



UnB

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

**ESTUDO TEÓRICO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA DA NOREPINEFRINA E DAS PROPIEDADES FOTOFÍSICAS
DA EPINEFRINA UTILIZANDO A DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Arsênio Pereira de Vasconcelos Neto

Orientador: Prof. Dr. Heibbe Cristhian B. de Oliveira

BRASÍLIA-DF

2018

Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química
Laboratório de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular

**ESTUDO TEÓRICO DA SOLVATAÇÃO AQUOSA DA NOREPINEFRINA E DAS PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DA
EPINEFRINA UTILIZANDO A DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Aluno: Arsênio Pereira de Vasconcelos Neto

Orientador: Prof. Dr. Heibbe Cristhian B. de Oliveira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como pré-requisito para a obtenção do título de
Doutor em Química

BRASÍLIA-DF

2018

Folha de Aprovação

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese do (a) aluno (a) **Arsênio Pereira de Vasconcelos Neto**, matrícula nº **14/0107711**, intitulada ***“Estudo Teórico da Solvatação Aquosa da Norepinefrina e das Propriedades Fotofísicas da Epinefrina Utilizando a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello”***, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 22 de outubro de 2018.

Prof. Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira
Presidente de Banca (IQ/UnB)

Prof. Dr. Luciano Ribeiro
Membro Titular (UnUCET/UEG)

Prof. Dr. Fernando de Magalhães Coutinho Vieira
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Demétrio Antônio da Silva Filho
Membro Titular (IF / UnB)

Prof. Dr. Wender Alves da Silva
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 22 de outubro de 2018.

Dedico esse trabalho à minha avó Valdecy Alves Dias. Minha avó querida, a senhora é um grande exemplo de força, comprometimento e serenidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a Virgem Maria, a São Jorge, Santa Elena, Iemanjá e a todos outros seres divinos pela proteção dos meus pensamentos, pela proteção do meu corpo e por me ajudar a me manter calmo nos momentos mais complexos dessa jornada.

Agradeço à minha família pelo amor, pelo suporte emocional e financeiro e pelo companheirismo verdadeiro e inimitável.

Agradeço ao meu professor e orientador Heibbe Cristhian pela oportunidade dada, pelos ensinamentos e pela compreensão e ao professor Ademir Camargo pelo apoio e pelos valorosos ensinamentos.

Agradeço a todos os meus colegas de laboratório, em especial ao Daniel Machado pela sublime ajuda e esforço dedicado a esse trabalho.

Agradeço a todos os meus amigos que me acompanham e torcem por mim. Em especial, agradeço à minha amiga Laís Barbosa que foi de fundamental importância em todos os aspectos nessa etapa de minha vida.

Agradeço a todos os cantores e atores que, indiretamente, por meio de músicas e séries inspiradoras, foram de total importância nessa caminhada.

Agradeço à CAPES pelo financiamento da bolsa de doutorado que foi de fundamental importância para a concretização desse trabalho.

Obrigado pelo carinho e pelas orações de todos.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES	viii
ÍNDICE DE TABELAS	xi
RESUMO	xii
CAPÍTULO 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	14
1.1 INTRODUÇÃO	15
1.2 NEUROTRANSMISSORES	17
1.2.1 BIOSÍNTESE DAS CATECOLAMINAS.....	17
1.2.2 NEUROTRANSMISSÃO.....	18
1.2.3 METABOLISMO DE NEUROTRANSMISSORES.....	20
CAPÍTULO 2. FUNDAMENTOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL	21
2.1 QUÍMICA QUÂNTICA	21
2.2 DINÂMICA MOLECULAR	29
2.2.1 MINIMIZAÇÃO DO FUNCIONAL DA ENERGIA DE KOHN-SHAM E INTEGRAÇÃO DAS EQUAÇÕES DE MOVIMENTO	31
2.2.2 ADIABATICIDADE DO SISTEMA	33
2.2.3 ONDAS PLANAS.....	34
2.2.4 PSEUDOPOTENCIAIS.....	35
2.3 “GAPS” DE EXCITAÇÕES E FUNCIONAIS HÍBRIDOS COM SEPARAÇÃO DE INTERVALO AJUSTADO	36
CAPÍTULO 3 METODOLOGIA COMPUTACIONAL.....	41
3.1 METODOLOGIA EMPREGADA PARA A REALIZAÇÃO DAS SIMULAÇÕES PARA O NEUROTRANSMISSOR NOREPINEFRINA.....	41
3.1.1 OTIMIZAÇÃO DO SISTEMA.....	41
3.1.2 PARÂMETROS USADOS NAS SIMULAÇÕES	42
3.1.3 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS	44
3.2 METODOLOGIA EMPREGADA PARA CÁLCULOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA PARA O NEUROTRANSMISSOR EPINEFRINA	44
CAPÍTULO 4. RESULTADO E DISCUSSÕES	46
4.1 RESULTADO E DISCUSSÕES DA DINÂMICA FEITA PARA O NEUROTRANSMISSOR NOREPINEFRINA.....	46
4.1.1 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS	46
4.1.2 DISTRIBUIÇÃO RADIAL DE PARES.....	48
4.1.3 TEMPO DE RESIDÊNCIA MÉDIO	51

4.1.4 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO	55
4.2 RESULTADO E DISCUSSÕES DA FOTOFÍSICA FEITA PARA O NEUROTRANSMISSOR EPINEFRINA.....	60
4.2.1 FUNÇÃO DE AUTOCORRELAÇÃO DA VELOCIDADE.....	60
4.2.2 AJUSTE DO PARÂMETRO w	61
4.2.3 ESPECTRO DE ABSORÇÃO	63
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

INDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura molecular da (a) epinefrina e da (b) norepinefrina.....	15
Figura 2 – Biosíntese da norepinefrina e epinefrina.	17
Figura 3 – Geração do potencial de ação.....	18
Figura 4 – Esquema dos eventos da neurotransmissão em um neurônio adrenérgico e na célula efetora.....	19
Figura 5 – Catabolismo de neurotransmissores.....	20
Figura 6 – Inclinações dos segmentos $N - 1$, N e $N, N + 1$ pela variação de energia.....	37
Figura 7 - Molécula de norepinefrina solvatada por 100 moléculas de água em uma caixa cúbica de 15 Å.	41
Figura 8 - Variações da energia cinética iônica e eletrônica para a simulação da norepinefrina no vácuo (esquerda) e para a norepinefrina solvatada (direita).	43
Figura 9 - Oscilação da temperatura durante as simulações da norepinefrina no vácuo (esquerda) e solvatada (direita).	43
Figura 10 - Numeração atômica adotada para os neurotransmissores epinefrina e norepinefrina.	44
Figura 11 - Ocorrência dos valores angulares formado pelos átomos C9---C10---C11---N12 para a norepinefrina protonada no vácuo (vermelho) e para a norepinefrina solvatada (azul).	47
Figura 12 - Ocorrência dos valores angulares formado pelos átomos O3---C10---C11---N12 para a norepinefrina protonada no vácuo (vermelho) e para a norepinefrina solvatada (azul).	48
Figura 13 - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N ₁₂ da norepinefrina.....	49
Figura 14 - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O ₃ (esquerda) e no átomo H ₁₅ (direita) da norepinefrina.	50
Figura 15 - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O ₁ (esquerda-superior), H ₁₃ (direita-superior), O ₂ (esquerda-inferior) e no átomo H ₁₄ (direita-inferior) da norepinefrina.	51
Figura 16 - Número de coordenação de hidrogênio entre N ₁₂ da norepinefrina e H _w na primeira esfera de solvatação.....	52

Figura 17 - Número de coordenação de hidrogênio para os sítios O ₃ (esquerda) e H ₁₅ (direita) da norepinefrina na primeira esfera de solvatação.	53
Figura 18 Número de coordenação de hidrogênio para os sítios O ₁ (esquerda-superior), H ₁₃ (direita-superior), O ₂ (esquerda-inferior) e H ₁₅ (direita-inferior) da norepinefrina na primeira esfera de solvatação.	54
Figura 19 - Função de distribuição da distância entre os átomos N ₁₂ e H ₁₂₉ (azul), entre os átomos O ₃ e H ₁₆₅ (verde) e entre os átomos H ₁₅ e O ₂₇ (vermelho).	56
Figura 20 - Função de distribuição das angulações formadas entre os átomos O ₃ ---H ₁₂₉ -O ₆ , entre os átomos O ₃ ---H ₁₆₅ -O ₂₄ e entre os átomos H ₁₅ ---O ₂₇ -H ₁₇₁	57
Figura 21 - Função de distribuição das distâncias entre os átomos H ₁₃ e O ₃₄ (azul), entre os átomos H ₁₄ e O ₃₅ (vermelho), entre os átomos O ₁ e H ₁₈₀ (verde) e entre os átomos O ₂ e H ₁₄₃ (preto).	58
Figura 22 - Função de distribuição da angulação entre os átomos O ₁ (azul), O ₂ (vermelho), H ₁₃ (verde) e H ₁₄ (preto) da norepinefrina e as moléculas de água que os cercam.	59
Figura 23 - VAF para a dinâmica da solvatação aquosa da epinefrina.	60
Figura 24 - Dependência da função $JGAP(w)$ sob o parâmetro de separação w para a epinefrina explicitamente solvatada em água. O valor padrão para o funcional híbrido LC- ω PBE é $w = 0,4 \text{ bohr} - 1$	61
Figura 25 - Dependência da função $JGAP(w)$ sob o parâmetro de separação w para a epinefrina implicitamente solvatada (PCM) em água (esquerda) e para a epinefrina em fase gás (direita). O valor padrão para o funcional híbrido LC- ω PBE é $w = 0,4 \text{ bohr} - 1$	62
Figura 26 - (Esquerda) Espectro de UV-vis da epinefrinasolvatada explicitamente em água (primeira camada de solvatação) obtido no nível OT-LC- ω PBE / 6-31 + G (d). O valor do parâmetro de ajuste otimizado é $0.27 \text{ bohr} - 1$. (Direita) Esquema diagrama de energia para os orbitais moleculares dominantes envolvidos na excitação vertical $S_0 \rightarrow S_1$ destacando a natureza $\pi \rightarrow \pi^*$ desta banda obtida no nível OT-LC- ω PBE / 6-31 + G (d).	64
Figura 27 - Espectros de absorção obtidos ao nível OT-LC- ω PBE/6-31+G(d) para a epinefrina em fase gasosa, implicitamente (PCM) e explicitamente solvatada em solução aquosa. Os valores experimentais de absorção da epinefrina são 280 e 220 nm. ¹¹³	65
Figura 28 - Sobreposição das geometrias da epinefrina em ambas as fases gasosas (azul) e explicitamente solvatadas em água (vermelho). Observa-se que, quando solvatado pelas moléculas de água, a ligação de hidrogênio intramolecular da epinefrina entre os fragmentos de hidroxila catecólicos não existe mais como na fase gás.	66

Figura 29 - Distribuição de densidade de elétrons (verde) e buraco (azul) para a faixa de excitação de 276 nm obtida da simulação do espectro de UV-vis no nível de cálculo OT-LC- ω PBE ($\omega = 0,25 \text{ bohr}^{-1}$) usando um frame não correlacionado da dinâmica da epinefrina solvatada..... 67

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros usados na obtenção das trajetórias.	42
Tabela 2 – Comprimento de ligação (Å) e angulações (°) entre os átomos da dinâmica molecular feita para a norepinefrina.	46
Tabela 3 Tempo médio de residência e número de coordenação para os sítios N ₁₂ , O ₃ , H ₁₅ , O ₁ , H ₁₃ , O ₂ e H ₁₄ da primeira camada de hidratação da norepinefrina.	52
Tabela 4 - Valores médios da distância entre os átomos N ₁₂ , O ₃ e H ₁₅ e os átomos das moléculas de água e as angulações com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°).....	56
Tabela 5 - Valores médios da distância e angulação entre os sítios do O ₁ , O ₂ , H ₁₃ e H ₁₄ da norepinefrina e os hidrogênios ou oxigênios das moléculas de água com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus (°)	58

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AIMD – *Ab Initio* Molecular Dynamics;
CPMD – Car-Parrinello Molecular Dynamics;
ES – Equação de Schrödinger;
ESIT – Equação de Schrödinger Independente do Tempo;
LCAO – Teoria da Combinação Linear dos Orbitais Atômicos;
DFT – Density Function Theory;
LDA – Local Density Approximation;
GGA – Generalized Gradient Approximation;
DM – Dinâmica Molecular;
DMC – Dinâmica Molecular Clássica;
LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital;
HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital;
STO – Slater Type Orbitals;
GTO – Gaussian Type Orbitals;
PW – Plane Waves;
IP – Potencial de Ionização;
EA – Afinidade Eletrônica;
DD – Descontinuidade Derivativa;
GKS – Kohn Sham Generalizado;
RSH – Funcionais Híbridos Com Intervalos Separados;
LR – Longo Alcance;
SR – Curto Alcance;
FDRP – Função de Distribuição Radial por Pares;
TMR – Tempo de Residência Médio;
VAF – Velocity Autocorrelation Function.

RESUMO

Neurotransmissores atuam como mensageiros químicos entre células nervosas e sua estimulação prepara o organismo para uma situação de luta ou fuga. Tanto a epinefrina quanto a norepinefrina, também conhecidas como estimulantes adrenérgicos, são neurotransmissores pertencente à classe das catecolaminas e possuem vários usos farmacológicos. Sabendo da importância da interação entre fármacos e água para um melhor entendimento da absorção, transporte e ação biológica e tendo em mente que apenas nos anos 90 estudos teóricos aonde se inclui o efeito do solvente teve um crescente considerável, este trabalho tem como objetivo estudar o efeito da solvatação aquosa sob os parâmetros geométricos da molécula de norepinefrina e o efeito da solvatação aquosa na obtenção do espectro teórico de UV-vis da epinefrina, ambos levando em conta o tratamento explícito do solvente. A dinâmica de solvatação para estes neurotransmissores foi estudada através da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello com funcional de troca e correlação PBE. As funções de onda foram expandidas em termos de ondas planas com uma energia de corte de 25 Ry, massa fictícia de 400 a.u. e uma energia de corte de 100 Ry para a expansão da densidade de carga. A temperatura do sistema de estudo foi controlada à 300 K com o uso do termostato de Nosé-Hoover. Para a obtenção do espectro eletrônico da epinefrina, combinou-se a dinâmica feita para esse neurotransmissor com uma aproximação da mecânica quântica no âmbito da teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT). Após a seleção de 52 *frames* não correlacionados, os modos de excitação foram calculados no nível de teoria LC- ω PBE/6-31+G(d) fazendo uso do parâmetro de separação de intervalos otimizado (ω) determinado por meio do esquema de ajuste de *gap* na presença das moléculas do solvente. Com os resultados da função de distribuição radial, tempo médio de residência e com os resultados dos comprimentos de ligação e angulações entre os sítios da epinefrina e das moléculas de água pode-se constatar a presença de ligações de hidrogênio neste sistema. Ao se comparar esses resultados com abordagens estáticas (epinefrina no vácuo e sob solvatação implícita), demonstrou-se neste trabalho que o tratamento explícito da solvatação melhora drasticamente as propriedades fotofísicas da epinefrina, principalmente devido á descrição dinâmica mais realista da geometria molecular. A concordância entre os espectros simulados e o experimental é demonstrado quando os cálculos de TDDFT são realizados com funcionais híbridos com separação de intervalos ajustado, não apenas melhorando as intensidades relativas das bandas de absorção como também a posição do comprimento de onda máximo (λ_{max}). Neste trabalho, retratou-se a importância dos efeitos da solvatação explícita tanto para a descrição das interações entre as moléculas de água e a norepinefrina quanto para a obtenção da fotofísica da epinefrina, alcançando um melhor desempenho quando as simulações são realizadas em base em dinâmicas moleculares *ab initio*, como o CPMD.

Palavras-chave: Epinefrina, Norepinefrina, Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

ABSTRACT

Neurotransmitters act as chemical messengers between nerve cells and their stimulation prepares the body for a fight or flight situation. Both epinephrine and norepinephrine, also known as adrenergic stimulants, are neurotransmitters belonging to the class of catecholamines and have several pharmacological uses. Knowing the importance of the interaction between drugs and water for a better understanding of the absorption, transport and biological action and knowing that only in the 90s theoretical studies that include the solvent effect had a considerable increase, the aim of this work is study the effect of aqueous solvation under the geometric parameters of the norepinephrine molecule and the effect of aqueous solvation on the theoretical spectra of UV-vis epinephrine, both taking into account the explicit solvent treatment. The solvation dynamics for these neurotransmitters was studied through Car-Parrinello Molecular Dynamics with PBE exchange and correlation functional. The wave functions were expanded in terms of plane waves with a cut energy of 25 Ry, a fictitious mass of 400 a.u., and a charge density expansion cut energy of 100 Ry. The temperature of the study system was controlled at 300 K with the use of the Nosé-Hoover thermostat. The electronic absorption spectrum of the neurotransmitter epinephrine in water solution is studied combining the ab initio molecular dynamics of Car-Parrinello with a quantum mechanical approach within the framework of time-dependent-density functional theory (TDDFT) scheme. By selecting 52 uncorrelated snapshots, the excitation modes were calculated at the LC- ω PBE/6-31+G(d) level of theory, using an optimal range separation parameter ω , determined by means of the gap-tuning scheme in the presence of the solvent molecules. With the results of radial distribution function, mean residence time and the results of bond lengths and angulations between epinephrine sites and water molecules, the presence of hydrogen bonds in this system can be observed. By comparing with static approaches (vacuum and implicit solvation) we show here that the explicit solvation treatment enhances the photophysical properties of the EPN dramatically, especially due to the more realistic dynamic description of the molecular geometry. The agreement between the simulated and experimental spectra is demonstrated when TDDFT calculations are performed with the optimally-tuned version of the DFT hybrid, not only improving the relative intensities of the absorption bands but also the λ_{max} position. In this work, the importance of the effects of explicit solvation for both the description of the interactions between water molecules and norepinephrine, as well as the epinephrine photophysics, is shown, achieving better performance when the simulations are carried out with ab initio molecular dynamics, such as the CPMD.

Keywords: Epinephrine, Norepinephrine, Car-Parrinello Molecular Dynamics

CAPÍTULO 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 INTRODUÇÃO

Produzidos pelos neurônios, neurotransmissores são moléculas endógenas que atuam como mensageiros químicos na comunicação das células nervosas uma com as outras e com os tecidos alvo.¹ O sistema nervoso simpático é responsável pela transmissão adrenérgica. Os nervos simpáticos originam-se na medula espinhal e percorrem para os gânglios localizados perto da medula, a partir dos quais nervos pós-ganglionares percorrem para o tecido alvo. A estimulação desses nervos é motivadora de diversas características da resposta da luta ou fuga.²⁻⁷ Dentre a classe de neurotransmissores encontra-se as catecolaminas, assim chamadas pelo fato de possuírem uma cadeia alquilamina ligada ao anel catecólico (o anel 1,2-benzenodiol). As catecolaminas também são conhecidas como aminas biogênicas. A epinefrina (Figura 1a) e a norepinefrina (Figura 1b), popularmente conhecidas como adrenalina e noradrenalina, são compostos dessa classe de neurotransmissores e possuem vários usos farmacológicos, sendo denominados, para este fim, de estimulantes adrenérgicos.

