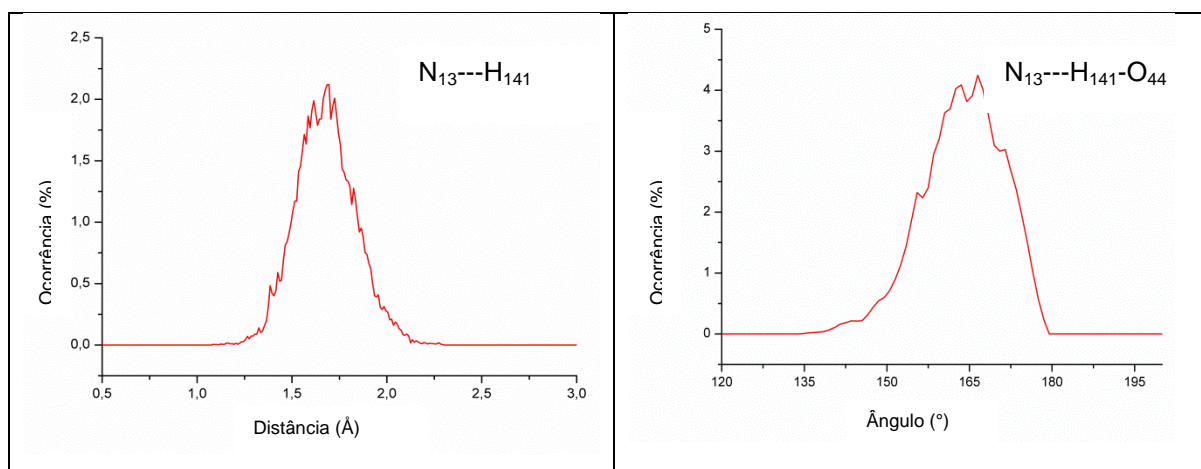
#### 4.5.1 SÍTIO $N_{13}$

O sítio  $N_{13}$  foi analisado com o átomo de hidrogênio da molécula de água que frequentou a primeira camada de solvatação deste sítio por mais tempo. A distância entre o átomo  $N_{13}$  da epinefrina e o átomo  $H_{(141)(\text{água})}$  e o ângulo  $N_{13}\dots H_{(141)(\text{água})}-O_{(44)(\text{água})}$  são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 8** - Valores médios da distância entre o átomo  $N_{13}$  da epinefrina e o átomo  $H_{(141)}$  da molécula de água, e do ângulo  $N_{13}\dots H_{(141)(\text{água})}-O_{(24)(\text{água})}$  com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°).

Parâmetro Geométrico	Valores Calculados
$N_{13}\dots H_{(141)(\text{água})}$	$1,68 \pm 0,16$
$N_{13}\dots H_{(141)(\text{água})}-O_{(44)(\text{água})}$	$164,72 \pm 7,31$

Verifica-se que as distâncias e os ângulos formados entre o átomo  $N_{(13)}$  da epinefrina e o átomo  $H_{(141)}$  da molécula de água, confirmam a formação de ligação de hidrogênio. A Figura 35 mostra a função de distribuição da distância entre o átomo  $N_{13}$  da epinefrina e o átomo  $H_{(141)}$  da molécula de água e a função de distribuição do ângulo  $N_{13}\dots H_{(141)(\text{água})}-O_{(44)(\text{água})}$ .



**Figura 35** - Função de distribuição da distância entre o átomo  $N_{(13)}$  da epinefrina e o átomo  $H_{(141)}$  da água (à esquerda) e função de distribuição do ângulo interatômico  $N_{(13)}\dots H_{(141)}-O_{(44)}$  (à direita).