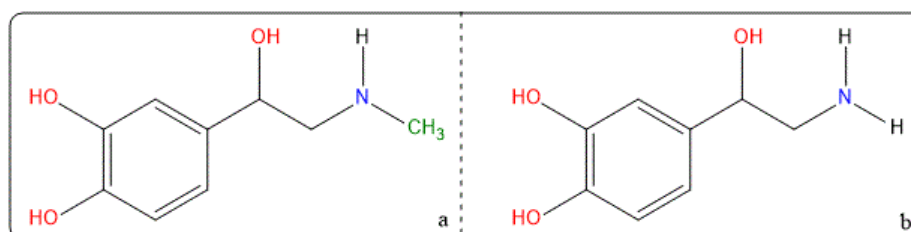


Figura 1 – Estrutura molecular da (a) epinefrina e da (b) norepinefrina.

A norepinefrina é o neurotransmissor dos neurônios pós-ganglionares simpáticos. Há neurônios no sistema nervoso central, principalmente no tronco encefálico, que também contém norepinefrina. Como resultado da estimulação nervosa simpática, ela é liberada das terminações nervosas para a fenda sináptica, onde interage com receptores específicos. Ela regula muitas funções críticas as quais incluem atenção, memória, aprendizado e funções cardiovasculares.^{2,8,9} Como estimulante adrenérgico, é muito utilizada no tratamento de hipertensão, cirurgia cardíaca e no infarto do miocárdico.¹⁰⁻¹²

A epinefrina, ao contrário na norepinefrina, não é liberada das terminações nervosas simpáticas, mas sim sintetizada e estocada na medula adrenal, de onde é liberada para a circulação. Em casos de estresse 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.^{2,3,13} É muito utilizada no tratamento de distúrbios neurais, no tratamento de emergências alérgicas, como descongestionante nasal, broncodilatador e para aumentar o efeito de anestésicos locais. Estudos enfatizam a aplicabilidade da epinefrina em diferentes situações.¹⁴⁻²⁰

É de extrema importância o estudo da interação entre fármacos e as moléculas de água. O meio aquoso tem a função de acompanhar o fármaco desde o momento em que esse é ingerido até o momento em que esse chega ao seu local de ação e está intimamente ligado com sua absorção. No entanto, em se tratando de estudos teóricos, apenas nos anos 90 é que houve um aumento considerável na busca de modelos teóricos para a descrição do efeito solvente.²¹ Plumridge e Waigh enfatizaram a importância do meio aquoso na interação droga-receptor. Uma vez que, na maioria dos casos, o fármaco tem uma combinação de grupos hidrofílicos e apolares, é possível que o primeiro reconhecimento ocorre através das moléculas de água que circundam o fármaco e as moléculas de água que circundam o receptor, assim sendo, um substituinte do fármaco não necessita estar em contato direto com o receptor para o reconhecimento.²²

Há estudos na literatura que objetivam entender como que ocorre a interação entre as moléculas de água e a epinefrina ou norepinefrina.²³⁻²⁶ Mourik, por exemplo, visando obter os conformeros mais estáveis da epinefrina na fase gás, estudou a solvatação da epinefrina em *clusters* de água-epinefrina na proporção de 1:1 e 1:2 utilizando o modelo de corpo rígido DMA.²⁷ No entanto, para melhor entender o efeito da solvatação na geometria de biomoléculas, há a necessidade de se incorporar uma maior quantidade de moléculas de água e, como explicado por Plumridge e Waigh, para a modelagem de sistemas solvatados é necessário considerar o solvente de forma explícita. Neste contexto, dinâmicas moleculares *ab initio* (do inglês *ab initio* molecular dynamics - AIMD) se torna ideal uma vez que trata o solvente de forma explícita descrevendo propriedades estruturais e dinâmicas em soluções aquosas as quais cálculos estáticos são insuficientes.²⁸ A Dinâmica Molecular de Car-Parrinello, do inglês "Car-Parrinello Molecular Dynamics" (CPMD),²⁹ uma aproximação *ab initio*, tem sido utilizada no estudo termodinâmico e de propriedades estruturais de moléculas em solução.³⁰⁻³⁶

Como intuito de melhor entender a interação dos neurotransmissores epinefrina e norepinefrina com moléculas de água e dando continuidade ao trabalho em que se utilizou da DMCP para o estudo de solvatação na epinefrina,³⁷ este trabalho tem como objetivo estudar o efeito da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos da norepinefrina. Para a quantificação desses efeitos foram construídas trajetórias da norepinefrina em solução aquosa usando a DMCP. E após a análise da dinâmica desse neurotransmissor, foi realizado o estudo da fotofísica da epinefrina, levando em consideração os resultados de sua dinâmica e empregando a teoria do funcional da densidade dependente do tempo com funcionais híbridos com intervalos separados ajustados, com o intuito de validar a importância do tratamento explícito para a obtenção do espectro eletrônico deste neurotransmissor.

1.2 NEUROTRANSMISSORES

1.2.1 BIOSÍNTESE DAS CATECOLAMINAS

A tirosina é considerada o ponto de partida para a formação da norepinefrina e da epinefrina. A Figura 2 representa a síntese desses neurotransmissores, sendo que, na primeira etapa, ocorre a hidroxilação da tirosina, convertendo-a em dopa. Esta é a etapa limitante da velocidade e é catalisada pela tirosina hidroxilase. A inibição desta enzima é o caminho mais provável para reduzir significativamente os níveis de dopamina, norepinefrina e epinefrina. O próximo passo é a descarboxilação da dopa para dopamina pela enzima amino ácido descarboxilase. A alta atividade desta enzima explica a quantidade negligenciável de dopa encontrada nos tecidos. O cofator para esta enzima é o piridoxal (a forma aldeído da piridoxina, vitamina B_6). A terceira etapa na síntese das catecolaminas é a hidroxilação da dopamina para norepinefrina. A enzima dopamina β -hidroxilase catalisa esta reação. Esta enzima contém íons Cu^{2+} que, juntamente com o cofator ácido ascórbico (vitamina C), executa a transferência eletrônica necessária. Por fim, ocorre a conversão da norepinefrina para epinefrina. Esta reação é catalisada pela enzima feniletanolamina-N-metiltransferase e ocorre principalmente no cérebro e nos tecidos do coração.^{3,7,38,39}

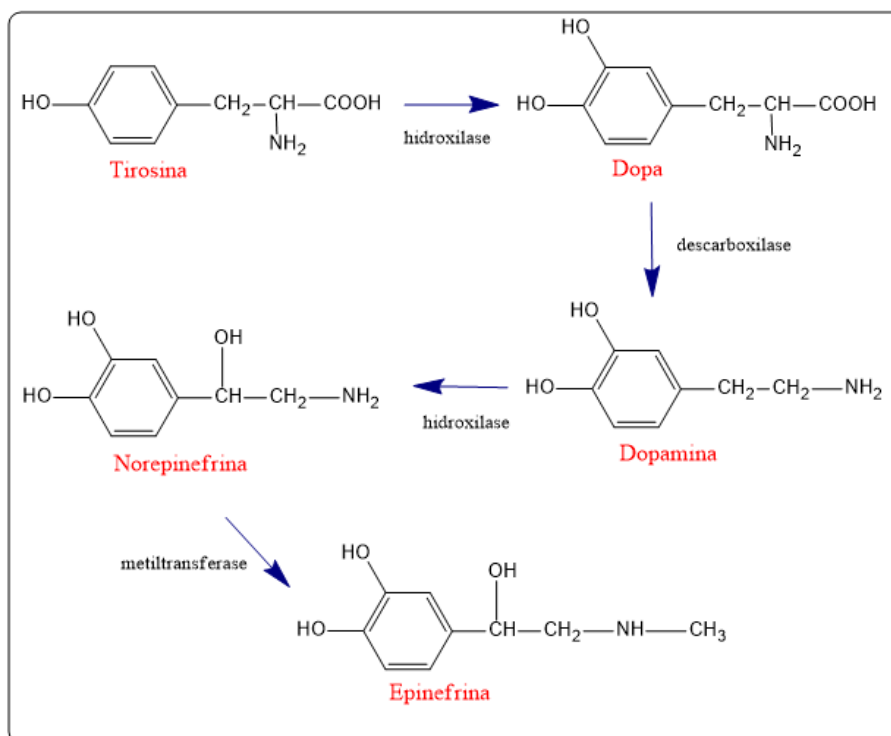


Figura 2 – Biosíntese da norepinefrina e epinefrina.

1.2.2 NEUROTRANSMISSÃO

O sinal transmitido por uma célula nervosa reflete uma alteração abrupta na diferença de potencial de voltagem através da membrana celular. Antes do impulso nervoso, a membrana está no potencial de repouso de aproximadamente -70 mV , mantidos pelos canais de K^+ que são independentes de voltagem. Por meio de um sinal de um neurotransmissor, há a ocorrência de um impulso gerando uma reversão da voltagem (potencial de ação). Neste momento os canais de Na^+ , que são dependentes de voltagem, se abrem, o que permite a entrada de grandes quantidades deste íon provenientes do líquido extracelular, fazendo com que o potencial de membrana passe a ter valores positivos. Os canais de Na^+ então se fecham e os canais de K^+ se abrem para restaurar o balanço iônico normal e o potencial de membrana negativo (Figura 3). Esse mecanismo restaura o balanço iônico normal de repouso ao longo da membrana e, após um curto período refratário, a célula pode conduzir outro potencial de ação. Nesse meio tempo, o potencial de ação se espalha, por condutância elétrica, para o seguimento seguinte da membrana nervosa, e o ciclo completo novamente se inicia.⁷

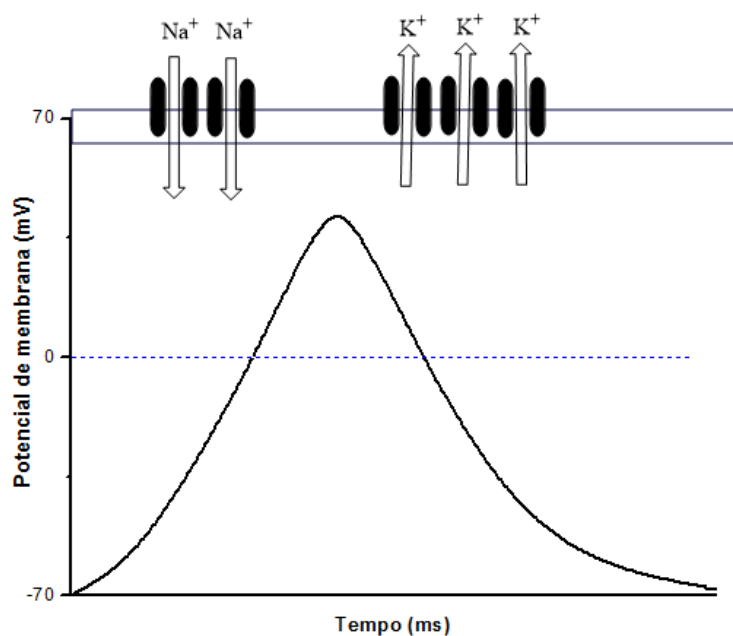


Figura 3 – Geração do potencial de ação.

Como vimos anteriormente, a norepinefrina é o neurotransmissor dos neurônios simpáticos, sendo a epinefrina sintetizada e estocada num processo posterior, que ocorre na medula adrenal. Portanto, no neurônio adrenérgico, se dá a síntese, estoque e liberação da norepinefrina (Figura 4).

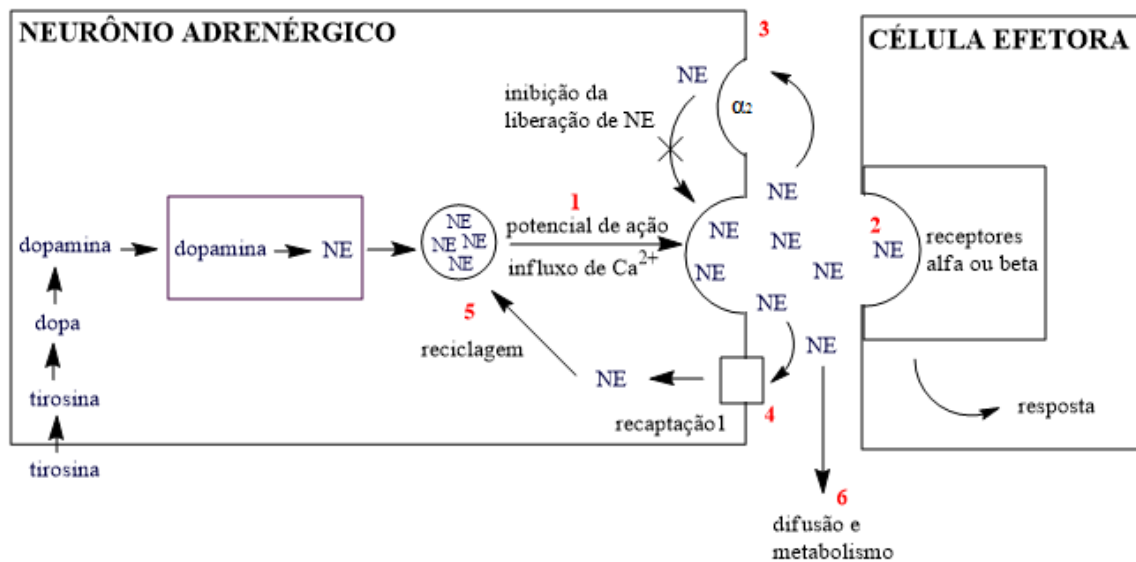


Figura 4 – Esquema dos eventos da neurotransmissão em um neurônio adrenergico e na célula efetora.

A norepinefrina formada é estocada em vesículas em um complexo com ATP, onde estima-se que, em cada vesícula, sejam armazenadas de 6000 a 15000 moléculas de norepinefrina. Quando um potencial de ação é recebido, a alteração da voltagem leva à abertura dos canais de cálcio e inicia-se o processo de fusão da vesícula com a membrana plasmática resultando na liberação do neurotransmissor para a fenda sináptica (passo 1 na Figura 4). A norepinefrina, na sinapse, interage com a proteína pós-sináptica G, ligada a receptores α ou β na célula efetora, dando início às respostas nesta célula (passo 2 na Figura 4), ou interage com receptores pré-sinápticos α_2 no neurônio, o que inibe a liberação de mais norepinefrina (passo 3 na Figura 4). Um fator determinante da finalização da ação da norepinefrina é a recaptação pelo nervo terminal, chamada de receptação 1, que envolve um sistema dependente de energia com alta afinidade a norepinefrina (passo 4 na Figura 4). Uma parte dessa quantidade recaptada é transportada para as vesículas de estoque com auxílio de um composto estável de ATP e podem ser utilizadas novamente (passo 5 na Figura 4). A porção não capturada pela recaptação 1 difunde para fora da sinapse e é metabolizada (passo 6 na Figura 4).^{7,38,39}

Quando se fala em receptores adrenergicos, a principal classificação farmacológica subdivide-os nos subtipos α e β , que já foram mencionados anteriormente. Existem dois subtipos principais de receptores α -adrenérgicos (α_1 e α_2) e três subtipos de receptores β -adrenérgicos ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$). Todos possuem uma estrutura semelhante e pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G. Dentre os principais efeitos da ativação dos receptores α_1 estão a vasoconstrição, secreção salivar e relaxamento da musculatura lisa gastrointestinal; já dos receptores α_2 , além da agregação plaquetária e contração da musculatura lisa vascular, está, como visto na Figura 4, a inibição da liberação dos neurotransmissores dos nervos autônomos. Em se tratando dos receptores β -adrenérgicos, os principais efeitos são: aumento da frequência cardíaca e relaxamento da musculatura lisa

gastrointestinal para os receptores β_1 ; broncodilatação, vasodilatação e glicogenólise hepática para os receptores β_2 e lipólise para os receptores β_3 .^{3,7,38,39}

1.2.3 METABOLISMO DE NEUROTRANSMISSORES

As duas principais enzimas de metabolização de catecolaminas são a monoaminoxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT). A MAO é associada primariamente na membrana externa da mitocôndria, enquanto que a COMT é encontrada primariamente no citoplasma. As reações de oxidação e de metilação convertem esses produtos em metanefrinas e em ácido vanilmandélico os quais podem ser quantificados na urina como índice da função da medula adrenal. O fato da COMT não ser encontrada nos neurônios simpáticos e a MAO estar presente nas mitocôndrias neuronais, indica que a MAO também detém um papel principal no metabolismo de catecolaminas intraneuronais.^{3,7,38,39}

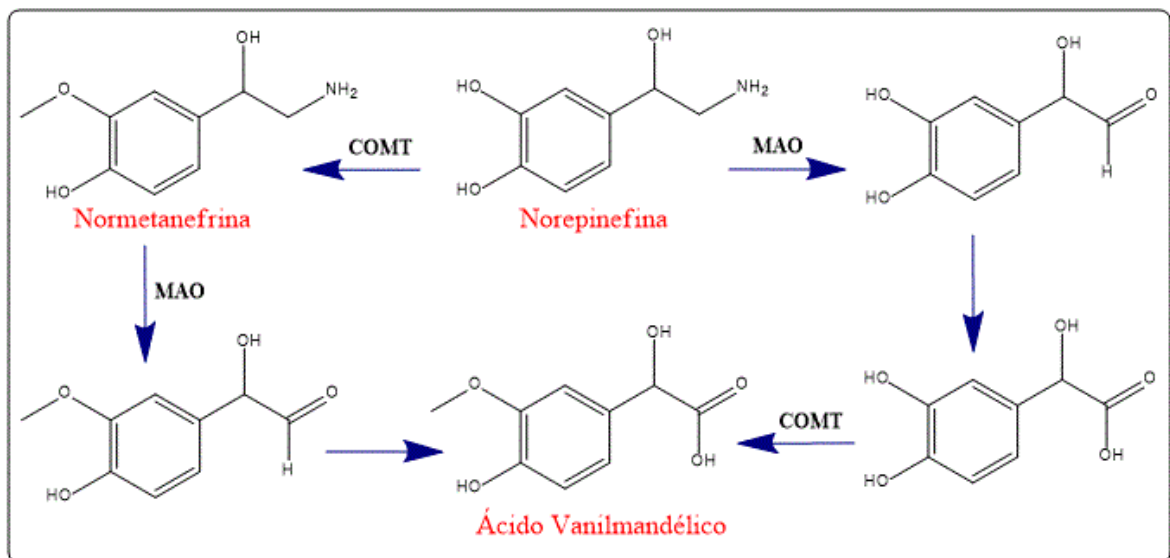


Figura 5 – Catabolismo de neurotransmissores.

CAPÍTULO 2. FUNDAMENTOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL

2.1 QUÍMICA QUÂNTICA

A Química Quântica tem como objetivo obter propriedades de sistemas atômicos e moleculares a partir da resolução da Equação de Schrödinger (ES). Esta equação, proposta por Erwin Schrödinger em 1926⁴⁰, é solucionada analiticamente apenas para poucos sistemas, como por exemplo, para uma partícula em uma caixa; portanto, para sua utilização em sistemas mais complexos, é requerido o uso de métodos aproximativos. A Equação de Schrödinger Independente do Tempo (ESIT) é dada por:

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

sendo \vec{R} e \vec{r} , respectivamente, as coordenadas dos M núcleos e N elétrons; \hat{H} o operador Hamiltoniano para o sistema e ψ é a função de onda para o estado estacionário. O operador Hamiltoniano é definido como a soma dos operadores de energias cinética e potencial e expresso como:

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

onde o primeiro e o segundo termo são os operadores energia cinética dos elétrons e dos núcleos, respectivamente. Os três últimos termos representam, respectivamente, as energias eletrostáticas entre elétron-núcleo, elétron-elétron e núcleo-núcleo. Nesta equação, M_A é a razão entre a massa do núcleo A e a massa de um elétron, Z é o número atômico e ∇_i^2 e ∇_A^2 são os operadores laplacianos, que envolvem a diferenciação com respeito às coordenadas do i -ésimo elétron e o A -ésimo núcleo.

Como dito anteriormente, para que a Equação 1 seja aplicada a sistemas mais complexos, são necessárias aproximações. Na Aproximação de Born-Oppenheimer⁴¹ os núcleos assumem coordenadas espaciais fixas, de forma que o termo de energia cinética nuclear pode ser negligenciado e o termo de energia potencial de repulsão nuclear pode ser considerado uma constante. Desta forma, obtém-se o operador Hamiltoniano eletrônico, tal como:

$$\hat{H}_{elec} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (3)$$

Considera-se, nesta aproximação, que os núcleos são bem mais pesados que os elétrons, logo se movem mais vagarosamente, podendo obter-se assim a ES eletrônica aonde a função de onda e a energia dependem explicitamente das coordenadas eletrônicas e parametricamente das coordenadas

nucleares. Portanto, a ES é resolvida apenas para os elétrons na presença do potencial gerado pelos núcleos fixos.⁴²

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

$$\varepsilon_{total} = \varepsilon_{elec} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (4)$$

A Equação 4 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.

A ES eletrônica, da maneira que foi exposta, não leva em consideração as coordenadas de spin e, desta forma, não dá a completa descrição dos elétrons. O spin é incorporado, no contexto da teoria quântica não-relativística, como um postulado adicional. Assume-se que a função de onda monoelétrica tem a forma,

$$\Phi(r, w) = x(r)\eta(w), \quad (5)$$

onde o primeiro termo da direita representa a parte espacial da função de onda e o segundo representa a função de spin, podendo ser $\alpha(w)$ ou $\beta(w)$, que correspondem ao spin *up* e ao spin *down* respectivamente. A função de onda Φ é chamada de função spin-orbital monoelétrica. Portanto, a função de onda para um sistema de N -elétrons é uma função de $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$:

$$\psi(r, w) = \phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n. \quad (6)$$

A parte de spin e a parte espacial da função de onda são independentes e, uma vez que a parte espacial da função de onda for normalizada, as propriedades de spin garantem a ortonormalidade das funções de onda uma vez que $\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1$ e $\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0$. Para que haja a menção do spin no operador Hamiltoniano adiciona-se o seguinte requerimento na função de onda: uma função de onda de muitos elétrons deve ser antissimétrica com relação à troca de coordenadas, ambos, espaço ou spin, de dois quaisquer elétrons (Princípio de antissimetria).

Slater apresentou uma maneira de representar funções de onda antissimétrica por meio de determinantes (Determinante de Slater).⁴³ Como se trabalha com uma grande quantidade de elétrons, esta forma de representação de funções de elétrons é imprescindível. Ela possui as propriedades necessárias para descrever uma função antissimétrica: a troca de quaisquer duas linhas ou colunas muda o sinal da determinante e não é possível que dois elétrons ocupem o mesmo orbital uma vez que, neste caso, o determinante é zero. De forma geral, para um sistema de N elétrons:

$$\psi(r, w) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \Phi_1(1) & \Phi_2(1) & \cdots & \Phi_N(1) \\ \Phi_1(2) & \Phi_2(2) & \cdots & \Phi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_1(N) & \Phi_2(N) & \cdots & \Phi_N(N) \end{bmatrix}. \quad (7)$$

Para contornar o problema da interação de energia potencial entre os elétrons, onde não é possível separar as coordenadas, considera-se que cada elétron é independente e se movem sob a ação de um potencial médio que é calculado usando o princípio variacional. 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; \hat{f} é conhecido como operador de Fock que incorpora o termo v^h . De acordo com o princípio variacional, as equações monoelétrônicas são dadas por:

$$\hat{f}\Phi_i = \varepsilon\Phi_i. \quad (8)$$

Neste contexto, utiliza-se um conjunto inicial de funções de onda (funções de base) para o cálculo do potencial médio, a partir desse se calcula a energia eletrônica do sistema. Se repete o procedimento até a auto consistência. A esta metodologia de cálculo autoconsistente é dado o nome de Método Hartree-Fock⁴⁴⁻⁴⁶.

O Método Hartree-Fock é limitada a soluções analíticas de sistemas atômicos. Clemens Roothaan⁴⁷ propôs uma aproximação na qual a Teoria da Combinação Linear de Orbitais Atômicos (LCAO) é incorporada na equação de Hartree-Fock (Método Hartree-Fock-Roothaan) fazendo com que esta possua solução analítica para sistemas moleculares. Neste método as funções de onda moleculares (ψ) são obtidas de forma autoconsistente a partir dos orbitais atômicos θ constituintes da molécula:

$$\psi_i = \sum_{j=1}^N c_{ji}\theta_j, \quad (9)$$

onde N é o número de elétrons da base e c_{ji} são os coeficientes que formam uma matriz não degenerada. Utilizando essas aproximações ao método Hartree-Fock, obtêm-se a seguinte equação matricial:

$$\sum_{j=1}^N \hat{f}_{ij}c_{ja} = \varepsilon_a \sum_{j=1}^N S_{ij}c_{ja}, \quad (10)$$

onde \hat{f} é o operador de Fock, c_{ja} são os coeficientes de participação de cada orbital atômico para a construção do orbital molecular, ε_a são as energias dos orbitais e S_{ij} a integral de *overlap*, ou seja, a integral que informa o quanto o orbital atômico de um átomo se sobrepõe com o orbital atômico de outro átomo.

O Método de Hartree-Fock possui apenas um determinante de Slater e nessa conformidade o elétron está vinculado a um potencial médio, logo, não há uma descrição exata do sistema molecular, sendo esta a limitação deste método. Neste contexto, uma pequena parte da energia do sistema (energia de correlação) não é obtida no cálculo. Portanto a energia de correlação (ϵ_{corr}) pode ser definida como a diferença entre a energia exata do sistema e a energia Hartree-Fock:

$$\epsilon_{corr} = \epsilon_{exata} - \epsilon_{HF} \quad (11)$$

Com o intuito de obter resultados de energia e estrutura eletrônica mais precisos, novos métodos, como os Métodos Perturbativos de Moller-Plesset e o Método de Interação de Configuração, foram desenvolvidos.

As propriedades do sistema, em todos os métodos apresentados até agora, são alcançadas a partir da função de onda. Obter as propriedades do sistema através da densidade eletrônica acarreta em uma redução no custo computacional, uma vez que, independentemente do número de elétrons envolvidos, a densidade eletrônica depende de um número menor de coordenadas diminuindo o número de coordenadas de integração. Neste contexto surgiu a Teoria do Funcional da Densidade^{48,49} do inglês *Density Function Theory* (DFT) que é uma das mais populares e bem-sucedidas aproximações da mecânica quântica. Na DFT o uso das funções de onda spin-orbital é substituído pela densidade eletrônica. Thomas e Fermi propuseram um tratamento estatístico de átomos com muitos elétrons através da utilização de funcionais da densidade onde a densidade da partícula, $\rho(\mathbf{r})$, é usada como variável chave no cálculo de outros observáveis. Esta ideia partiu de um sistema imaginário perfeito não interagente, gás de elétrons, que por consequência não percebe as interações elétron-elétron e, pelo fato de fazer uso de apenas uma função da densidade eletrônica, reduz o custo computacional e facilita os cálculos de estrutura eletrônica.⁵⁰ Pode-se descrever teoricamente a densidade eletrônica como sendo essa densidade multiplicada pela carga do elétron. Num sistema com N elétrons e de unidades atômicas, têm-se:

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \dots, \mathbf{r}_N) \psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \dots, \mathbf{r}_N) d\mathbf{r}_1, d\mathbf{r}_2, \dots, d\mathbf{r}_N, \quad (12)$$

a integral representa a densidade de probabilidade de encontrar um elétron na posição \mathbf{r} independente da posição dos outros elétrons.

Thomas e Fermi não apresentaram um motivo convincente para a utilização da função densidade como variável. A explicação para o uso da densidade eletrônica como variável chave surgiu nos anos 1960 com os Teoremas de Hohenberg e Kohn,⁴⁸ os quais obtiveram a solução exata de energia a partir do funcional de densidade.

Em um primeiro teorema, eles provaram que não se pode ter dois potenciais externos diferentes, potencial devido aos núcleos atômicos, para uma mesma densidade $\rho(\mathbf{r})$ que especifique o estado fundamental de um sistema eletrônico. Para exemplificar esta situação pode-se comparar dois sistemas: um com quatro elétrons, como o átomo neutro de Berílio; e outro, também com quatro elétrons composto pelo íon positivo do Boro. Ambos os sistemas possuem o mesmo número de elétrons, porém o que os tornam diferentes é o fato de que os potenciais atrativos que os respectivos núcleos exercem sobre esses elétrons (potencial externo) é diferente⁵¹. Isto significa que, através da densidade $\rho(\mathbf{r})$ se determina, univocamente, o potencial externo ($\vartheta(\mathbf{r})$) 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,

$$\rho(\mathbf{r}) \xrightarrow{HK} \left(\begin{array}{c} N \\ \vartheta(\mathbf{r}) \end{array} \right) \rightarrow \hat{H} \rightarrow \psi \rightarrow \text{todos os observáveis.} \quad (13)$$

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

$$E_o[\rho] = \int \vartheta(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d(\mathbf{r}) + \hat{F}[\rho], \quad (14)$$

onde o primeiro termo da direita representa a energia devido ao potencial externo gerado pelos núcleos e o segundo termo da direita, que é conhecido como Funcional de Hohenberg e Kohn, é um termo independente do potencial externo podendo ser aplicado a qualquer sistema de N elétrons; ele representa a energia cinética ($\hat{T}[\rho(\mathbf{r})]$) e os efeitos de interação elétron-elétron ($\hat{V}_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$), sendo que este já engloba o termo de interação repulsiva Coulombiana e os termos de troca e correlação. Sendo assim o termo $\hat{F}[\rho]$ pode ser representado por:

$$\hat{F}[\rho] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]. \quad (15)$$

No segundo teorema, Hohenberg e Kohn fizeram uso do princípio variacional para o funcional da energia para encontrar a densidade que dá origem a energia do estado fundamental $E_o[\rho]$. Define-se o potencial externo, o hamiltoniano, a função de onda e a energia fazendo uso de uma densidade tentativa $\rho_t(\mathbf{r})$ que deve ser N -representativa, ou seja, deve representar o número total de elétrons do

sistema e também deve ser v -representativa que implica que deve corresponder a algum potencial externo $\vartheta(\mathbf{r})$,

$$\rho_t(\mathbf{r}) \geq 0 \quad e \quad \int \rho_t(\mathbf{r}) d(\mathbf{r}) = N. \quad (16)$$

Buscando conhecer a forma analítica do funcional da densidade eletrônica, Kohn e Sham⁴⁹ apresentaram um esquema para encontrar a densidade e a energia total do sistema no estado fundamental. Fazendo uma analogia às equações de Hartree-Fock e considerando um sistema não interagente, ou seja, onde não há interação do tipo elétron-elétron, Kohn e Sham afirmaram que, dado um sistema não interagente, existe um potencial efetivo para um sistema fictício (ϑ_{ni}) que produz uma densidade eletrônica fictícia ($\rho_{ni}(\mathbf{r})$) precisamente igual à densidade eletrônica do sistema real ($\rho_0(\mathbf{r})$), isto é,

$$\exists v_{ni} \rightarrow \hat{H}_{ni} \rightarrow \psi_{ni} \rightarrow \rho_{ni} \xrightarrow{KS} \rho_{real}(\mathbf{r}) \xrightarrow{HK} \left(v_{real}(\mathbf{r}) \right) \rightarrow \hat{H}_{real} \rightarrow \psi_{real}. \quad (17)$$

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

$$T_{ni}[\rho(\mathbf{r})] = \sum_i^N \langle \psi_{ni} | -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \psi_{ni} \rangle. \quad (18)$$

$$\rho_{ni}(\mathbf{r}) = \sum_i^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2. \quad (19)$$

Eles reescreveram o funcional $\hat{F}[\rho]$ como:

$$\hat{F}[\rho(\mathbf{r})] = T_{ni}[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})], \quad (20)$$

onde o termo da energia de troca e correlação ($E_{xc}[\rho]$) inclui a diferença entre a energia cinética verdadeira e a não interagente (presumivelmente pequena) e a parte não clássica de $\hat{V}_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$. A componente da energia cinética para a interação eletrônica $T[\rho(\mathbf{r})]$ é decomposta, onde uma parte representa a energia cinética das partículas não interagentes $T_{ni}[\rho(\mathbf{r})]$ e $J[\rho(\mathbf{r})]$ representa a interação clássica de Coulomb. Desta maneira a energia de troca e correlação pode ser dada por:

$$E_{xc}[\rho] = [T[\rho(\mathbf{r})] - T_{ni}[\rho(\mathbf{r})]] + [V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})]]. \quad (21)$$

Considerando a densidade para o sistema não interagente e aplicando nos orbitais de Kohn-Sham, obtém-se a seguinte equação análoga à equação de Hartree-Fock:

$$\hat{f}^{KS}\psi_i = \varepsilon_i\psi_i, \quad (22)$$

onde \hat{f}^{KS} é conhecido como operador de Kohn-Sham e é descrito por:

$$\hat{f}^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + v_{ni}(\mathbf{r}). \quad (23)$$

Usa-se do método variacional, analogamente ao método Hartree-Fock, para se obter o valor mínimo de energia do sistema:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ni}(\mathbf{r})\right]\psi_i = \varepsilon_i\psi_i, \quad (24)$$

onde $v_{ni}(\mathbf{r})$ é dado por:

$$v_{ni}(\mathbf{r}) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} + V_{XC}(\mathbf{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{A1}}. \quad (25)$$

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 *Local Density Approximation*⁴⁹ (LDA), que se baseia na representação do potencial de troca e correlação com caráter local, trata a densidade eletrônica segundo o modelo de gás homogêneo de elétrons, ou seja, um sistema de elétrons interagindo com repulsão de Coulomb mas com a densidade constante em qualquer ponto. Como se trata de um sistema homogêneo, pode-se obter a energia de troca e correlação para um elétron ($\varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$), assim sendo a Energia de troca e correlação (E_{XC}^{LDA}) é obtida segundo a equação:

$$E_{XC}^{LDA} = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})] d^3r. \quad (26)$$

A partir dessa aproximação, surgiram outras como a *Generalized Gradient Approximation*⁵² (GGA) aonde, para sistemas com densidade não homogênea, faz-se uso de um gradiente de carga em termos da densidade eletrônica. Nessa aproximação a energia de troca e correlação é obtida segundo a equação:

$$E_{XC}^{GGA} = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}[\rho, |\nabla\rho|] d^3r. \quad (27)$$

A energia de troca e correlação com dependência do gradiente ($\varepsilon_{XC}[\rho, |\nabla\rho|]$) não é univocamente definida, logo, aproximações GGA consiste em uma classe de aproximações. Dentro dessa classe encontra-se o funcional PBE⁵³ desenvolvido por John Perdew, Kieron Burke e Mathias Ernzerhof. Este funcional é dito *ab initio* portanto, a correção de gradiente não se dá por meio de ajustes de dados experimentais e sim por meio de condições exatas. E_{XC}^{GGA} no termo de troca é expressa pela equação:

$$E_x^{PBE}[\rho] = \int \varepsilon_x^h(\rho) F_x^{PBE}(\rho, |\nabla\rho|) \rho(\mathbf{r}) d^3r, \quad (28)$$

sendo

$$F_x^{PBE}(\rho, |\nabla\rho|) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{1 + \frac{\mu s^2}{\kappa}} \quad (29)$$

onde $\kappa = 0,804$; $\mu = 0,219503$ e $s = \frac{|\nabla\rho|}{2\rho(3\pi^2\rho)^{1/3}}$. E, E_{XC}^{GGA} , no termo de correlação é expressa por:

$$E_c^{PBE}[\rho] = \int [\varepsilon_c^h(\rho) + H(\rho, |\nabla\rho|)] \rho(\mathbf{r}) d^3r, \quad (30)$$

sendo

$$H[\rho, \tau] = 0,03109 \ln \left\{ 1 + 2,146119456 \tau^2 \left[\frac{1 + A\tau^2}{1 + A\tau^2 + A^2\tau^4} \right] \right\}, \quad (31)$$

aonde τ representa um gradiente de densidade adimensional.

O funcional PBE é conhecido por sua aplicabilidade geral levando a resultados com grande acurácia para muitos sistemas. Em se tratando de sistemas moleculares, além de melhor descrever as energias de ligação; quando comparado com a aproximação LDA, proporciona uma melhor descrição dos parâmetros de rede e as propriedades magnéticas de vários metais⁵¹.

2.2 DINÂMICA MOLECULAR

Fazendo o uso do modelo de esferas rígidas com choques elásticos, Alder e Wainwright^{54,55} introduziram, em 1957, o Método de Dinâmica Molecular (DM). Este método faz uso da simulação computacional para o estudo do comportamento de um sistema de partículas em função do tempo. A evolução do movimento de um sistema de partículas no tempo, ou seja, a trajetória, é obtida 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. A primeira simulação de DM foi feita nos anos 70 onde Rahman e Stillinger⁵⁶ fizeram a simulação de água líquida. A partir desse momento simulações de DM começaram a ser bastante usadas para a descrição de propriedades de sistemas em que os cálculos estáticos de energia são insuficientes. 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 DM.⁵⁷

Nas simulações realizadas utilizando a mecânica Newtoniana clássica, que definem a Dinâmica Molecular Clássica (DMC) 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* (AIMD), também conhecida como Dinâmica Molecular de Primeiros Princípios. Neste tipo de dinâmica os elétrons são tratados como partículas quânticas e os núcleos como partículas clássicas. Dentre os métodos DMAI, destaca-se a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello²⁹ (CPMD).

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. 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. Como o subsistema eletrônico se mantém minimizado durante a propagação iônica, a DMCP possui como vantagem o fato de que não se precisa minimizar a função de onda a cada passo.

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

$$L_{CP} = \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^n \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n M_I \dot{R}_I^2 - E_{KS}(\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}) + \sum_{i,j} \Lambda_{ij} (\langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_j(\mathbf{r}) \rangle - \delta_{ij}). \quad (28)$$

O primeiro termo da Lagrangeana corresponde a energia cinética eletrônica, onde μ 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. Este parâmetro possui dimensão de energia vezes tempo ao quadrado e, também é chamado de parâmetro da adiabaticidade. O segundo termo é a energia cinética nuclear, onde \dot{R}_I é a coordenada para a velocidade do núcleo e M_I é a massa atômica. O terceiro termo representa o funcional da energia de Kohn-Sham que é inserido na Lagrangeana para substituir a energia potencial na formulação clássica convencional para possibilitar um tratamento mais eficaz do comportamento eletrônico. O quarto termo tem por objetivo manter as funções de ondas monoelétrônicas ortonormalizadas durante a propagação iônica. O termo Λ_{ij} representa os multiplicadores de Lagrange os quais fornecem as condições de vínculo para as funções de onda.

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

$$\frac{\partial L_{CP}}{\partial R_\alpha} = \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial L_{CP}}{\partial \dot{R}_\alpha} \right), \quad (29)$$

sendo $\alpha \in \{x, y, z\}$, e

$$\frac{\partial L_{CP}}{\partial \psi_i^*} = \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial L_{CP}}{\partial \dot{\psi}_i^*} \right). \quad (30)$$

Substituindo 28 em 29 e 30 e realizando as devidas operações, obtemos

$$M_I \ddot{R}_I(t) = \frac{\partial E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\partial R_\alpha} \quad (31)$$

sendo $\alpha \in \{x, y, z\}$, e

$$\mu_i \ddot{\psi}_i(\mathbf{r}, t) = \frac{\partial E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\partial \psi_i^*(\mathbf{r}, t)} + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j(\mathbf{r}, t), \quad (32)$$

que são as equações de movimento no formalismo de Car-Parrinello. Os multiplicadores de Lagrange (Λ_{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

$$E_{cons} = \mu \sum_i \langle \dot{\psi}_i(\vec{r}) | \dot{\psi}_i(\vec{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\vec{R}_I\}], \quad (33)$$

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

$$E_{fis} = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}], \quad (34)$$

que corresponde a energia clássica do sistema e é chamada de física uma vez que não inclui a energia cinética eletrônica que é apenas fictícia.