#### 4.5.2 SÍTIO O<sub>3</sub>

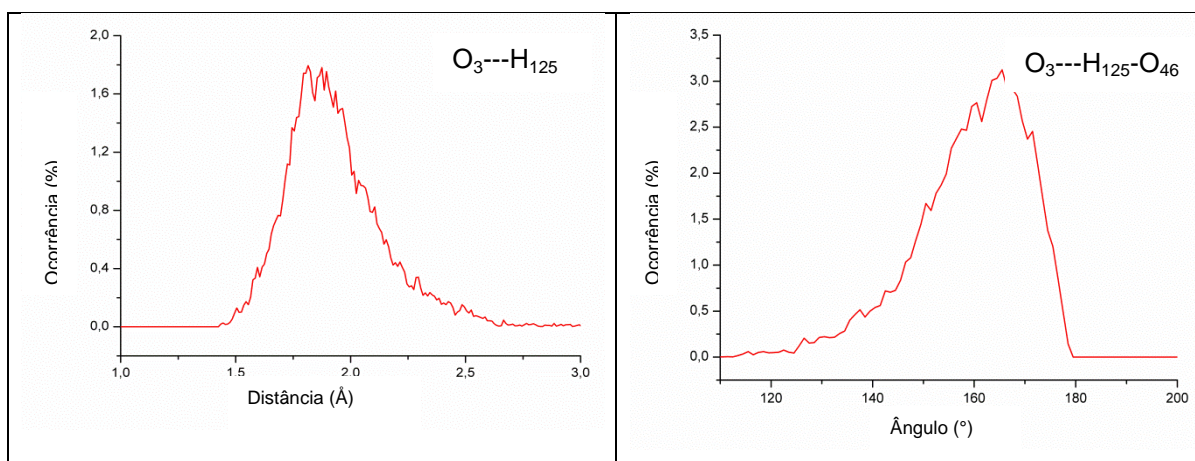
O sítio O<sub>3</sub> foi analisado com dois átomos de hidrogênio das moléculas de água que permaneceram o maior tempo na primeira camada de solvatação deste sítio. A distância entre o átomo O<sub>3</sub> e os átomos H<sub>(125)(água)</sub> e H<sub>(300)(água)</sub> de diferentes moléculas de água e os ângulos O<sub>3</sub>...H<sub>(125)(água)</sub>-O<sub>(46)(água)</sub> e O<sub>3</sub>...H<sub>(300)(água)</sub>-O<sub>(93)(água)</sub> são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9** - Valores médios da distância entre o átomo O<sub>3</sub> da epinefrina e os átomos H<sub>(125)</sub> e H<sub>(300)</sub> de diferentes moléculas de água, e dos ângulos O<sub>3</sub>...H<sub>(125)(água)</sub>-O<sub>(46)(água)</sub> e O<sub>3</sub>...H<sub>(300)(água)</sub>-O<sub>(93)(água)</sub>, com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°)

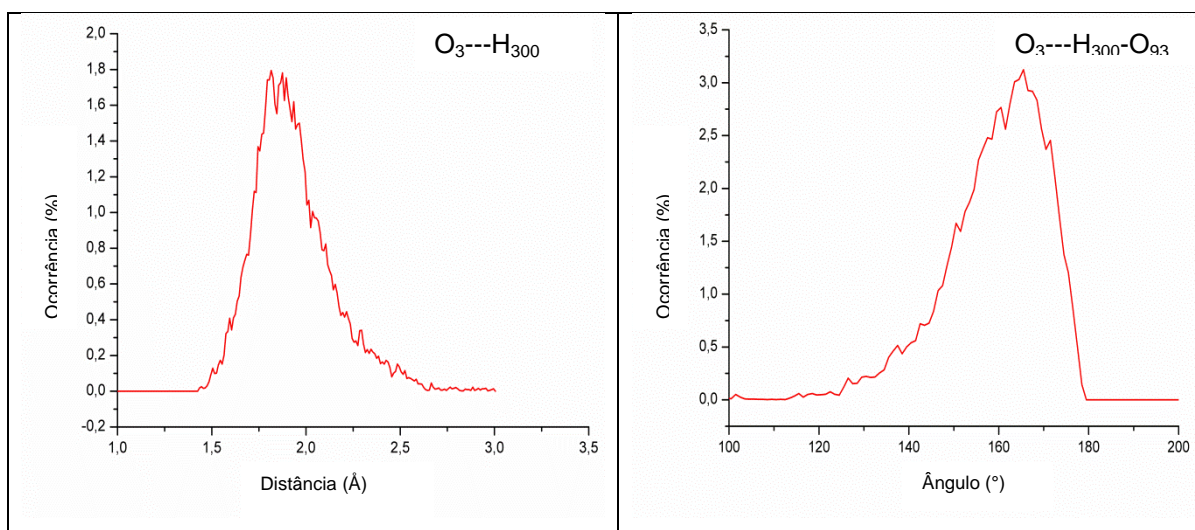
Parâmetro Geométrico	Valores Calculados
O <sub>3</sub> ...H <sub>(125)(água)</sub>	1,93 ± 0,21
O <sub>3</sub> ...H <sub>(300)(água)</sub>	2,01 ± 0,22
O <sub>3</sub> ...H <sub>(125)(água)</sub> -O <sub>(46)(água)</sub>	160,27 ± 11,45
O <sub>3</sub> ...H <sub>(300)(água)</sub> -O <sub>(93)(água)</sub>	156,29 ± 11,55