2.2.1 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 $\{\mathbf{R}_I\}_0$ que minimiza o potencial do sistema para $V\{\vec{\mathbf{R}}_I\}_0$. Na DMCP, a 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*, ODIIS e o *Conjugate Gradient*.

Uma vez determinadas as acelerações do sistema ($\ddot{\psi}_i$ e $\ddot{\mathbf{R}}_I$), que são obtidas pelas equações de movimento, 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 com auxílio de algoritmos, nos quais a integração é dividida em passos de integração, ou seja, dividida em pequenos intervalos de

tempo. Os algoritmos mais utilizados para este fim são os de *Verlet*^{68,59} e *Velocity-Verlet*.⁶⁰ A primeira simulação de DMCP, realizada em 1985²⁹ utilizou-se o algoritmo de Verlet. Em 1994 o algoritmo “Velocity-Verlet” foi utilizado para a integração das equações de movimento.⁶¹ A diferença entre esses dois algoritmos é que o *Velocity-Verlet* determina a velocidade nos mesmos instantes em que determina as posições, porém requer uma maior quantidade de operações e maior armazenamento de dados.

O algoritmo de *Verlet* faz uso das posições e acelerações dos átomos no tempo t e as posições do passo anterior, $\vec{R}_I(t - \Delta t)$ e $\psi_i(t - \delta t)$, para determinar as novas posições no tempo $\vec{R}_I(t + \Delta t)$ e $\psi_i(t + \delta t)$ tal como:

$$\vec{R}_I(t + \Delta t) = 2\vec{R}_I(t) - \vec{R}_I(t - \Delta t) + \ddot{\vec{R}}(t)\Delta t^2 \quad (35)$$

e

$$\psi_i(t + \delta t) = 2\psi_i(t) - \psi_i(t - \delta t) + \ddot{\psi}_i(t)\delta t^2. \quad (36)$$

Estas equações são obtidas pela expansão em série de Taylor para frente e para trás respectivamente dadas por:

$$\vec{R}_I(t + \Delta t) = \vec{R}_I(t) + \dot{\vec{R}}_I(t)\Delta t + \frac{1}{2}\ddot{\vec{R}}_I(t)\Delta t^2 + \dots \quad (37)$$

$$\vec{R}_I(t - \Delta t) = \vec{R}_I(t) - \dot{\vec{R}}_I(t)\Delta t + \frac{1}{2}\ddot{\vec{R}}_I(t)\Delta t^2 + \dots \quad (38)$$

Somando estas equações e isolando $\vec{R}_I(t + \Delta t)$ obtém-se a Equação 35. A Equação 36 é obtida de forma análoga. Para a obtenção de uma equação que represente a velocidade dos núcleos, basta subtrair a Equação 37 da 38 e isolar $\dot{\vec{R}}_I(t)$, de forma que:

$$\dot{\vec{R}}_I(t) = \frac{\vec{R}_I(t + \Delta t) - \vec{R}_I(t - \Delta t)}{2\Delta t}. \quad (39)$$

O algoritmo de *Verlet* não trata explicitamente a velocidade e, portanto, a velocidade para os orbitais é obtida de forma indireta, tal como:

$$|\dot{\psi}_i(t)\rangle = \frac{|\psi_i(t + \delta t)\rangle - |\psi_i(t - \delta t)\rangle}{2\delta t}. \quad (40)$$

2.2.2 ADIABATICIDADE DO SISTEMA

A manutenção da adiabaticidade do sistema durante toda a simulação na DMCP é de grande relevância pois valida a aproximação adiabática quântica. É necessário evitar a troca de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico. A separação energética entre esses dois subsistemas faz com que as funções de onda eletrônica se mantenham no estado fundamental ou próximo dele. A escala temporal dos movimentos iônico e eletrônico pode ser bem separada devido a grande diferença de massa entre esses. Assim sendo, os elétrons têm tempo suficiente para se reajustarem e acompanharem o movimento dos núcleos que são relativamente lentos.²⁹

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

$$\omega_{ij} = \left[\frac{2(\epsilon_i - \epsilon_j)}{\mu} \right]^{1/2}, \quad (41)$$

onde ϵ_i e ϵ_j são os autovalores do i-ésimo orbital ocupado e do j-ésimo orbital desocupado respectivamente.⁶² Neste contexto, as frequências mínimas e máximas são representadas por:

$$\omega_e^{min} \propto \left(\frac{\epsilon_{gap}}{\mu} \right)^{1/2} \quad (42)$$

e

$$\omega_e^{max} \propto \left(\frac{\epsilon_{cut}}{\mu} \right)^{1/2}. \quad (43)$$

A intensidade da frequência eletrônica aumenta com o decréscimo do valor da massa fictícia μ ou com acréscimo do valor de ϵ_{gap} que é a energia eletrônica entre o mais baixo orbital molecular não ocupado, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO) e o mais alto orbital molecular ocupado, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO). O termo ϵ_{cut} na Equação 43 corresponde à energia cinética de corte para as funções de onda em termos do conjunto de bases de ondas planas $\{c_j\}$. Por essa equação, percebe-se que, quando maior o valor de ϵ_{cut} maior é a separação entre os orbitais LUMO e HOMO e maior o valor de ω_e^{max} .

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 (μ) é o único parâmetro a nossa disposição para controlar a troca de energia entre esses subsistemas. Quanto menor o valor de μ , maior o distanciamento entre as

frequências. Porém, a diminuição do valor da massa fictícia acarreta a redução do valor do passo de integração (Δt), uma vez que o passo de integração máximo (Δt^{max}) é diretamente proporcional à massa fictícia, ou seja:

$$\Delta t^{max} \propto \left[\frac{\mu}{\epsilon_{cut}} \right]^{1/2}. \quad (44)$$

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.

2.2.3 ONDAS PLANAS

O conjunto de funções de base é uma forma existente para a expansão dos orbitais ou autoestados de Kohn Sham. Dentre as funções de base mais utilizadas se encontram a STO (*Slater Type Orbitals*), a GTO (*Gaussian Type Orbitals*) e a PW (*Plane Waves*). No método de DMCP, primariamente, utilizou-se a função de base do tipo ondas planas (PW) que possui a vantagem de apresentar formulação matemática simples, serem ortonormais e independentes das posições iônicas, ou seja, são deslocalizadas.

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. O uso de transformadas de Fourier permite a transferência de quantidades do espaço real para o recíproco e vice-versa. Faz-se uso do teorema de Bloch⁶³ para a expansão dos orbitais. Neste contexto os orbitais de Kohn-Sham $\psi_i(\vec{r})$ se tornam *funções de Bloch* $\psi_{i,k}(\vec{r})$ onde as funções de onda podem ser expandidas em termos de um conjunto de base de ondas planas discretas:

$$\psi_{i,k}(\vec{r}) = e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}} u_{ik}(\vec{r}), \quad (45)$$

onde \vec{k} é o vetor da rede recíproca da primeira zona de Brillouin, $u_{ik}(\vec{r})$ representa a parte periódica de Bloch que se repete para todas as células unitária e $e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}}$ é o fator exponencial que varia de acordo com a alteração da célula unitária. O termo periódico pode ser escrito da seguinte forma:

$$u_{ik}(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_{\vec{G}} C_{i,k+G} e^{i\vec{G}\cdot\vec{r}}, \quad (46)$$

onde Ω é o volume da cela periódica, \vec{G} é o vetor da rede recíproca e $C_{i,k+G}$ são os coeficientes da expansão de Fourier. Assim, a representação dos autoestados de Kohn-Sham por ondas planas pode ser descrita por:

$$\psi_{i,k}(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_{\vec{G}} C_{i,k+G} e^{i(\vec{G}+\vec{k})\cdot\vec{r}}. \quad (47)$$

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. O número de ondas planas decorre do tamanho do sistema e da energia de corte exigida para uma caracterização suficientemente ajustada da estrutura eletrônica. Em se tratando de custo computacional um conjunto de bases finitas se torna vantajoso, porém pode provocar erro no cálculo da energia total.

Precisa-se de um grande número de ondas planas para expandir os orbitais do caroço (camada mais interna) onde as funções de ondas variam rapidamente. Este fator provoca um aumento relevante no custo computacional. Uma alternativa viável para este problema é o uso de pseudopotenciais para representarem 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.

2.2.4 PSEUDOPOTENCIAIS

O uso de pseudopotenciais possibilita a remoção dos elétrons mais internos dos cálculos, uma vez que esses elétrons não participam de maneira efetiva das ligações químicas por estarem fortemente ligados ao núcleo. Assim sendo os elétrons internos são representados por um pseudopotencial e os elétrons de valência são representados por uma pseudofunção de onda. A diminuição da escala de energia total e do custo computacional devido à diminuição do número de orbitais e do tamanho da base necessários são respostas positivas provindas do uso de pseudopotenciais.

Phillips e Kleinman⁶⁴ foram responsáveis pelo desenvolvimento do primeiro pseudopotencial do tipo “*ab initio*”. Eles se basearam na combinação de pseudofunções de onda de valência com funções de onda do caroço vinculadas a restrições de ortonormalidade. As modificações subsequentes resultaram na subdivisão dos pseudopotenciais em pseudopotenciais de norma conservada e os pseudopotenciais “ultrasoft” (de norma não conservada). Os pseudopotenciais de norma conservada

foram propostos por Hamann, Schlüter e Kleinman⁶⁵ em 1979 e contornam problemas de fluidez e transferibilidade. Na construção dos pseudopotenciais deste tipo 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. Nesta subdivisão sobressaem os pseudopotenciais de Martins-Troullier⁶⁶, Bachelet-Hamann-Schlüter⁶⁷ e Von Barth-Car.⁶⁸ Nos pseudopotenciais de norma não conservada, ou “ultrasoft” proposto em 1990 por David Vanderbilt^{69,70} não há conservação da norma, possibilitando a construção de pseudofunções muito mais suaves e uma menor energia de corte para as ondas planas.

Na versão original do método de Car Parrinello foram usados pseudopotenciais de norma conservada. A implementação dos pseudopotenciais “ultrasoft” de Vanderbilt na estrutura no método de Car Parrinello foi feita por Laasonen e colaboradores.⁷¹

2.3 “GAPS” DE EXCITAÇÕES E FUNCIONAIS HÍBRIDOS COM SEPARAÇÃO DE INTERVALO AJUSTADO

É de grande importância no estudo da espectroscopia os *gaps* de excitações. Quando um elétron é inserido ou ejetado (formando um buraco), todos os elétrons do sistema de estudo respondem a presença desse elétron extra ou do buraco formado dando origem aos quase-elétrons ou quase-buracos. Assim sendo, a integridade da partícula é mantida pela inclusão dos efeitos de relaxação presente no conceito de quase-partícula.⁷² A criação de um estado excitado pela promoção de elétron pode então ser considerada como a simultânea criação de um quase-elétron e um quase-buraco. Sendo as partículas não interagentes, a energia mínima para a excitação é dada pelo *gap* fundamental (diferença entre o potencial de ionização (*IP*) e a afinidade eletrônica (*EA*)). Quando não há negligência em relação a interação entre as partículas do sistema, a energia mínima é dada pelo *gap* óptico (energia de ligação entre o par quase-elétron/quase-buraco).⁷³

Cálculos DFT para a obtenção do *gap* fundamental, através da diferença de energia entre o orbitais moleculares HOMO e LUMO, dá resultados que diferem bastante de resultados experimentais. Em se tratando do *gap* óptico, cálculos TD-DFT⁷⁴ oferece bons resultados, porém, excitações com transferência de carga não são bem descritas através da utilização desses cálculos. Como visto anteriormente, o sistema de Kohn-Sham na Teoria do Funcional da Densidade é fictício e os valores obtidos por esta metodologia podem ser interpretados como mero meio matemático para se obter a correta densidade do estado fundamental. Portanto, percebe-se a necessidade de cálculos que deem melhores resultados no que se diz respeito a obtenção dos *gaps* de excitações.

Sabe-se que o HOMO, na teoria de Kohn-Sham, é obtido de acordo com o teorema de Koopman sendo o oposto da energia de ionização (*IP*):

$$\varepsilon_H = -IP. \quad (48)$$

Infelizmente o LUMO não pode ser identificado como sendo igual ao negativo da afinidade eletrônica (EA). Este fato é ilustrado na Figura 6 que mostra os valores da variação de energia de um sistema com N , $N + 1$ e $N - 1$ elétrons. Os segmentos $[N - 1, N]$ e $[N, N + 1]$ são, por definição, $-IP$ e $-EA$, respectivamente. Logo, a derivação da energia total em relação ao número de partículas é descontínua no ponto N -elétron.

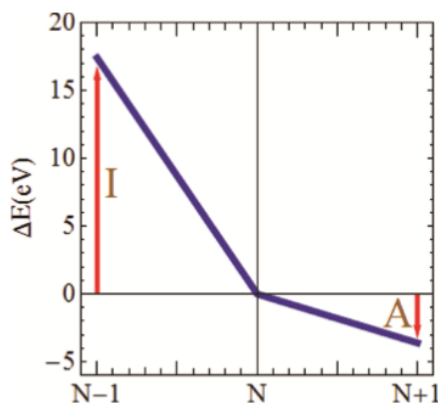


Figura 6– Inclinações dos segmentos $[N - 1, N]$ e $[N, N + 1]$ pela variação de energia. (Modificada)⁷³

Sabendo que, de acordo com as descrições de Kohn-Sham, a contribuição energética do potencial externo e do potencial de Hartree são contínuos em relação à densidade, tal descontinuidade pode surgir ou da energia cinética dos elétrons não-interagentes ou da energia de troca e correlação. A descontinuidade em relação à energia de troca e correlação é conhecida como descontinuidade derivativa (DD).

Uma condição presente no teorema de Kohn-Sham é que cada autovalor ocupado é dado pela derivação da energia em relação à ocupação desse orbital.⁷⁵ Assim sendo, é possível aplicar esta teoria ao HOMO para se obter o valor do IP . Porém, essa teoria não é aplicável para a obtenção da EA através do LUMO pois o orbital está desocupado. Por conseguinte, através da estrutura de Kohn-Sham não é possível obter uma interpretação simultânea da energia do HOMO e da energia do LUMO como níveis de quase-partículas, sendo necessário outras aproximações para melhor definir os *gaps* de excitações.

Seidl et al.⁷⁶ destacaram que, devido à natureza de partículas não interagentes, no esquema original de Kohn-Sham o mapeamento do sistema é descrito por um único determinante de Slater; mesmo assim, baseando no teorema de Hohenberg-Kohn, pode-se obter o mapeamento de qualquer sistema interagente sendo este representado por um único determinante de Slater, porém, não necessariamente este sendo descrito por um único potencial local. Eles provaram que este mapeamento alternativo pode ser alcançado na prática ao se definir um funcional da energia $S[\{\varphi_i\}]$

dos orbitais $\{\varphi_i\}$ incluindo o determinante de Slater do sistema de estudo e expressando a energia total como sendo a soma de $S[\{\varphi_i\}]$, a atração íon-elétron e um termo “restante”, levando ao Kohn-Sham Generalizado (GKS),

$$\left(\hat{O}_s[\{\varphi_i\}] + \vartheta_{ext}(r) + \vartheta_R([n]; r)\right) \varphi_j(r) = \varepsilon_j \varphi_j(r), \quad (49)$$

onde $\hat{O}_s[\{\varphi_i\}]$ é um operador de orbital específico não-local e $\vartheta_R([n]; r)$ é o potencial local “restante”.

Há várias formas de mapeamento GKS, dependendo da escolha de $S[\{\varphi_i\}]$. Se $S[\{\varphi_i\}]$ for a energia cinética do sistema fictício, $\hat{O}_s[\{\varphi_i\}]$ é, então, o primeiro termo e $\vartheta_R([n]; r)$ é a soma dos termos de Hartree e de troca e correlação da equação de Kohn-Sham. Assim sendo, as equações de Kohn-Sham e GKS são idênticas. Se $S[\{\varphi_i\}]$ for a soma da energia cinética com a energia de repulsão-eletrônica, então $\hat{O}_s[\{\varphi_i\}]$ é a soma dos operadores de energia cinética e do operador de Hartree-Fock e $\vartheta_R([n]; r)$ é o potencial de correlação. Este segundo caso nos leva a Equação de Hartree-Fock-Kohn-Sham que é um caso especial de mapeamento GKS que é, em princípio, exata. Na verdade, pouco se sabe a respeito de $\vartheta_R([n]; r)$, porém é verdade que, no mapeamento de Kohn-Sham, o potencial de troca e correlação deve “absorver” qualquer descontinuidade que não reflete no termo de energia cinética; já na equação GKS, um pouco da descontinuidade pode ser “empurrada” para outros termos não-locais, tornando a DD no termo $\vartheta_R([n]; r)$ menor.⁷⁶⁻⁷⁸ Além disso, um ajuste do operador não-local pode diminuir a DD a certo ponto em que a comparação entre a energia do LUMO com a afinidade eletrônica pode não ser mais inconcebível.

Cálculos GKS são muito utilizados para a obtenção de Funcionais Híbridos.⁷⁹ Nesta aproximação, o potencial de troca é descrito por uma fração do operador de troca de Fock não-local e por uma fração complementar do potencial de troca local:

$$\left(-\frac{\nabla^2}{2} + \vartheta_{ext}(r) + \vartheta_H([n]; r) + a\hat{V}_F + (1-a)\vartheta_x^{sl}([n]; r) + \vartheta_c^{sl}([n]; r)\right) \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i(r), \quad (50)$$

aonde \hat{V}_F é o operador potencial padrão não-local de Fock dada por,

$$\hat{V}_F \varphi_i(r) = - \sum_j \varphi_j(r) \int dr' \frac{1}{|r-r'|} \varphi_j^*(r') \varphi_i(r'), \quad (51)$$

a é a fração de troca de Fock utilizada enquanto $\vartheta_x^{sl}([n]; r)$ e $\vartheta_c^{sl}([n]; r)$ são os potenciais de troca e correlação utilizados respectivamente. Os funcionais B3LYP⁸⁰ e M06⁸¹ são exemplos de funcionais híbridos que incluem uma fração fixa do termo de troca de Fock não-local de 20% e 27%, respectivamente. Esses funcionais, pelo fato de incluírem uma fração explícita do termo de troca de

Fock, conseguem descrever muitas propriedades moleculares como a geometria e a frequência vibracional de muitos sistemas.⁸²

Mesmo com a utilização de funcionais híbridos que incluem de 20-30% da troca de Hartree-Fock, os *gaps* de excitações ainda não são tão bem descritos, assim como outras propriedades de vários sistemas. Muito dessa deficiência é descrita como erro de interação de muito elétrons⁸³ (MSIE). O uso de Funcionais Híbridos com Intervalos Separados⁸⁴ (RSH) fornece uma maior flexibilidade na construção do funcional para este fim. Nesta metodologia de cálculo o potencial de repulsão eletrônica é dividido em um termo de longo alcance (LR) e um termo de curto alcance (SR) e é dado por:

$$\frac{1}{r} = \frac{\text{erf}(\omega r)}{r} + \frac{\text{erfc}(\omega r)}{r}, \quad (52)$$

onde ω é o parâmetro de ajuste. Para $\omega = 0$, o termo de longo alcance é 0 e o termo de curto alcance se iguala com o operador de repulsão eletrônica. Situação oposta acontece para $\omega \rightarrow \infty$.

Os componentes LR e SR juntos produzem o potencial de Hartree usual, porém esses termos são tratados de maneiras diferentes na geração do termo de troca; o termo de troca SR é tratado por um potencial local ou uma expressão semi-local e a parte LR é tratado por um termo de troca “explícito” ou “exato”,⁷³ levando à seguinte equação:

$$\left(-\frac{\nabla^2}{2} + \vartheta_{ext}(r) + \vartheta_H([n]; r) + \hat{V}_F^{lr, \omega} + \vartheta_x^{sr, \omega}([n]; r) + \vartheta_c^{sl}([n]; r) \right) \varphi_i(r) = \varepsilon_i \varphi_i(r), \quad (53)$$

onde $\vartheta_x^{sr, \omega}([n]; r)$ é o potencial de troca semi-local SR e $\hat{V}_F^{lr, \omega}$ é o operador de longo alcance que é dado por:

$$\hat{V}_F^{lr, \omega} \varphi_i = - \sum_j \varphi_j(r) \int dr' \frac{\text{erf}(\omega|r-r'|)}{|r-r'|} \varphi_j^*(r') \varphi_i(r'). \quad (54)$$

Mesmo com o uso de Funcionais Híbridos com Intervalos Separados, têm-se argumentado que ω deveria ser um funcional da densidade eletrônica. No entanto, a exata dependência da densidade de ω não é conhecida. O valor de ω pode ser escolhido semiempiricamente, ou seja, juntamente com outros parâmetros de troca e correlação locais. De fato, os funcionais híbridos convencionais obtêm valores ω desta forma.⁸⁵

Outra forma para se alcançar o valor de ω otimizado é considerar que, para cada sistema, este parâmetro pode ser obtido ao se fazer cumprir o teorema de Koopman, ou seja, ω é obtido de tal forma que:

$$-\varepsilon_{HOMO(N)}^{\omega} = IP^{\omega}(N) \equiv \varepsilon_{gs}(N-1; \omega) - \varepsilon_{gs}(N; \omega), \quad (55)$$

aonde $\varepsilon_{HOMO(N)}^{\omega}$ é o HOMO de um sistema com N elétrons para uma escolha específica de ω e $IP^{\omega}(N)$ é a diferença de energia entre as energias no estado fundamental dos sistemas com N e $N-1$ elétrons para o mesmo valor de ω escolhido. Desta forma, ω é obtido através de considerações físicas e não semiempiricamente, ou seja, para cada escolha de ω , pode-se computar ambos os lados da equação 55 e assim sendo buscar um valor o qual ambos os lados desta equação sejam iguais.⁸⁶ Em relação a obtenção da energia do LUMO há um impedimento devido a descontinuidade derivativa, porém, uma solução para esse problema é considerar o potencial de ionização de um sistema com $N+1$ elétrons como sendo igual a afinidade eletrônica de um sistema com N elétrons, ou seja, encontrar o valor de ω tal que:

$$-\varepsilon_{LUMO(N)}^{\omega} = IP^{\omega}(N+1) \equiv \varepsilon_{gs}(N; \omega) - \varepsilon_{gs}(N+1; \omega). \quad (56)$$

As equações 55 e 56 fornecem duas diferentes condições, mas apenas um parâmetro de otimização (ω). Se a descontinuidade derivativa for pequena, espera-se que o valor de ω obtido por ambas as equações seja o mesmo, logo, minimiza-se o erro geral tentando minimizar a função alvo,⁸⁷ $J(\omega)$, dada por:

$$J^2(\omega) = (\varepsilon_{HOMO(N)}^{\omega} + IP^{\omega}(N))^2 + (\varepsilon_{HOMO(N+1)}^{\omega} + IP^{\omega})^2, \quad (57)$$

obtem-se assim *Funcionais Híbridos com Separação de Intervalos Ajustado*. Com a descontinuidade derivativa minimizada em virtude do potencial não-local, pode-se garantir que o *gap* HOMO-LUMO, obtido através de Funcionais Híbridos com Separação de Intervalos Ajustado, pode ser diretamente comparado ao *gap* de quase-partícula.⁷³

Vários trabalhos ressaltam o uso de Funcionais Híbridos com Separação de Intervalos Ajustado para a obtenção de propriedades de sistemas diversos.^{73,82,88-90}

CAPÍTULO 3 METODOLOGIA COMPUTACIONAL

3.1 METODOLOGIA EMPREGADA PARA A REALIZAÇÃO DAS SIMULAÇÕES PARA O NEUROTRANSMISSOR NOREPINEFRINA

3.1.1 OTIMIZAÇÃO DO SISTEMA

Com o intuito de quantificar o efeito do solvente aquoso sobre os parâmetros geométricos da norepinefrina, simulou-se duas trajetórias com a molécula em questão. Na primeira simulação a norepinefrina se encontra no vácuo numa caixa cúbica de 12 Å e, na segunda simulação, a norepinefrina se encontra solvatada por cem moléculas de água numa caixa cúbica de 15 Å. As simulações foram realizadas utilizando o programa Car-Parrinello Molecular Dynamics (CPMD).⁹¹⁻⁹³ A Figura 7 ilustra o conjunto de moléculas utilizadas na segunda simulação de estudo.

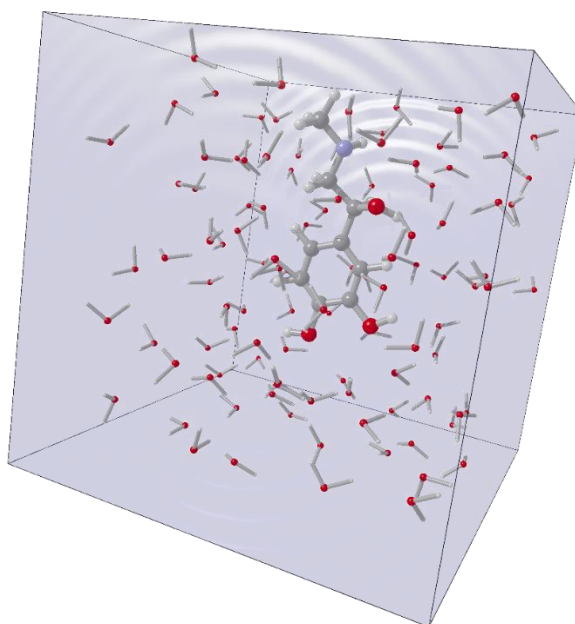


Figura 7- Molécula de norepinefrina solvatada por 100 moléculas de água em uma caixa cúbica de 15 Å.

As minimizações das forças interatômicas dos sistemas estudados foram feitas usando o campo de força AMBER implementado no software HyperChem Release 8.0.⁹⁴ 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.

3.1.2 PARÂMETROS USADOS NAS SIMULAÇÕES

Os sistemas de estudo foram simulados utilizando os parâmetros apropriadamente escolhidos, os quais são mostrados na Tabela 1. 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 uma frequência de 74 THz. A temperatura eletrônica não foi controlada neste trabalho.

Tabela 1 - Parâmetros usados na obtenção das trajetórias.

	μ	E_{cut} (Ry)	E_{cutrho} (Ry)	DT (atu)
Simulações da Norepinefrina	400	25	150	5,0

Devido ao tamanho dos sistemas, optamos por utilizar os pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt⁶⁹ os quais 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 *Velocity Verlet* no programa CPMD. As trajetórias foram visualizadas usando o software *Visual Molecular Dynamics*⁹⁵ e para obtenção das propriedades função de distribuição radial de pares, tempo médio de residência das moléculas de água na primeira camada de solvatação e análise das ligações de hidrogênio fez-se uso do programa *gqtea*, desenvolvido pelo grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA).

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 (μ) 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 μ , 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.

A Figura 8 mostra que se manteve a adiabaticidade dos sistemas de estudo, isto é, as energias cinéticas, eletrônica e iônica, mantiveram-se bem separadas durante todo tempo das simulações.

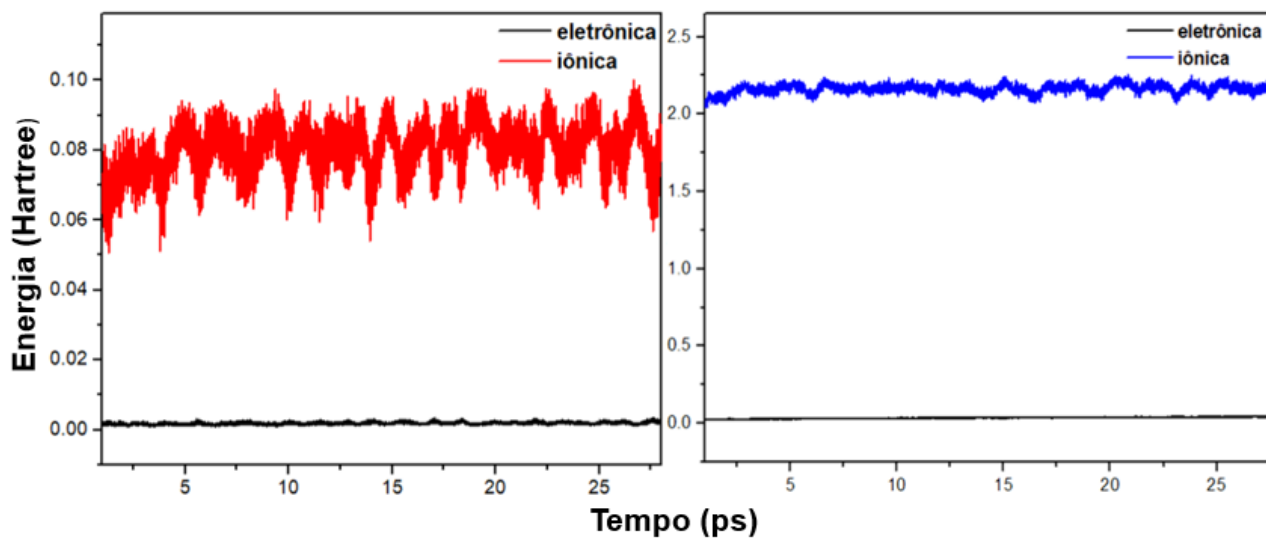


Figura 8- Variações da energia cinética iônica e eletrônica para a simulação da norepinefrina no vácuo (esquerda) e para a norepinefrina solvatada (direita).

Na Figura 9, observa-se, que a temperatura iônica manteve-se oscilando entorno de 300 K em ambas simulações, assim sendo, o termostato de Nosé-Hoover foi eficiente no controle térmico.

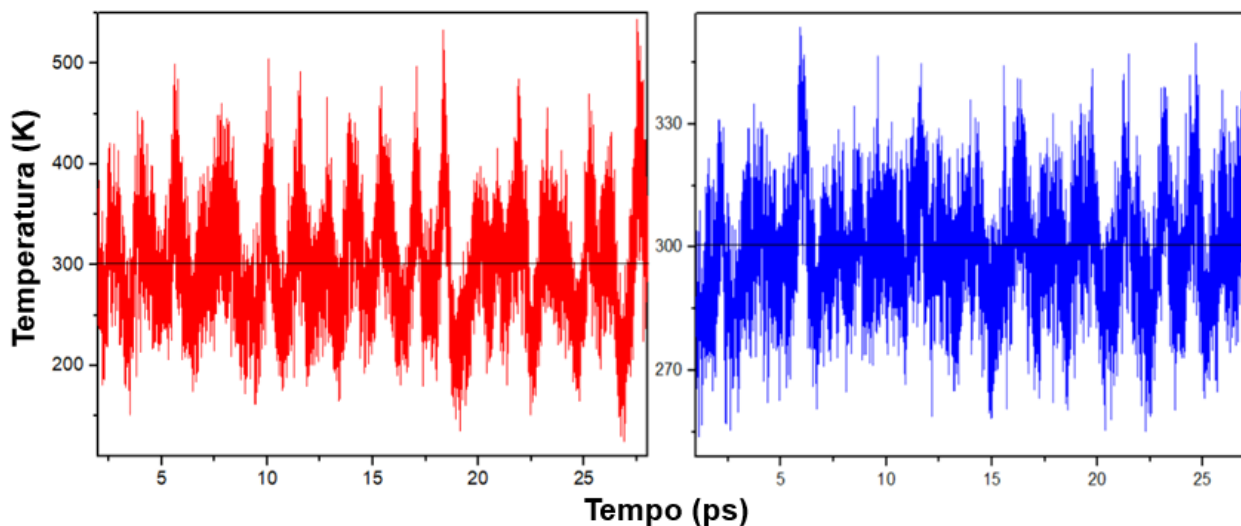


Figura 9- Oscilação da temperatura durante as simulações da norepinefrina no vácuo (esquerda) e solvatada (direita).

3.1.3 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS

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

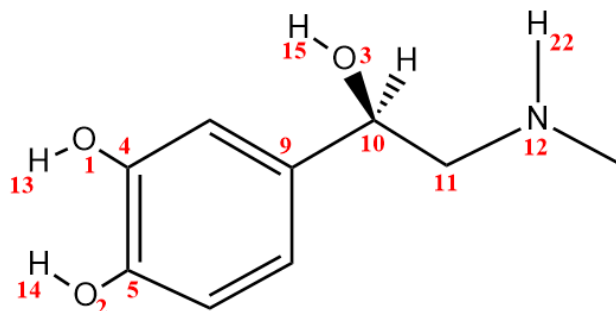


Figura 10- Numeração atômica adotada para os neurotransmissores epinefrina e norepinefrina.

3.2 METODOLOGIA EMPREGADA PARA CÁLCULOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA PARA O NEUROTRANSMISSOR EPINEFRINA

Empregou-se 52 *frames* não-correlacionados igualmente espaçados (*vide infra*) da dinâmica da epinefrina explicitamente solvatada por moléculas de água para determinar o espectro de absorção de UV-vis. Para este propósito, calculou-se o espectro eletrônico da epinefrina a partir de cálculos de TD-DFT usando o funcional híbrido com intervalos separados ajustado LC- ω PBE juntamente com o conjunto de base do tipo Pople 6-31+G(d). As geometrias da solução aquosa de epinefrina foram as dos 52 *frames* não correlacionadas. Otimizou-se sistematicamente o parâmetro de ajuste ω seguindo a sugestão de Livshits e Baer.⁸⁶ Por uma questão de comparação, ajustou-se adicionalmente o funcional LC-DFT tanto para o método isolado (fase gasosa) quanto para o método PCM (solvatação implícita). Este funcional foi então usado para cálculos TD-DFT da epinefrina isolada e solvatada implicitamente empregando o mesmo nível de teoria como no caso da epinefrina explicitamente solvatada. Com relação à otimização do parâmetro de separação dos intervalos, mediu-se e selecionou-se o valor de ω que minimiza a Equação 57 dentro do intervalo de ω ($[bohr]^{-1}$) = 0,01 – 0,6, com incrementos de 0,01 $bohr^{-1}$. Todos os cálculos da estrutura eletrônica foram realizados com o conjunto de programas Gaussian 09.⁹⁶ Os índices de transferência de carga de Le Bahers et al.⁸⁶ foram calculados usando o programa de análise de função de onda Multiwfn.⁹⁷

Para obter a forma final do espectro a partir de simulações CPMD, as energias de transição em cada *frame* não-correlacionado foram coevoluídas com funções gaussianas com largura a meia altura ($\Delta_{1/2} \nu$) de 0,4 eV. O espectro foi então calculado de acordo com⁹⁸

$$\epsilon_s(\nu) \propto \sum_s \frac{2.175 \times 10^8 L \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}}{\Delta_{1/2} \nu} \cdot f \cdot e^{-2.772(\nu - \nu_{i \rightarrow f} / \Delta_{1/2} \nu)^2}, \quad (58)$$

onde f é a força do oscilador adimensional e $\nu - \nu_{i \rightarrow f}$ representa a energia de excitação correspondente ao estado eletrônico de interesse. A ampliação do espectro para os 52 *frames* não-correlacionados foi então convoluída em todas as funções gaussianas em um único espectro.

CAPÍTULO 4. RESULTADO E DISCUSSÕES

4.1 RESULTADO E DISCUSSÕES DA DINÂMICA FEITA PARA O NEUROTRANSMISSOR NOREPINEFRINA

4.1.1 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS

Na Tabela 2 encontra-se os valores dos comprimentos de ligação e das angulações entre os átomos da norepinefrina tanto para a simulação realizada no vácuo quanto para a simulação deste neurotransmissor sendo solvatado por moléculas de água.

Tabela 2 – Comprimento de ligação (Å) e angulações (°) entre os átomos da dinâmica molecular feita para a norepinefrina.

Parâmetro	Nepn protonada	Nepn solvatada	Diferença
O_1---H_{13}	$0,98 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,03$	0,03
O_2---H_{14}	$0,98 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,04$	0,04
O_3---H_{15}	$0,99 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,03$	0,01
$N_{12}---H_{22}$	$1,02 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,03$	0,01
$N_{12}---H_{23}$	$1,03 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,03$	0,00
$N_{12}---C_{11}$	$1,48 \pm 0,04$	$1,48 \pm 0,03$	0,00
$C_{10}---O_3$	$1,44 \pm 0,03$	$1,45 \pm 0,04$	0,01
C_4---O_1	$1,38 \pm 0,03$	$1,38 \pm 0,03$	0,00
C_5---O_2	$1,39 \pm 0,03$	$1,38 \pm 0,03$	0,01
C_9---C_{10}	$1,52 \pm 0,03$	$1,52 \pm 0,03$	0,00
$C_{10}---C_{11}$	$1,55 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,03$	0,01
$C_4---O_1---H_{13}$	$107,93 \pm 3,72$	$110,22 \pm 4,40$	2,29
$C_5---O_2---H_{14}$	$108,70 \pm 4,55$	$110,61 \pm 4,81$	1,91
$C_{10}---O_3---H_{15}$	$104,50 \pm 4,27$	$110,04 \pm 4,50$	5,54
$C_9---C_{10}---C_{11}$	$112,51 \pm 3,94$	$112,28 \pm 3,69$	0,23
$O_3---C_{10}---C_{11}$	$109,27 \pm 3,54$	$111,22 \pm 3,57$	1,95
$C_{10}---C_{11}---N_{12}$	$109,32 \pm 2,16$	$113,97 \pm 3,70$	4,65

Em se tratando dos valores dos comprimentos de ligação não se percebe grandes diferenças, durante a dinâmica, para a norepinefrina no vácuo e solvatada. A maior diferença encontrada para este parâmetro geométrico se dá nas hidroxilas do anel catecólico, sendo a diferença entre os valores médios dos comprimentos entre os átomos O_1---H_{13} e O_2---H_{14} iguais a 0,03 e 0,04, respectivamente. Ao se analisar as angulações, percebe-se que a solvatação já influencia nesse parâmetro quanto se trata das regiões hidrofílicas desta molécula. As maiores alterações se encontram nos ângulos formados pelos átomos $C_{10}---O_3---H_{15}$ e $C_{10}---C_{11}---N_{12}$ com diferenças entre os valores médios de angulação iguais a 5,54 e 4,65, respectivamente. Uma vez no vácuo, sem a influência das moléculas de água, a norepinefrina tende a formar uma ligação intramolecular entre os átomos H_{15} e N_{12} para a formação de um anel de cinco membros formado pelos átomos H_{15} , N_{12} , C_{11} , C_{10} , O_3 . De fato, o valor do comprimento médio da ligação formada pelos átomos H_{15} e N_{12} , durante o período de simulação, é igual a 2,33 com desvio padrão de 0,44 para a norepinefrina no vácuo e igual a 2,99 com desvio padrão de 0,24 para a norepinefrina solvatada por moléculas de água.