Os resultados apresentados na Tabela 9 mostram que as distâncias e os ângulos formados entre o átomo O<sub>3</sub> da epinefrina e os átomos H<sub>(125)</sub> e H<sub>(300)</sub> das moléculas de água confirmam a formação de ligação de hidrogênio neste sítio.

A função de distribuição da distância entre o átomo O<sub>3</sub> e os átomos H<sub>(125)(água)</sub> e H<sub>(300)(água)</sub> e dos ângulos O<sub>3</sub>...H<sub>(125)(água)</sub>-O<sub>(46)(água)</sub> e O<sub>3</sub>...H<sub>(300)(água)</sub>-O<sub>(93)(água)</sub> são mostradas nas Figuras 36 e 37.



**Figura 36**- Função de distribuição da distância entre o átomo O<sub>3</sub> da epinefrina e o átomo H<sub>125</sub> da molécula de água (à esquerda) e função de distribuição do ângulo O<sub>3</sub>...H<sub>(125)</sub>-O<sub>(46)</sub> (à direita).



**Figura 37-** Função de distribuição da distância entre o átomo O<sub>3</sub> da epinefrina e o átomo H<sub>(300)</sub> da água (à esquerda) e função de distribuição do ângulo O<sub>3</sub>...H<sub>(300)</sub>-O<sub>(93)</sub> (à direita).

#### 4.5.3 SÍTIOS H<sub>14</sub> E H<sub>21</sub>

Os sítios H<sub>14</sub> e H<sub>21</sub> foram analisados com os átomos de oxigênio das moléculas de água que estiveram presentes na primeira camada de solvatação deste sítio por mais tempo. A distância entre o átomo H<sub>14</sub> da epinefrina e o átomo O<sub>29(água)</sub>, a distância entre o átomo H<sub>21</sub> e O<sub>(30)(água)</sub>, o ângulo H<sub>14</sub>... O<sub>(29)(água)</sub>-H<sub>(172)(água)</sub> e o ângulo H<sub>21</sub>...O<sub>(30)(água)</sub>-H<sub>(129)(água)</sub> são apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10** - Valores médios da distância entre o átomo H<sub>14</sub> da epinefrina e o átomo O<sub>29(água)</sub> e entre o átomo H<sub>21</sub> da epinefrina e o átomo O<sub>(30)(água)</sub>; ângulos H<sub>14</sub>... O<sub>(29)(água)</sub>-H<sub>(172)(água)</sub> e H<sub>21</sub>...O<sub>(30)(água)</sub>-H<sub>(129)(água)</sub>, com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°)

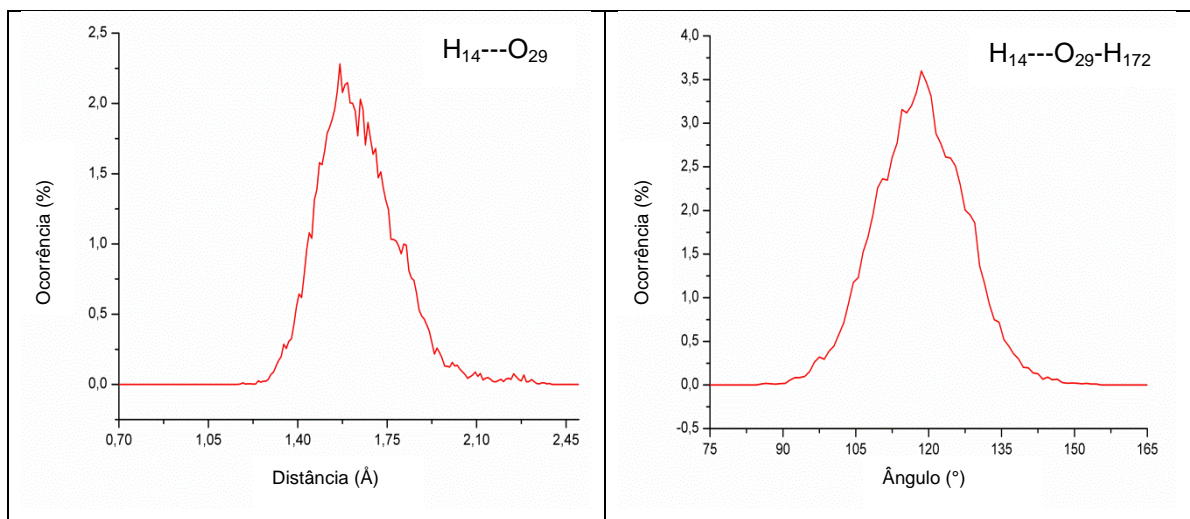
Parâmetro Geométrico	Valores Calculados
H <sub>14</sub> ...O <sub>(29)(água)</sub>	1,64 ± 0,16
H <sub>21</sub> ...O <sub>(30)(água)</sub>	1,76 ± 0,16
H <sub>14</sub> ...O <sub>(29)(água)</sub> -H <sub>(172)(água)</sub>	119,33 ± 9,28
H <sub>21</sub> ...O <sub>(30)(água)</sub> -H <sub>(129)(água)</sub>	103,50 ± 12,08