A Figura 11 mostra a ocorrência, em porcentagem, dos valores de ângulo diedral formado pelos átomos $C_9---C_{10}---C_{11}---N_{12}$ durante o tempo de simulação, tanto para a norepinefrina no vácuo (vermelho) quanto para a norepinefrina solvatada por moléculas de água (azul). No início da dinâmica da norepinefrina no vácuo esta angulação é de $171,43^\circ$ sendo o valor mínimo igual a $132,32^\circ$ e o valor máximo igual a $215,53^\circ$. Já para a norepinefrina solvatada esta angulação é de $179,13^\circ$ no início da dinâmica com valor mínimo igual a $163,02^\circ$ e valor máximo igual a $205,49^\circ$. Como esperado, a variação da rotação da norepinefrina, levando em conta esses átomos, é menor quando há a solvatação aquosa, uma vez que a interação com as moléculas de água faz com que a norepinefrina fique mais rígida acarretando em um impedimento estérico de rotação maior do que quando esta molécula de encontra no vácuo.

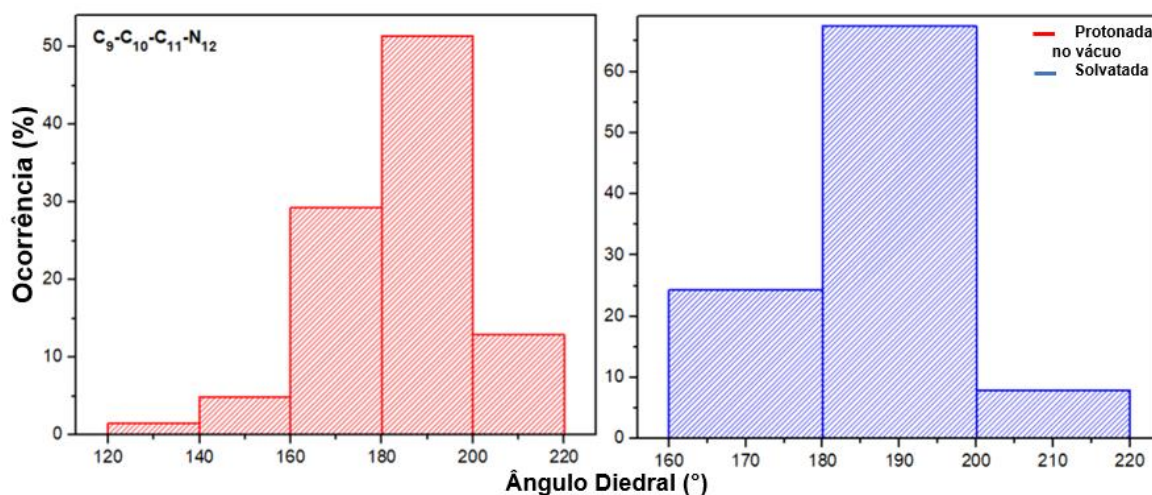


Figura 11- Ocorrência dos valores angulares formado pelos átomos $C_9---C_{10}---C_{11}---N_{12}$ para a norepinefrina protonada no vácuo (vermelho) e para a norepinefrina solvatada (azul).

A Figura 12 mostra a ocorrência (em porcentagem) do ângulo diedro formado pelos átomos $O_3---C_{10}---C_{11}---N_{12}$. No início da dinâmica este valor é igual a $52,78^\circ$ para a norepinefrina protonada no vácuo (vermelho) e igual a $58,98^\circ$ para a norepinefrina solvatada por moléculas de água (azul). Sendo que, para este parâmetro os valores mínimos e máximos são de $18,82^\circ$ e $109,64^\circ$ para a norepinefrina no vácuo e $31,83^\circ$ e $94,41^\circ$ para a norepinefrina em meio aquoso. Mais uma vez, de acordo com os resultados expostos acima, constata-se que a solvatação aquosa suscita em um impedimento estérico maior do que quando no vácuo.

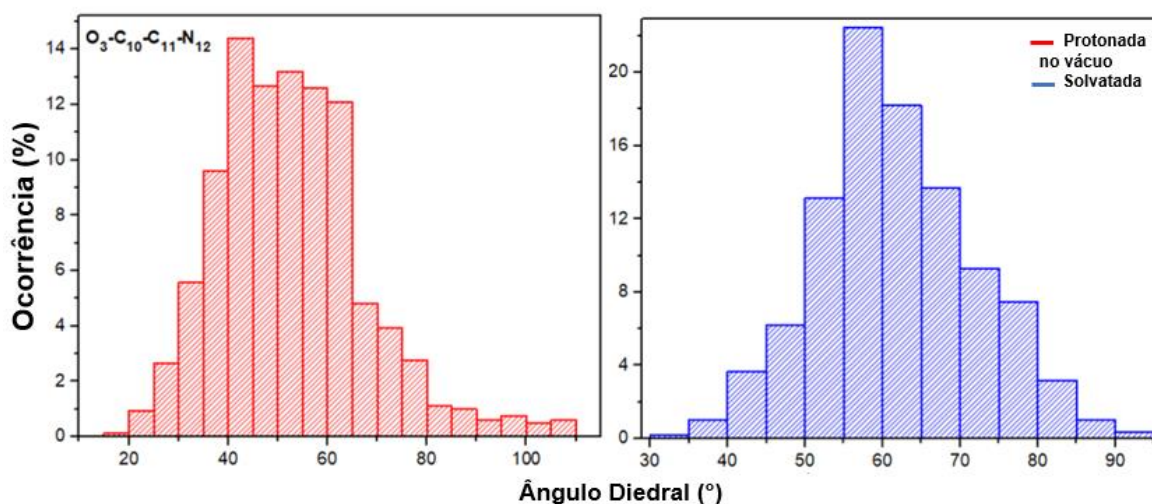


Figura 12 - Ocorrência dos valores angulares formado pelos átomos $O_3---C_{10}---C_{11}---N_{12}$ para a norepinefrina protonada no vácuo (vermelho) e para a norepinefrina solvatada (azul).

Snoeck, et al.⁹⁹, utilizando vários níveis de cálculos, estudou as estruturas conformacionais da norepinefrina no vácuo. Ele chegou ao resultado de que o conformero mais estável é aquele cujo o ângulo diedral formado pelos átomos $C_9---C_{10}---C_{11}---N_{12}$ e $O_3---C_{10}---C_{11}---N_{12}$ se encontram nas posições *anti* e *gauche* respectivamente. Através da análise dos valores iniciais desses ângulos diedrais, para posterior simulação, percebe-se concordância com esses resultados.

4.1.2 DISTRIBUIÇÃO RADIAL DE PARES

Através da Função de Distribuição Radial de Pares (FDRP), $g_{ij}(r)$, é possível obter informações do sistema como a existência ou não de interações moleculares. A FDRP descreve a probabilidade de se localizar uma partícula j a certa distância radial r de outra partícula i no sistema.¹⁰⁰ Desta forma, $g_{N-H_2O}(r)$ corresponde a função de distribuição das moléculas de água nas camadas de solvatação centrada no nitrogênio do neurotransmissor de estudo.

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

$$g_{ij} = \frac{N_{ij}(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_j}, \quad (60)$$

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 ρ_j a densidade numérica média de j na caixa de simulação.

Segue-se nos próximos parágrafos, a análise das distribuições radiais das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas nos átomos N₁₂, O₁, H₁₃, O₂, H₁₄, O₃ e H₁₅. Como o objetivo é determinar a existência de ligações de hidrogênio provindas da solvatação da norepinefrina, a escolha desses átomos é essencial uma vez que compõem as regiões hidrofílicas desse neurotransmissor. Nas figuras desta sessão aparecerá muito os termos O_w e H_w que representam, respectivamente, os átomos de oxigênio e de hidrogênio provenientes das moléculas de água.

A Figura 13 mostra a FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N₁₂. De preto está representado a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação do N₁₂, e de vermelho a FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água nas camadas de solvatação do átomo de estudo.

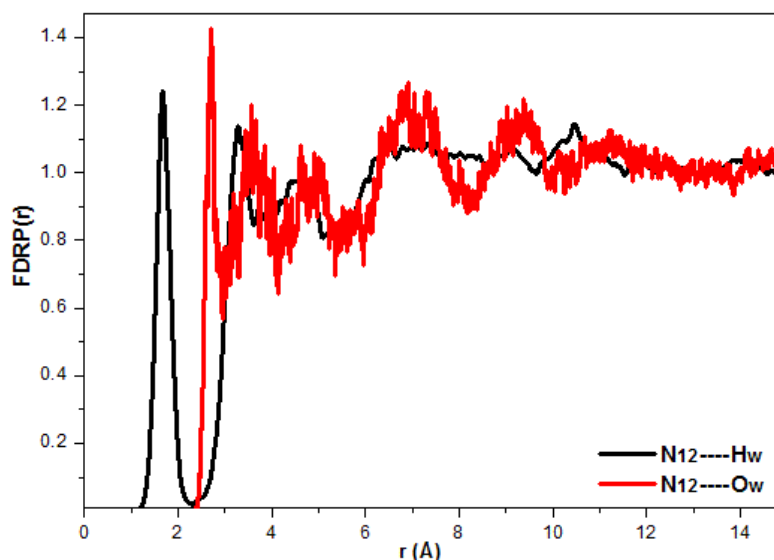


Figura 13 - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N₁₂ da norepinefrina.

Ao analisar a Figura 13, percebe-se a tendência da formação da ligação de hidrogênio, uma vez que os átomos de hidrogênio das moléculas de água estão voltados para o átomo de nitrogênio da molécula de norepinefrina. A primeira esfera de hidratação apresenta um pico bem definido a 1,65 Å

situado entre 1,16 – 2,35 Å. As primeiras esferas de solvatação são bem definidas, espera-se que as subsequentes camadas se tornem mais difusas com um tempo maior de simulação.

A Figura 14 representa as FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas nos átomos O₃ e H₁₅ respectivamente. Em preto está representado a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação e de vermelho a FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água nas camadas de solvatação dos átomos de estudo.

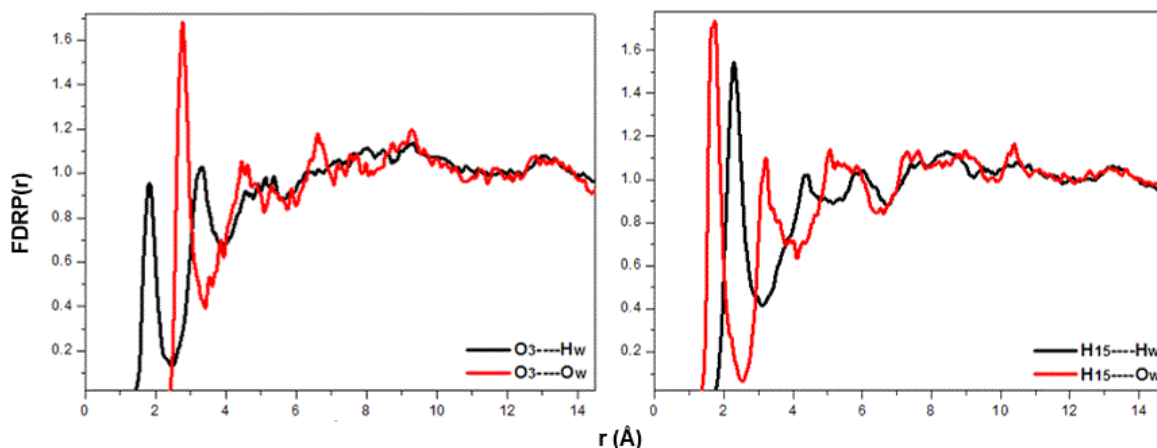


Figura 14- FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O₃ (esquerda) e no átomo H₁₅ (direita) da norepinefrina.

Verifica-se, ao analisar a Figura 14, que os átomos de hidrogênio das moléculas de água estão voltados para o átomo O₃ da molécula de norepinefrina. A primeira esfera de hidratação apresenta um pico bem definido em 1,80 Å, situado entre 1,48 – 2,46 Å, sugerindo a formação de ligação de hidrogênio. Observa-se também, ao analisar a Figura 11, o posicionamento dos átomos de oxigênio das moléculas de água orientados para o átomo H₁₅ da molécula de norepinefrina, levando mais uma vez à indicação da formação de ligação de hidrogênio. A primeira esfera de hidratação, neste caso, se localiza entre 1,41 – 2,36, apresentando um pico bem definido a 1,58 Å.

Dando continuidade às análises das FDRP, a Figura 15 destaca as FDRP dos átomos que compõem as hidroxilas ligadas ao anel aromático da norepinefrina (O₁, O₂, H₁₃ e H₁₄). Aqui se manteve o sistema de cores nas representações anteriores, ou seja, em preto está representada a FDRP dos átomos de hidrogênio das moléculas de água nas camadas de solvatação e em vermelho a FDRP dos átomos de oxigênio das moléculas de água nas camadas de solvatação dos átomos de estudo.

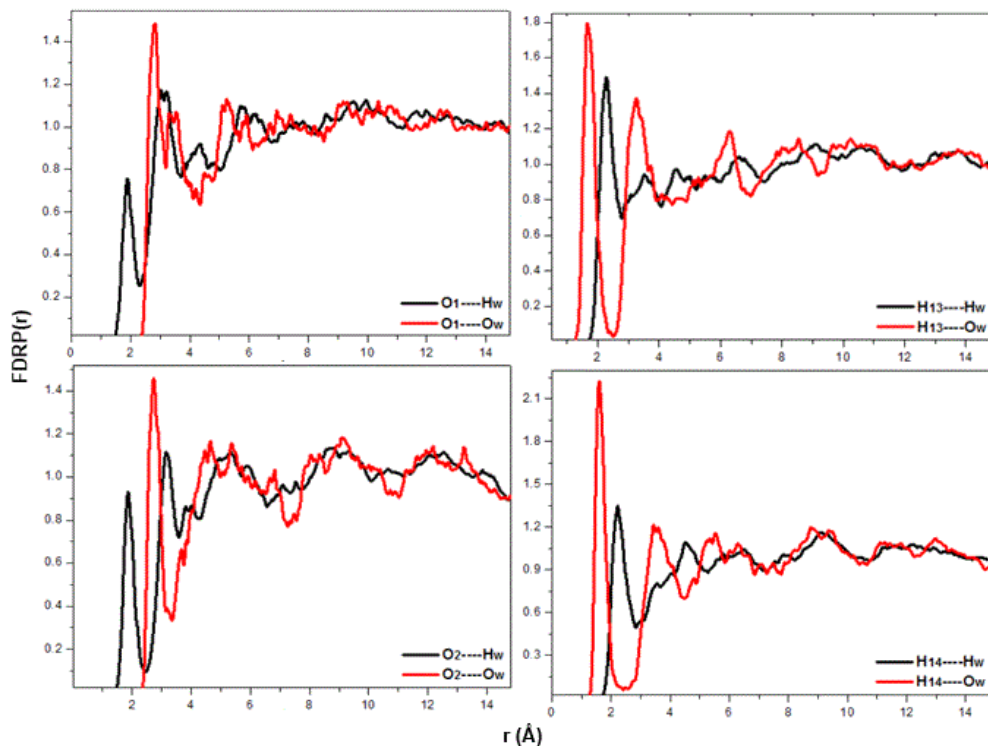


Figura 15 - FDRP dos hidrogênios (em preto) e dos oxigênios (em vermelho) das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O₁ (esquerda-superior), H₁₃ (direita-superior), O₂ (esquerda-inferior) e no átomo H₁₄ (direita-inferior) da norepinefrina.

Ao analisar a Figura 15, percebe-se que os átomos de oxigênio das moléculas de água estão voltados para os átomos H₁₃ e H₁₄ da molécula de norepinefrina sugerindo a formação de ligação de hidrogênio nesses dois sítios. O fato de que os átomos de hidrogênio das moléculas de água estão voltados para os átomos O₁ e O₂ da norepinefrina também indicam a formação de ligações de hidrogênio nesses sítios. A primeira esfera de hidratação centrada no O₁ apresenta um pico bem definido em 1,87 Å, situado entre 1,50 – 2,28 Å. Em se tratando da primeira esfera de hidratação centrado no átomo O₂, esta apresenta um pico bem definido também em 1,87 Å, mas este pico se situa entre 1,52 e 2,46 Å. Ao avaliar as primeiras esferas de solvatação centradas nos átomos H₁₃ e H₁₄ certifica-se que apresentam um pico bem definido a 1,79 Å, situado entre 1,28 – 2,49 Å e um pico bem definido em 1,58 Å situado entre 1,25 – 2,36 Å.

4.1.3 TEMPO DE RESIDÊNCIA MÉDIO

Uma forma de se determinar o tempo no qual as moléculas de água se associam ao soluto por meio de ligações de hidrogênio se dá pelo método direto da análise do Tempo de Residência Médio (TMR), denotado aqui pela letra τ . Esse é o termo que especifica o 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.

O tempo de 0,5 ps corresponde ao tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio, logo, esse valor foi adotado para indicar a ocorrência ou não desse evento no presente trabalho. É válido lembrar que, até o momento, o tempo máximo de dinâmica analisada foi de 18,068 ps. O tempo médio de residência, a frequência de troca entre as moléculas de água na primeira camada de hidratação para os sítios N₁₂, O₃, H₁₅, O₁, H₁₃, O₂ e H₁₄ da norepinefrina e o número de coordenação para esta camada são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 Tempo médio de residência e número de coordenação para os sítios N₁₂, O₃, H₁₅, O₁, H₁₃, O₂ e H₁₄ da primeira camada de hidratação da norepinefrina.

Sítio da epinefrina	τ (ps)	Frequência de troca (trocas/ps)	Nº de coordenação (moléculas)
N ₁₂	5,52	0,55	1,01
O ₃	0,29	4,09	1,22
H ₁₅	1,05	2,37	1,02
O ₁	0,06	7,97	1,16
H ₁₃	2,59	7,75	1,11
O ₂	0,05	14,88	0,83
H ₁₄	1,64	0,72	0,89

Ao analisar a Figura 16 certifica-se que, em média, a primeira camada de hidratação do sítio N₁₂ apresenta 1,01 moléculas de água. Esta camada, em alguns momentos, chegou a possuir duas moléculas de água e, a ausência destas é verificada apenas no início da dinâmica.

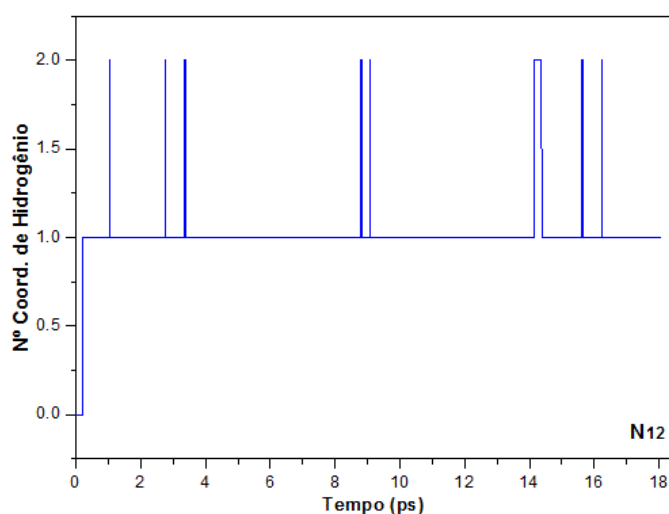


Figura 16 - Número de coordenação de hidrogênio entre N₁₂ da norepinefrina e H_w na primeira esfera de solvatação.

O átomo H₁₂₉ de uma das moléculas de água que solvata a norepinefrina permaneceu na primeira camada do sítio do N₁₂ um tempo de 16,01 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 5,52 ps, bem superior ao valor tomado como referência para o tempo médio das ligações de hidrogênio. Já o átomo H₁₉₇ de uma outra molécula de água permaneceu na primeira camada por um tempo total de 2,09 ps; porém, entrando e saindo desta camada quatro vezes, contabilizando assim, um valor de TMR igual a 0,52 ps que também indica a formação de ligação de hidrogênio entre o nitrogênio da norepinefrina e este átomo de hidrogênio.

A Figura 17 mostra o número de coordenação de hidrogênio da primeira camada de solvatação dos sítios O₃ e H₁₅. Para o sítio O₃, observa-se que esse sítio chega a ter até três moléculas de água, tendo em média 1,22 moléculas de água. O átomo H₁₆₅ de uma das moléculas de água que solvata norepinefrina permaneceu na primeira camada do sítio do O₃ um tempo de 6,69 ps, porém seu número de troca é igual a quatro, totalizando assim um tempo médio de residência igual a 1,67 ps. Já o átomo H₁₂₄ permaneceu dentro deste sítio por 6,33 ps, mas neste caso o número de troca foi maior, sendo que este átomo entrou e saiu desta camada seis vezes, totalizando assim um tempo médio igual a 0,55 ps. Apesar desses dados, o valor de TMR para este átomo está abaixo de 0,5 ps. Este resultado pode ser explicado por uma possível ligação intramolecular na norepinefrina sob influência do solvente formando um anel de cinco membros entre os átomos C₁₀, C₁₁, O₃, H₁₅ e N₁₂ o que faz com que esse átomo fique menos disponível para interações com as moléculas de água que se aproximam. Vale ressaltar que na dinâmica de solvatação da epinefrina, o valor de TMR para este átomo foi de 0,5 ps indicando a presença de ligação de hidrogênio. Pode-se dizer, então, que a presença do grupo metila na epinefrina faz com que a hidroxila formada pelos átomos O₃ e H₁₅ não se orientem em direção ao N₁₃, logo a possível ligação intramolecular na norepinefrina sob influência do solvente não é verificada na epinefrina. Este fator será melhor explicado após a análise das cargas NBO desta molécula sob influência do solvente.

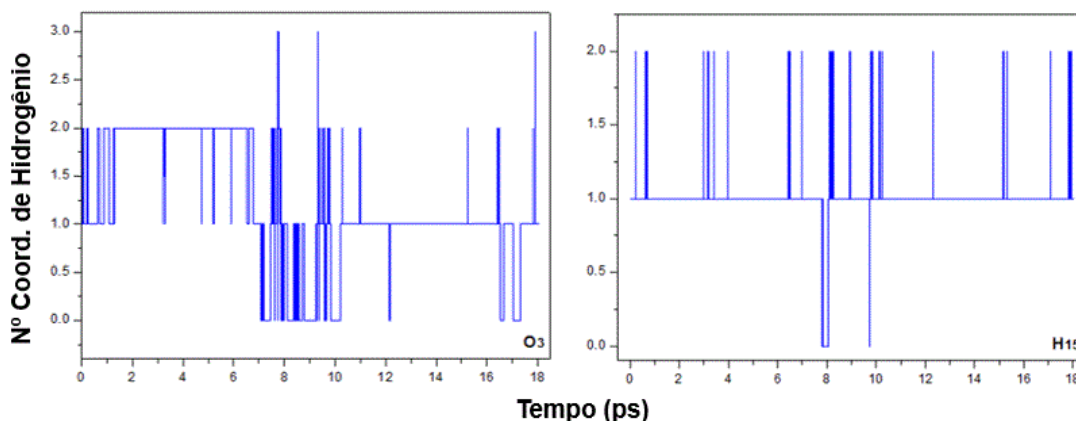


Figura 17 - Número de coordenação de hidrogênio para os sítios O₃ (esquerda) e H₁₅ (direita) da norepinefrina na primeira esfera de solvatação.

Ao analisar o número de coordenação de hidrogênio para o sítio do H₁₅ da molécula de norepinefrina solvatada, nota-se que essa esfera apresenta, em média, 1,02 moléculas de água e que, apenas em poucos momentos, próximo de 8 e 10 ps, essa esfera permaneceu sem moléculas de água. O TMR para este átomo é de 1,05 ps. O átomo O₂₇ de uma molécula de água permaneceu neste sítio 6,367 ps e, uma vez dentro deste sítio, não mais saiu. Já o átomo O₁₆ de uma outra molécula de água permaneceu por mais tempo (9,061ps), porém entrou e saiu deste sítio oito vezes contabilizando um TMR de 1,132 ps.

A Figura 18 representa o número de coordenação nos sítios dos átomos O₁, O₂, H₁₃ e H₁₄ da norepinefrina. O Tempo Médio de Residência das moléculas de água nos sítios dos átomos O₁ e O₂ foram, respectivamente, 0,06 ps e 0,05 ps; enquanto que a TMR para os sítios H₁₃ e H₁₄ foram, respectivamente, 2,56 ps e 1,64 ps. Com esses valores, nota-se que as moléculas de água se aproximam mais dos hidrogênios que dos oxigênios nas hidroxilas do grupo catecólico da norepinefrina. Diferente da epinefrina, a norepinefrina não tem a metila ligada ao nitrogênio. A presença do grupo -CH₃, levemente retirador de elétrons, proporciona uma redistribuição de carga na região vicinal ao anel catecólico reduzindo assim seu momento de dipolo e os hidrogênios em questão são mais ácidos, favorecendo assim a formação de ligação de hidrogênio com as moléculas de água.

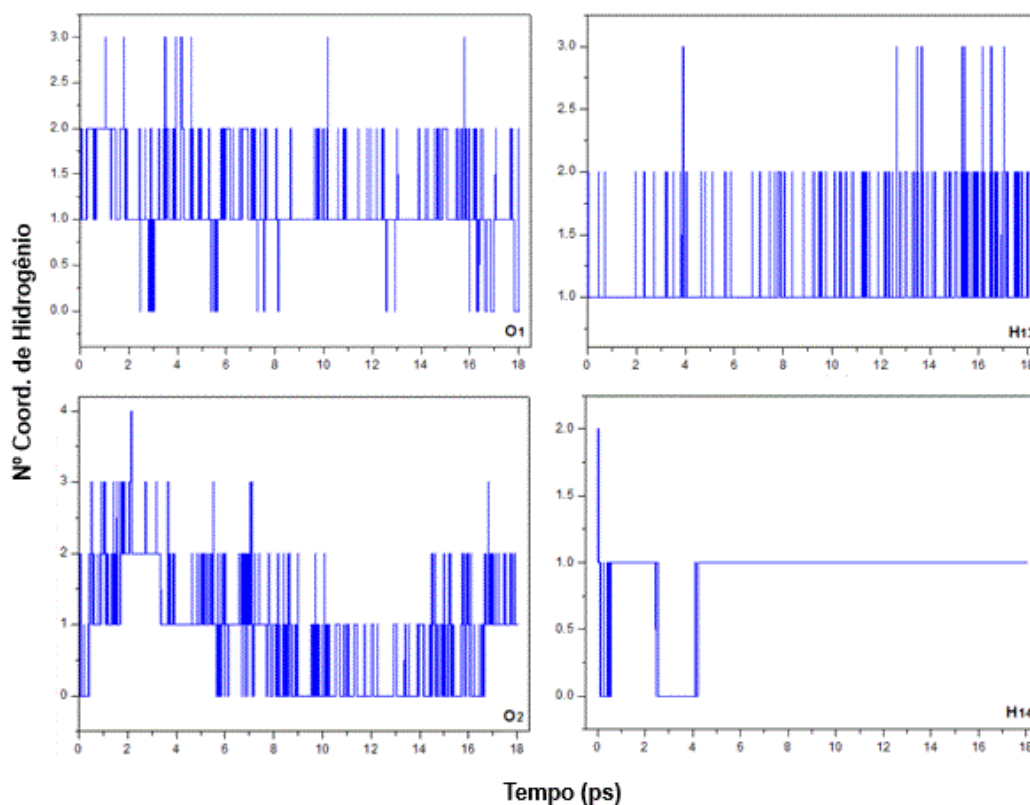


Figura 18 Número de coordenação de hidrogênio para os sítios O₁ (esquerda-superior), H₁₃ (direita-superior), O₂ (esquerda-inferior) e H₁₄ (direita-inferior) da norepinefrina na primeira esfera de solvatação.

Observa-se, nesta figura, que a primeira camada do sítio do O₁, em certos momentos da simulação, chegou a ter até três moléculas de água, porém, em muitos momentos da dinâmica este sítio se encontrou sem moléculas de água. Nesta figura nota-se também que em vários momentos a camada de solvatação do sítio do átomo O₂ permanece sem moléculas de água e que esse sítio chega a ter até 4 moléculas de água. A alta ocorrência de momentos em que ambas camadas permanecem sem moléculas de água explica o baixo valor de TMR de moléculas de água nesses sítios. Ao se observar o número de coordenação de hidrogênio para os átomos H₁₃ e H₁₄ percebe-se, que o sítio do primeiro átomo citado não fica sem moléculas de água durante todo o tempo de simulação analisado enquanto que o sítio do segundo encontra-se em poucos momentos da dinâmica ausente da presença de moléculas de água. Esses sítios chegam a ter até três e duas moléculas de água respectivamente.

O átomo O₃₄ de uma molécula de água permanece todo o tempo de simulação no sítio do átomo H₁₃ elevando assim o valor do TMR deste sítio. Já o átomo O₃₅ de uma outra molécula de água permanece 13, 886 ps no sítio do átomo H₁₄ na norepinefrina, porém saindo e entrando três vezes e contabilizando um tempo médio de 4,628 ps. Esses dados apontam que o átomo H₁₃ é mais ácido que o H₁₄ uma vez que ele tem maior facilidade de formar ligação de hidrogênio com outras moléculas de água.

4.1.4 PARÂMETROS GEOMÉTRICOS DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO

A ligação de hidrogênio, descoberta a mais de 100 anos atrás, é uma das interações intermoleculares mais importantes em sistemas químicos e biológicos por exercer grande influência na estrutura e reatividade desses sistemas.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ A ligação de hidrogênio, segundo a IUPAC¹⁰⁵, é um forma que um átomo de hidrogênio ligado a um segundo átomo relativamente eletronegativo se associa a um átomo eletronegativo, sendo assim melhor descrita como uma interação eletrostática. A interação é intensificada pelo tamanho do átomo de hidrogênio que, por ser pequeno, permite a proximidade entre os dipolos ou cargas dos átomos interagentes. A ligação de hidrogênio é um fenômeno muito 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.

Jeffrey¹⁰⁶ estabeleceu uma série de características para classificar a intensidade das ligações de hidrogênio; dentre estas, classificou as ligações 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. Assim sendo, nos próximos parágrafos segue-se a análise de comprimento de ligação e angulação com que as moléculas de água se aproximam dos sítios hidrofílicos da norepinefrina.

Os sítios foram analisados com o átomo de hidrogênio ou o átomo de oxigênio da molécula de água que frequentou a primeira camada de solvatação destes sítios por mais tempo. Os valores de distância e angulação dos sítios N₁₂, O₃ e H₁₅ estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Valores médios da distância entre os átomos N₁₂, O₃ e H₁₅ e os átomos das moléculas de água e as angulações com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus(°).

Parâmetro Geométrico	Valores Calculados
N ₁₂ ...H ₁₂₉	1,73 ± 0,18
N ₁₂ ...H ₁₂₉ -O ₆	163,06 ± 9,43
O ₃ ...H ₁₆₅	1,93 ± 0,29
O ₃ ...H ₁₆₅ -O ₂₄	159,76 ± 18,67
H ₁₅ ...O ₂₇	1,76 ± 0,18
H ₁₅ ...O ₂₇ -H ₁₇₁	122,03 ± 12,34

A Figura 19 mostra a função de distribuição da distância das ligações formadas entre os átomos N₁₂ e H₁₂₉ (em azul), entre os átomos O₃ e H₁₆₅ (em verde) e entre os átomos H₁₅ e O₂₇ (em vermelho). Percebe-se que o comprimento de ligação médio dessas ligações estão entre 1,5 e 2,2 Å, sendo consideradas, pela análise deste parâmetro, ligações de hidrogênio moderadas.

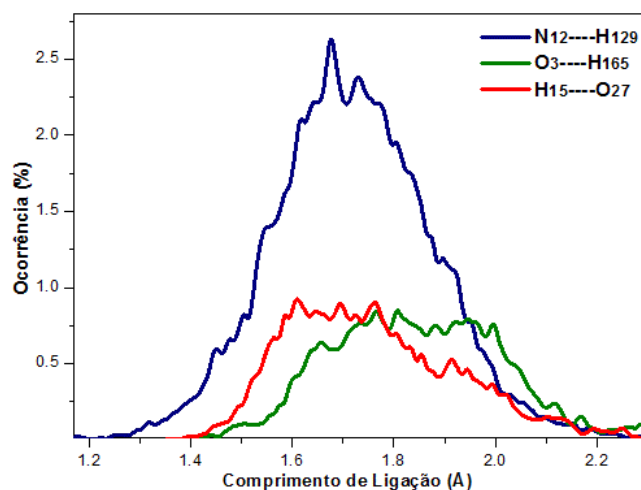


Figura 19 - Função de distribuição da distância entre os átomos N₁₂ e H₁₂₉ (azul), entre os átomos O₃ e H₁₆₅ (verde) e entre os átomos H₁₅ e O₂₇ (vermelho).

Na Figura 20 encontra-se a função de distribuição das angulações formadas entre os átomos N₁₂, H₁₂₉ e O₆ (em azul), entre os átomos O₃, H₁₆₅ e O₂₄ (em verde) e entre os átomos H₁₅, O₂₇ e H₁₇₁ (em vermelho). Percebe-se que as angulações que envolvem os átomos N₁₂ e O₃ da norepinefrina a

estão entre 130 e 170°, sendo consideradas, pela análise deste parâmetro, ligações de hidrogênio moderadas. Ao analisar a angulação que envolve o átomo H₁₅ da molécula de norepinefrina, nota-se que essa se encontra entre 90 e 130°, sendo considerada, por esse parâmetro como uma ligação de hidrogênio fraca.

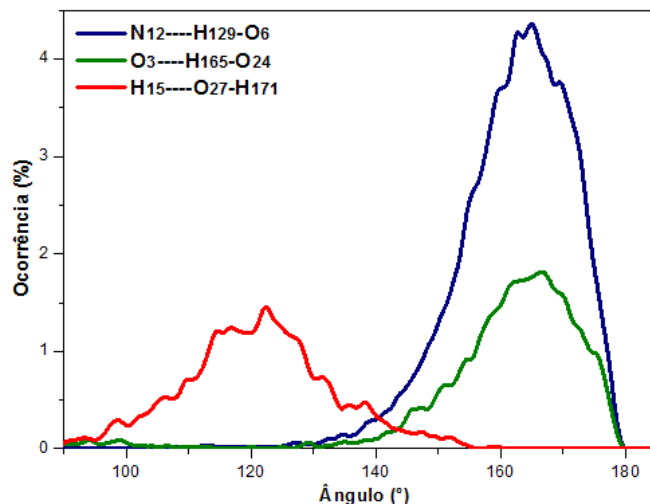


Figura 20 - Função de distribuição das angulações formadas entre os átomos O₃---H₁₂₉-O₆, entre os átomos O₃---H₁₆₅-O₂₄ e entre os átomos H₁₅---O₂₇-H₁₇₁.

Ao analisar os valores de TMR e comprimento de ligação que envolvem o álcool secundário da norepinefrina e as moléculas de água, foi verificado que as ligações de hidrogênio são melhor estabelecidas no sítio do átomo H₁₅ do que no O₃. Porém ao analisar a angulação, os resultados mostram uma melhor aproximação das moléculas de água no sítio do átomo O₃ do que no sítio H₁₅. Este resultado pode ser explicado por efeitos estéricos causados sobre as zonas de solvatação da norepinefrina que fazem com que as moléculas de água se aproximem com uma angulação considerada desfavorável, quando comparada com ângulos observados em ligações de hidrogênio convencionais. Assim sendo, pode-se considerar que a análise da angulação sob um sistema solvatado não é um bom indicativo para se determinar a ocorrência ou não de ligações de hidrogênio.

Seguindo o mesmo critério, os sítios O₁, O₂, H₁₃ e H₁₄ foram analisados com os átomos de hidrogênio ou oxigênio das moléculas de água que estiveram presentes na primeira camada de solvatação destes sítios por mais tempo. Os valores de distância e angulação para esses sítios e as moléculas de água estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Valores médios da distância e angulação entre os sítios do O₁, O₂, H₁₃ e H₁₄ da norepinefrina e os hidrogênios ou oxigênios das moléculas de água com seus respectivos desvios padrão. Os valores das distâncias estão em angstroms (Å) e os ângulos em graus (°)

Parâmetro Geométrico	Valores Calculados
O ₁ ...H ₁₈₀	2,11 ± 0,31
O ₁ ...H ₁₈₀ -O ₃₂	144,45 ± 18,37
O ₂ ...H ₁₄₃	2,06 ± 0,27
O ₂ ...H ₁₄₃ -O ₅₃	149,72 ± 16,17
H ₁₃ ...O ₃₄	1,80 ± 0,21
H ₁₃ ...O ₃₄ -H ₁₈₅	117,36 ± 20,93
H ₁₄ ...O ₃₅	1,68 ± 0,19
H ₁₄ ...O ₃₅ -H ₁₈₇	110,50 ± 11,81

Verifica-se que os valores das distâncias e os ângulos formados entre os sítios citados na Tabela 5 e os hidrogênios ou oxigênios das moléculas de água estão dentro dos parâmetros que levam a formação de ligação de hidrogênio. Na Figura 21 são mostradas as funções de distribuição das distâncias formadas entre os átomos O₁, O₂, H₁₃ e H₁₄ e os átomos das moléculas de água que mais permaneceram nesses sítios.

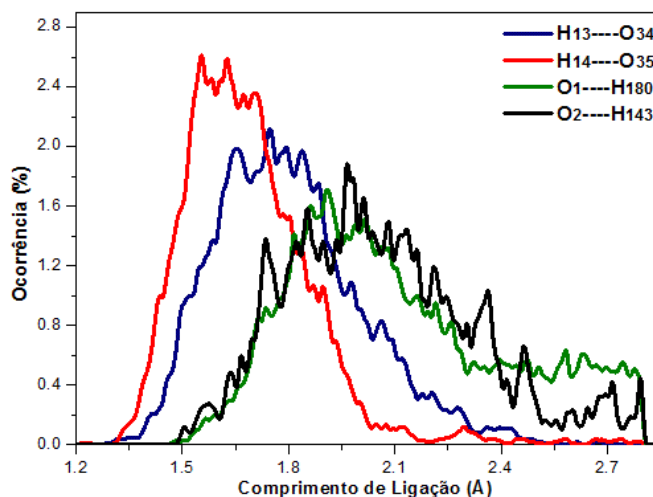


Figura 21- Função de distribuição das distâncias entre os átomos H₁₃ e O₃₄ (azul), entre os átomos H₁₄ e O₃₅ (vermelho), entre os átomos O₁ e H₁₈₀ (verde) e entre os átomos O₂ e H₁₄₃ (preto).

Segundo a classificação feita por Jeffrey, todas as ligações citadas são consideradas ligações de hidrogênio moderadas. Percebe-se que os átomos O₃₄ e O₃₅ de moléculas de água distintas estão

mais próximos dos átomos H₁₃ e H₁₄ da molécula de norepinefrina do que os átomos H₁₈₀ e H₁₄₃ dos átomos O₁ e O₂ da norepinefrina. Este fator, junto com os resultados de TMR para esses sítios, indicam que as moléculas de água se aproximam mais dos átomos de hidrogênio do que dos átomos de oxigênio das hidroxilas do grupo catecólico da norepinefrina.