Verifica-se que as distâncias e os ângulos formados entre o átomo H<sub>14</sub> da epinefrina e o átomo O<sub>(29)(água)</sub> e entre o átomo H<sub>21</sub> da epinefrina e o átomo

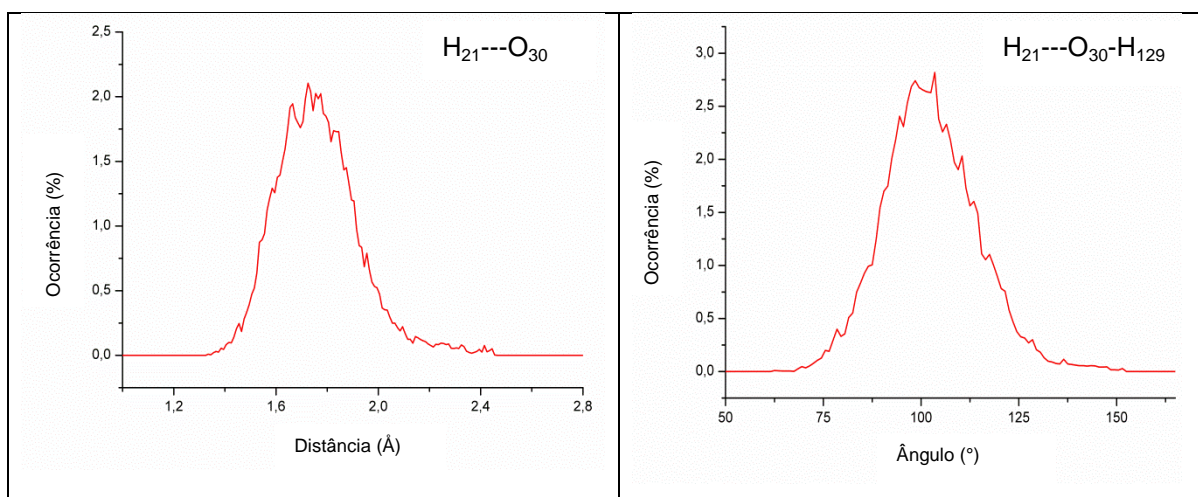


$O_{(30)(\text{águas})}$  estão dentro dos parâmetros que levam a formação de ligação de hidrogênio.

Nas Figuras 38 e 39 são mostradas as funções de distribuição da distância entre o átomo  $H_{14}$  da epinefrina e o átomo  $O_{(29)(\text{águas})}$ , da distância entre o átomo  $H_{21}$  da epinefrina com o átomo  $O_{(30)(\text{águas})}$  e as funções de distribuição de suas respectivas angulações.



**Figura 38** - Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{14}$  da epinefrina e o átomo  $O_{(29)(\text{águas})}$  (à esquerda) e função de distribuição do ângulo  $H_{14}\cdots O_{(29)(\text{águas})}-H_{(172)(\text{águas})}$  (à direita).



**Figura 39** - Função de distribuição da distância entre o átomo  $H_{21}$  da epinefrina e o átomo  $O_{(30)(\text{águas})}$  (à esquerda) e função de distribuição do ângulo  $H_{21}\cdots O_{(30)(\text{águas})}-H_{(129)(\text{águas})}$  (à direita).

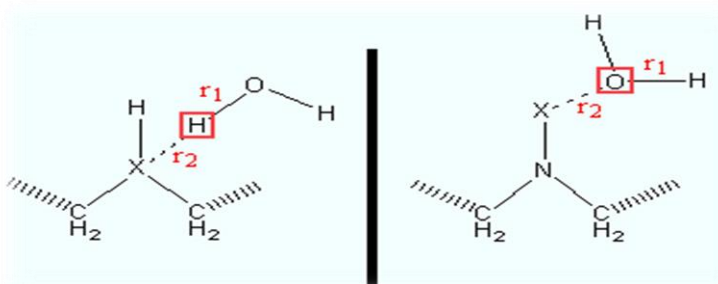
#### 4.5.4 ANÁLISE DA INCÓGNITA $v$

Considerando  $r_2$  a distância entre um átomo X da molécula de estudo e o O ou H da molécula de água e  $r_1$  a distância entre o O ou H da molécula de água que está próxima de X e o subsequente átomo desta molécula, a incógnita  $v$  pode ser descrita de acordo com a equação 59:

$$V = r_2 - r_1 \quad (59)$$

Quando  $r_2 > r_1$  a distância entre os átomos da molécula de água é menor do que a distância entre o átomo X da molécula de estudo e o O ou H da molécula de água, assumindo  $v$  um valor positivo. Quando  $r_2 < r_1$  a distância entre X e o O ou H da molécula de água é menor do que a distância entre os átomos O e H da molécula de água assumindo  $v$  um valor negativo e confirmando a presença da protonação.

A Figura 40 representa dois exemplos hipotéticos que ilustram as distâncias  $r_1$  e  $r_2$ . No exemplo da esquerda, X possui momento de dipolo negativo, assim o átomo H da molécula de água é quem se aproxima de X. No exemplo da direita, X possui momento de dipolo positivo assim, o átomo de O da molécula de água é quem se aproxima de X.



**Figura 40** – Representação dos valores de  $r_1$  e  $r_2$ .

A Figura 41 representa a análise da incógnita  $v$  para os sítios dos átomos  $N_{13}$ ,  $O_3$ ,  $H_{21}$  e  $H_{14}$ . Nota-se que em certos momentos da simulação  $v$  assumiu um valor negativo no sítio do  $N_{13}$  indicando a protonação neste local. Vale ressaltar que, se a epinefrina estivesse em meio ácido, a protonação seria mais efetiva. Em

relação aos sítios dos átomos  $O_3$ ,  $H_{21}$  e  $H_{14}$ , não percebe-se a presença da protonação.

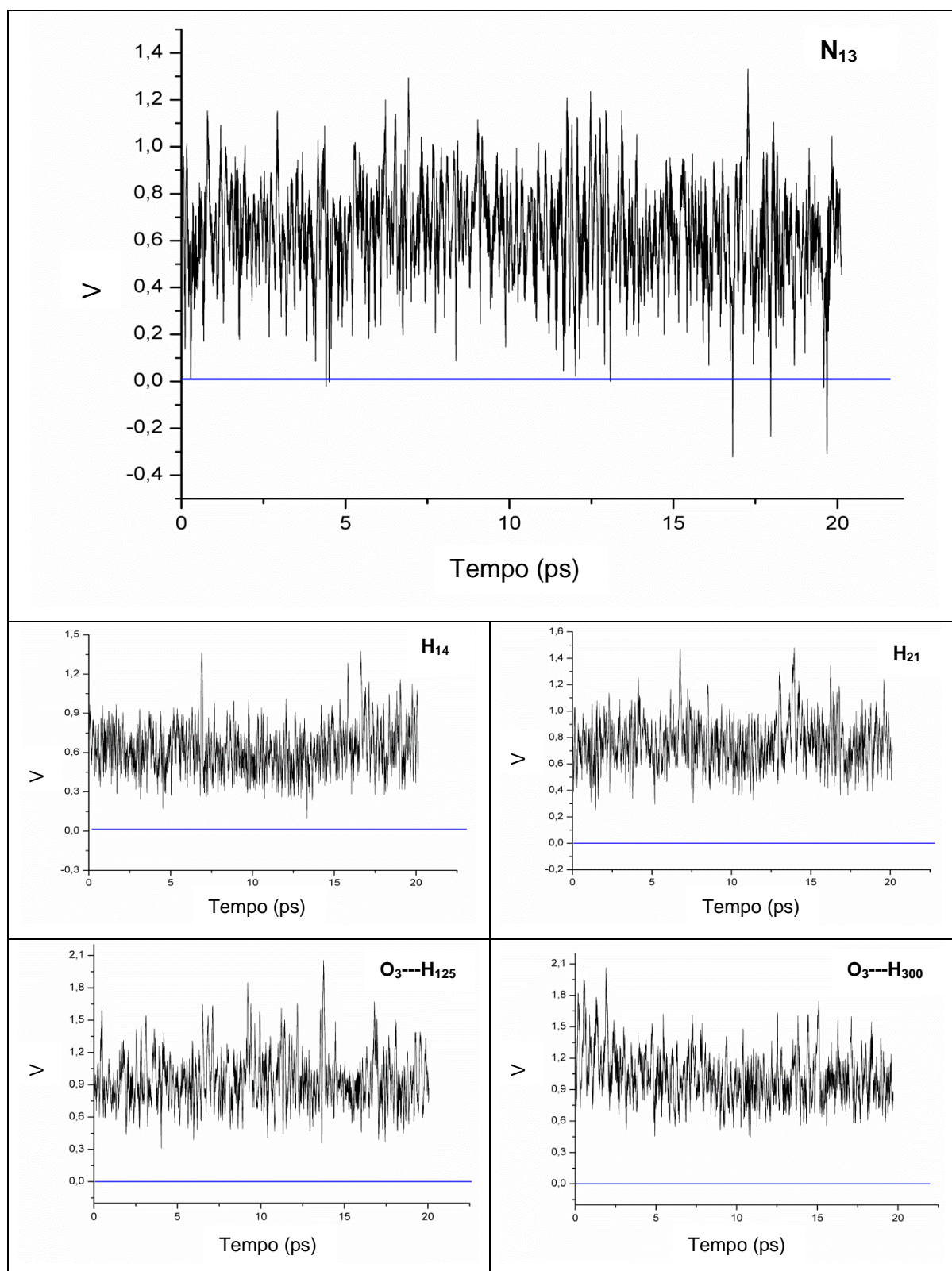


Figura 41 – Valores da incógnita  $v$  para os átomos  $N_{13}$ ,  $H_{14}$ ,  $H_{21}$ ,  $O_3 \cdots H_{(125)}$  e  $O_3 \cdots H_{(300)}$ .

## 5. CONCLUSÕES

Os cálculos de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello para a epinefrina protonada no vácuo usando os programas CP do Quantum Espresso e CPMD mostraram que ambos os programas produzem resultados similares, tanto para comprimentos de ligação quanto para os ângulos interatômico. Estes resultados concordam muito bem com os valores experimentais cristalográficos. Os cálculos mostram que a solvatação aquosa modifica os parâmetros geométricos da epinefrina, especialmente aqueles que estão envolvidos em grupos hidrofílicos. Observa-se ainda que os comprimentos de ligação que envolvem o átomo de nitrogênio diminuíram com a solvatação, enquanto que as ligações entre as hidroxilas da epinefrina são maiores na epinefrina solvatada do que na protonada no vácuo. A solvatação também altera os ângulos interatômicos, sendo que a maior alteração (3,69 %) ocorre no ângulo formado entre os átomos C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>-N<sub>13</sub>. A distribuição radial de pares das moléculas de água centradas nos sítios dos átomos N<sub>13</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub> e H<sub>21</sub> e o cálculo do tempo médio de residência da primeira camada de solvatação desses átomos indicaram a formação de ligações de hidrogênio nesses sítios. Sendo que as ligações de hidrogênio são mais fortes nos sítios N<sub>13</sub>, O<sub>3</sub>, H<sub>14</sub> e H<sub>21</sub> do que nos sítios O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, e H<sub>15</sub>. A análise da coordenada de reação  $v$  mostra que o N<sub>13</sub> da epinefrina sofre protonação pelos hidrogênios da água mesmo em pH neutro.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, A. S. N.; OLIVEIRA, S. S.; CAMARGO, A. J. e NAPOLITANO, H. B. Modelagem Molecular: Uma visão detalhada da dinâmica molecular de Car-Parrinello. **Ciências Moleculares** p. 44-81, Anápolis, 2011.

AGUIAR, A. S. N. **Simulação em dinâmica molecular de Car-Parrinello da interação do íon lítio no solvente dimetil carbonato**. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG), Anápolis, 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.

ALMEIDA, L. M. A. A. **Aplicação de Funcionais Não Locais da Densidade a Sólidos, Superfícies e Agregados**. Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, Departamento de Física, Aveiro, 2005.

ASHCROFT, N; MERMIN, N. **Solid State Physics**. Thomsom Learning. 1976.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal – As bases moleculares da ação dos fármacos**, 2º edição, Editora Artmed, Porto Alegre, 2008.

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

BENNET, M. One hundred year of adrenaline: the discovery of autoreceptors. **Journal of the Clinical Autonomic Research**, v.9, n.3, p.145 – 159, 1999.

BORGES, A. W. F. **Estudo da estrutura eletrônica do RuCl<sub>2</sub> e RuCl<sub>3</sub> em solução aquosa utilizando dinâmica molecular de Car-Parrinello**. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG), Anápolis, 2011.

CAMARGO, A. J. **Estudo Químico-Quântico *Ab Initio* e Semi Empírico de Compostos Inorgânicos e Orgânicos com Possíveis Aplicações Tecnológicas**. Tese de Doutorado, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2001.

CAPELLE, K. A Bird's-Eye View of Density-Functional Theory. **Brazilian Journal of Physics**, v. 36, n. 4, 2006.

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

CARLSTRÖM, D. The structure of the catecholamines. IV – The Crystal Structure of (-) Adrenaline Hydrogen (+) – Tartrate. **Acta Crystallographica – Section B: Structural Crystallography and Cristal Chemistry**. V. 29, p. 161-167, 1973.

CASTRO, M. A. **A aproximação de Hartree-Fock**. Notas de aula. Universidade Federal de Goiás (UFG), 2009.

COELHO, F. A. S., Fármacos e Quiralidade. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n.3, p. 23 – 32, 2001.

DORNELLES, A. **Papel do sistema adrenérgico na formação da memória de reconhecimento em ratos**. Dissertação de mestrado, Pontífica Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, 2007.

DUVOISIN JR., S.; LIMA, I. C. V E KUHNEN, C.A. Estudo das ligações de hidrogênio para dímeros formados pelas moléculas de H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, HF e HBR através de cálculos baseados em primeiros princípios. **Química Nova**, v. 34, n. 9, p. 1595-1603, 2011.

ELIEL, E. L.; WILEN, S. H. **Stereochemistry of Organic Compounds**. Editora John Wiley & Sons, New York, 1994.

FILETI, E. E. **Propriedades moleculares e reações químicas: estudos via química computacional em fase gasosa e em meio solvente**. Universidade Federal do ABC (UFABC), 2010.

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

HYPERCUBETM, Inc. HyperChemTM Release 8.06, Copyright by HyperCubeTM, Inc. 2008

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

HOUSE, J. E. **Fundamentals of Quantum Chemistry**, Elsevier, San Diego, 2004.

HUANG, K. **Statistical Mechanics**, WILEY JOHN & SONS, 2º edição, New York, 1990.

HUMPHREY, W; DALK, A. e SCHULTEN, K. **Journal of Molecular Graphics**. v14, 33, 1996.

JARAMILLO, L. M., **Química Orgânica General**. Universidad Del Valle, Facultad de Ciencias – Departamento de Química. Santiago de Calli, 2002.

JEFFREY, G. A. **An introduction to Hydrogen Bond**. Oxford University Press, Oxford, 1997.

JÚNIOR, K. M. A. S., TOMITA S. e KÓS, A. O. A. Topical use of adrenaline in different concentrations for endoscopic sinus surgery. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.72, n.2, p. 280 – 289, 2009.

JÚNIOR, N. C. F., LUCCI, L. M. D., BADESSA, M. P. S. e REHDER, J. R. C. Comparação entre duas soluções modificadas de lidocaína para uso em anestesia local na blefaroplastia. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, n. 2, p. 211 – 214, 2009.

KIRKPATRICK, S.; GELETT, C. D. e VECCHI, M. P. Optimization by simulated annealing. **Science**, v. 220, p. 671, 1983.

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.

LEACH, A. R. **Molecular Modelling, Principles and Applications**. Longman, Edinburgh, 1998.

LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Revista Química Nova**, v.20, n.6, p. 657 – 663, 1997.

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, 2012.

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

MORGON, N.H e CUSTÓDIO, R. **Química Nova**, v.18, p. 44, 1995.

NELSON, D. L. e COX, M. M. **Lehninger – Princípios de Bioquímica**, Editora Savier, 3ª edição. São Paulo, 2002.

OLIVEIRA, L. B. A. **Espectro de absorção da orto-betaína em água: um estudo teórico usando o método sequencial Monte Carlo/Mecânica Quântica**. Instituto de Física. Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, 2009.

OVALLE, C. C. I. S.; MOREIRA M. M., MARTINS L. C. e ARAÚJO, S. A eficiência da terlipressina versus adrenalina na ressuscitação cardiopulmonar em suínos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.16, n. 6, p. 728 – 735, 2011.

PASTORE, G.; SMARGIASSI, E. e BUDA, F. Theory of ab initio molecular-dynamics calculations. **Physical Review A**, v. 44, p. 6334, 1991.

PAYNE, M. C.; TETER, M. P.; ALLAN, D. C.; ARIAS, T. A. e JOANNOPOULOS, J. D. Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: Molecular dynamics and conjugate gradients. **Review of Modern Physics**, v. 64, p. 1045-1097, 1992.

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

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

QUANTUM EXPRESSO. <<http://www.quantum-expresso.org/>>.

RINO, J. P. e STUDART, N. Um potencial de interação para o estudo de materiais e simulações por dinâmica molecular. **Química Nova**. v. 24, n. 6, p. 838-845, 2001.

RODRIGUES, R. F. N., MONTEIRO, M. C., BARROSO, E.D., CAMARGO, J. A e OLIVEIRA, S. S. Estudo da solvatação da molécula de tricloromonofluormetano (CFC13-CFC-11) por dinâmica molecular de Car-Parrinello. **Anais do IX Seminário de Iniciação Científica, VI Jornada de Pesquisa e Pós-Graduação e Semana Nacional de Ciência e Tecnologia**, Universidade Estadual de Goiás (UEG), Anápolis, 2009.

SANCHEZ, A., MENEZES. M. L. e PEREIRA, O. C. M. Importância do controle dos níveis de catecolaminas em experimentação científica. **Revista Salusvita – ciências biológicas e da saúde**, Bauru, v.21, n.2, p. 15 – 22, 2002.



SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: uma introdução. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n.1, p. 49 – 57, 2009.

SNEADER, W. The discovery and synthesis of epinephrine. **Drug News Perspect**, v. 14, n.8, p.491, 2001.

SOLICH, P., POLYDOROU, K., KOUPPAINS, M. A. e EFSTATHIOU, C. E. Automated flow-injection spectrophotometric of catecholamines (epinephrine and isopreterol) in pharmaceutical formulations based on ferrous complex formation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.22 p. 781 – 789, 2000.

SOLOMONS, T. W. G. e FRYHLE, C.B. **Química Orgânica**, v. 1, 8ª edição, Editora LTC. Rio de Janeiro, 2005.

STEINER, T. The hydrogen bond in the solid state. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, p. 48 – 76, 2002.

STRYER, L.; BERG, J. M. e TYMOCZKO, J. L, **Bioquímica**, 6º edição, editora Guanabara, 2008.

SZABO A. e OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry – Introduction to Advanced Eletronic Structure Theory**, 5ª edição, Editora Dover Publications. Mineola, 1996.

SWOPE, W. C.; ANDERSEN, H. C.; BERENS, P. H. e 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.

TANGNEY, P. On the theory underlying the Car-Parrinello method and the role of the fictitious mass parameter. **The Journal Chemical Physics**, v. 124, 2006.

THOMAS, Gareth. **Química Medicinal – Uma Introdução**. Editora Guanabara Koogan, 1ª edição. Rio de Janeiro, 2003.

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

TUOTO, E. A. A descoberta a adrenalina. **In: História da Medicina by Dr. Elvio A. Tuoto**, Brasil, 2009. Disponível em: <<http://historyofmedicine.blogspot.com/2009/05/descoberta-da-adrenalina-discovery-of.html>>. Acessado em: 14/04/2012.

VANDERBILT, R. 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.

YAMASHINA, T. Jokichi Takamine (1854 – 1922), the samurai chemist, and his work on adrenalin. **Journal of Medical Biography**, v.11, n. 2, p. 95 – 102, 2003.

YIN, M. T., COHEN, M. L. **Physical Review B.**, v. 25, p.7403, 1982.