Na Figura 22 encontra-se a função de distribuição das angulações formadas entre os átomos H₁₃, O₃₄ e H₁₈₅ (em azul), entre os átomos H₁₄, O₃₅ e H₁₈₇ (em vermelho), entre os átomos O₁, H₁₈₀ e O₃₂ (em verde) e entre os átomos O₂, H₁₄₃ e O₅₃ (em preto).

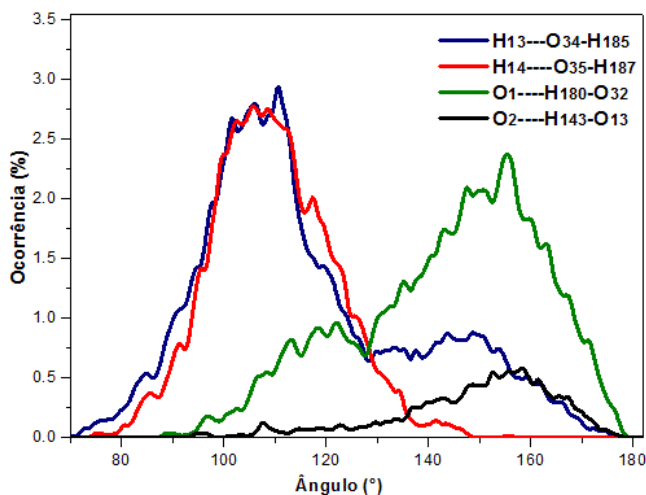


Figura 22 - Função de distribuição da angulação entre os átomos O₁ (azul), O₂ (vermelho), H₁₃ (verde) e H₁₄ (preto) da norepinefrina e as moléculas de água que os cercam.

As angulações que envolvem os átomos O₁ e O₂ da norepinefrina estão entre 130 e 170°, sendo consideradas, pela análise deste parâmetro, ligações de hidrogênio moderadas. Já as angulações que envolvem os átomos H₁₃ e H₁₄ da norepinefrina, se encontram entre 90 e 130°, sendo consideradas, por esse parâmetro como ligações de hidrogênio fracas. Aqui, como no caso da angulação que envolve o H₁₅, percebe-se que o parâmetro angulação, como exposto, não é um bom parâmetro na análise de ligações de hidrogênio para este sistema.

4.2 RESULTADO E DISCUSSÕES DA FOTOFÍSICA FEITA PARA O NEUROTRANSMISSOR EPINEFRINA

4.2.1 FUNÇÃO DE AUTOCORRELAÇÃO DA VELOCIDADE

A Função de Autocorrelação da Velocidade¹⁰⁷, do inglês *Velocity Autocorrelation Function* (VAF) expressa a dependência da função de correlação com a velocidade e fornece informações importantes sobre o processo dinâmico que ocorre em sistemas moleculares. A VAF é definida como:

$$VACF(t) = \langle v(t_0 + \delta t) \cdot v(t_0) \rangle / \langle |v(t_0)|^2 \rangle, \quad (61)$$

onde $v(t_0 + \delta t)$ é a velocidade de um soluto no tempo $(t_0 + \delta t)$. Na dinâmica de solvatação aquosa da epinefrina há interação entre os átomos do sistema, portanto, espera-se que haja mudanças na magnitude e na direção das velocidades dos átomos, ou seja, esperamos que o produto escalar entre $v(t_0)$ e $v(t_0 + \delta t)$ diminua à medida que a velocidade mude¹⁰⁸. Em outras palavras, podemos dizer que os átomos esquecem suas velocidades iniciais. A figura 23 representa a análise do VAF para a dinâmica estudada, onde vinte repetições foram analisadas em um intervalo de 500 *frames*.

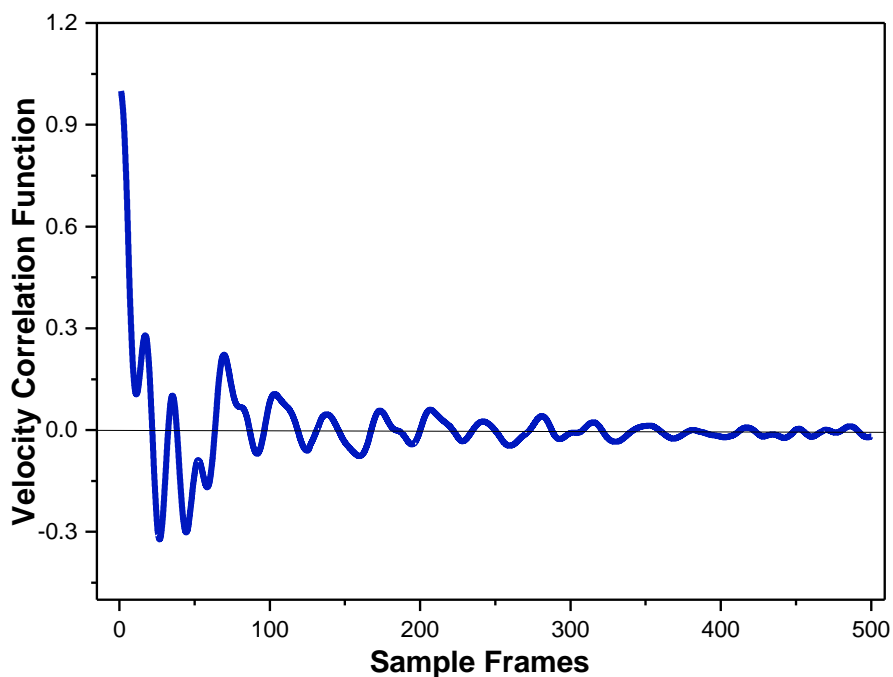


Figura 23- VAF para a dinâmica da solvatação aquosa da epinefrina.

Notavelmente, da Figura 23, a correlação de velocidade é perdida aproximadamente no *frame* 200. Portanto, para evitar a polarização no cálculo das energias de excitação para a obtenção do UV-vis da epinefrina solvatada em água, selecionou-se 52 *frames* igualmente espaçados a partir do *frame* de número 1000 até o *frame* de número 52000. Ao fazer isso, garante-se que esses *frames* não estão correlacionados e, considerando a média desses 52 *frames* não correlacionados, a confiabilidade da simulação do espectro de UV-vis é atingida.

4.2.2 AJUSTE DO PARÂMETRO w

Realizou-se o ajuste do funcional LC- ω PBE usando o método J_{GAP} para um dos *snapshots* não correlacionados da simulação da epinefrina sendo explicitamente solvatada. A função de otimização que respeita a Equação 57 é representada, respectivamente, na Figura 24 e 25 para o sistema solvatado explicitamente, implicitamente usando PCM e para a epinefrina em fase gasosa.

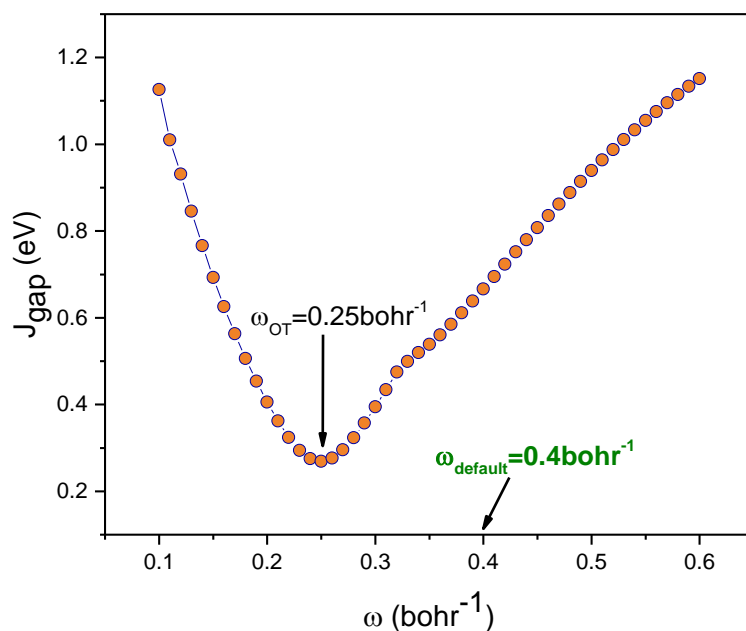


Figura 24 - Dependência da função $J_{GAP}(w)$ sob o parâmetro de separação w para a epinefrina explicitamente solvatada em água. O valor padrão para o funcional híbrido LC- ω PBE é $w = 0,4 \text{ bohr}^{-1}$.

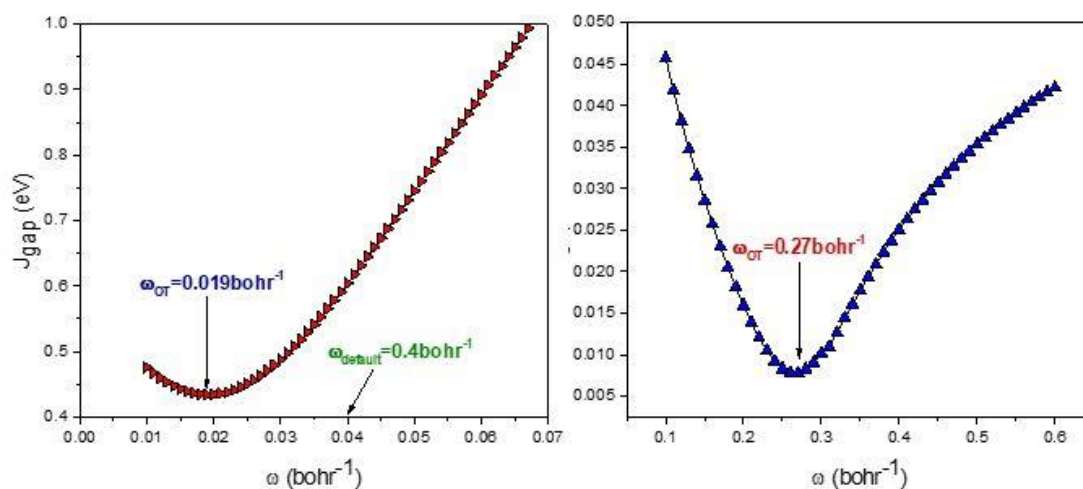


Figura 25 - Dependência da função $J_{GAP}(w)$ sob o parâmetro de separação w para a epinefrina implicitamente solvatada (PCM) em água (esquerda) e para a epinefrina em fase gás (direita). O valor padrão para o funcional híbrido LC- ω PBE é $w = 0,4 \text{ bohr}^{-1}$.

Para melhor avaliar os valores ajustados dos parâmetros w , resumiram-se esses resultados na Tabela 5. As geometrias para a epinefrina no vácuo e considerando o meio implicitamente (PCM) foram otimizadas pelo método LC- ω PBE/6-31+G(d) e, em seguida o parâmetro ω foi ajustado usando a geometria otimizada obtida. A geometria considerando o meio explicitamente foi retirada de um *frame* não correlacionado da simulação feita para a epinefrina solvatada por moléculas de água.

. Observa-se que há um desvio significativo do parâmetro de ajuste ω otimizado (ω_{OT}) seja na fase gasosa ($\omega_{OT} = 0,270 \text{ bohr}^{-1}$) ou da epinefrina sendo solvatada explicitamente ($w_{OT} = 0,250 \text{ bohr}^{-1}$) em relação ao valor parametrizado *default* de ω ($\omega = 0,4 \text{ bohr}^{-1}$). Como as propriedades moleculares previstas são indiscutivelmente insensíveis a mudanças nos valores de ω que diferem em cerca de $\pm 0,01 \text{ bohr}^{-1}$,¹⁰⁹ pode-se esperar que as propriedades eletrônicas calculadas da epinefrina não sejam afetadas por essa escolha particular de ω_{OP} . Consequentemente, mudanças no espectro de absorção calculado são principalmente dominadas pela estrutura geométrica molecular em um ambiente específico sobre a estrutura eletrônica. Prontamente, no entanto, somente a geometria molecular não é suficiente para prever as propriedades moleculares.¹¹⁰

Tabela 5 - Parâmetros de Separação de Intervalo Otimizados (bohr^{-1}) para a epinefrina obtidos no nível de teoria OT-LC- ω PBE / 6-31+G(d).

	w_{OT}
Gás ^a	0.270
Água (PCM) ^a	0.019
Água (CPMD) ^b	0.250

Quando o solvente é tratado por modelos contínuos polarizáveis, o valor de ω_{OT} obtido do tratamento implícito do solvente (PCM) é muito pequeno. No presente trabalho, para tal situação, tem-

se que $\omega = 0,019 \text{ bohr}^{-1}$. Este valor se distancia consideravelmente do valor padrão de referência ($\omega = 0,4 \text{ bohr}^{-1}$), assim, uma pequena fração da troca exata é incluída na LC-RSH. Como destacado por Garza et al., em tal circunstância, espera-se que o funcional GGA (PBE) seja mais adequado do que a atual contraparte do LC-GGA (LC- ω PBE).¹¹¹ Rubešová et al. demonstrou que, cumprindo o teorema de Koopman para uma molécula embutida em uma constante dielétrica, valores artificialmente baixos de ω são encontrados, suprimindo a quantidade exata de troca funcional do Hartree-Fock.¹¹² Como resultado, o funcional restante herdará todos os inconvenientes dos funcionais puros do GGA.

4.2.3 ESPECTRO DE ABSORÇÃO

Na Figura 26, é apresentada uma comparação entre os espectros calculados usando LC- ω PBE *default* e OT-LC- ω PBE calculados sobre 52 *frames* não correlacionados da dinâmica molecular para a epinefrina. Antes da inspeção dos espectros eletrônicos mostrados na Figura 26, é importante ter em mente que ela não representa a média de todas as forças do oscilador para cada modo de excitação; em vez disso, é uma convolução gaussiana para todos os osciladores em cada configuração (52 *frames*), de modo que o espectro final é explicitamente responsável por cada excitação TD-DFT dos *frames* não correlacionados.

A primeira diferença marcante nos espectros eletrônicos da epinefrina sendo solvatada por moléculas de água é a influência do parâmetro de separação de intervalo no funcional híbrido LC-RSH. A partir da Figura 26, nota-se que não apenas a forma espectral é moderadamente alterada, mas também a banda de absorção máxima é deslocada para valores maiores de comprimento de onda (*red shift*) quando calculada usando o parâmetro ω otimizado; a primeira banda de absorção atinge quase o mesmo comprimento de onda de 219 nm e 223 nm, utilizando LC- ω PBE e OT-LC- ω PBE, respectivamente, enquanto que para a segunda banda o λ_{max} utilizando OT-LC- ω PBE é alterado em 15 nm em relação ao valor de λ_{max} usando LC- ω PBE (250 nm e 265 nm). O *red shift* encontrado neste trabalho também foi relatado para outras moléculas orgânicas e tal efeito foi atribuído à maior quantidade de troca de Hartree-Fock no funcional LC-RSH *default* em relação a esse funcional ajustado.⁸⁸ Vale ressaltar que o parâmetro ω otimizado é cerca de 60% do valor de referência. Em termos de precisão, a absorção calculada em 219nm e 223nm corresponde ao espectro medido da epinefrina em água por Siva et al (220nm).¹¹³ Por outro lado, para a faixa de excitação de menor energia, o comprimento de onda máximo de absorção de 265 nm está em melhor concordância com a faixa medida experimentalmente (280nm) do que com o funcional DFT híbrido *default*, deixando bem nítido a melhora no espectro simulado através do funcional com separação de intervalos ajustado.

Ainda na Figura 26, os cálculos indicam que a absorção da epinefrina é devida à transição local no grupo catecol, porque a transição HOMO-1 \rightarrow LUMO + 1 (ambos mostrando simetria π) está envolvida no estado S_1 . Como exposto na Figura 26, o caráter dominante nesta transição é de natureza

$\pi - \pi^*$, isto é, uma excitação local concordando com a caracterização experimental desta banda de absorção.¹¹⁴

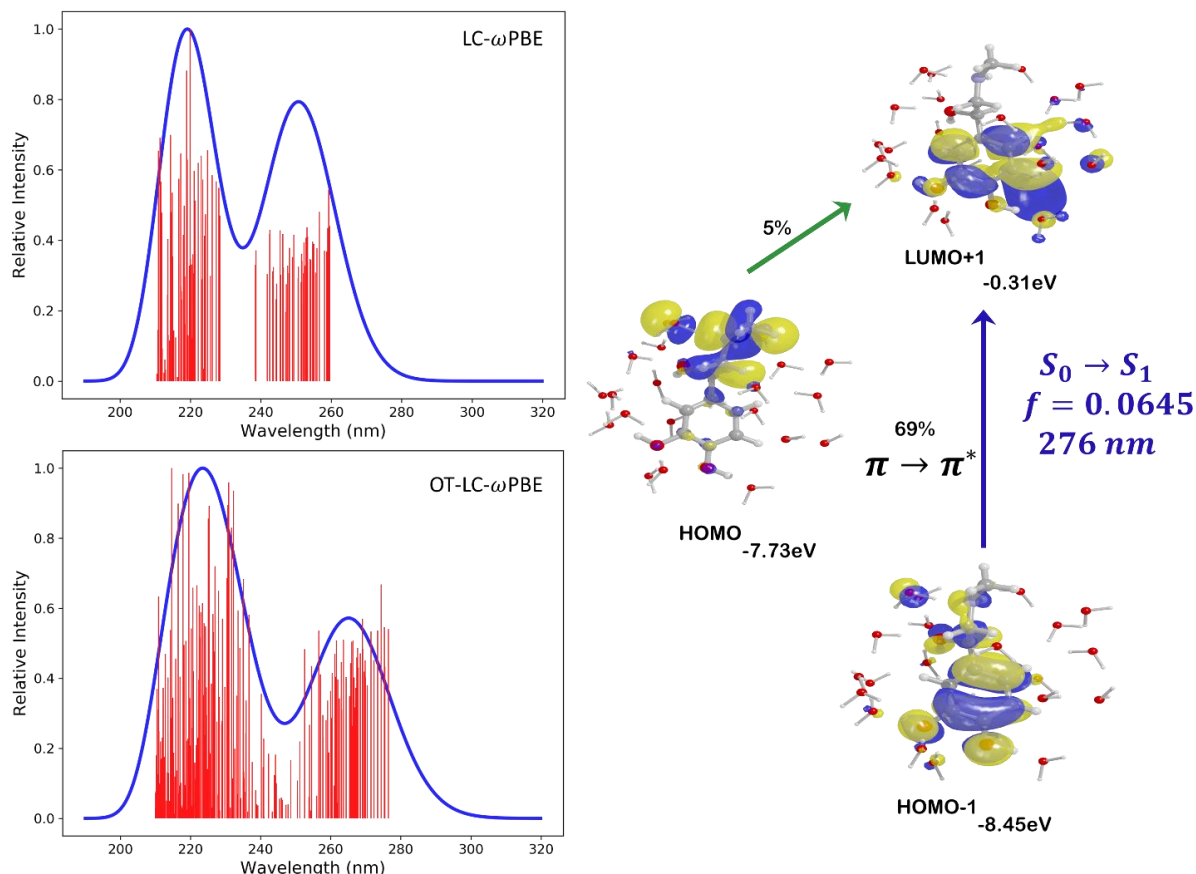


Figura 26 - (Esquerda) Espectro de UV-vis da epinefrina solvatada explicitamente em água (primeira camada de solvatação) obtido no nível OT-LC- ω PBE / 6-31 + G (d). O valor do parâmetro de ajuste otimizado é 0.27 $bohr^{-1}$. (Direita) Esquema do diagrama de energia para os orbitais moleculares dominantes envolvidos na excitação vertical $S_0 \rightarrow S_1$ destacando a natureza $\pi \rightarrow \pi^*$ desta banda obtida no nível OT-LC- ω PBE / 6-31 + G (d).

Para ressaltar a capacidade do CPMD de reproduzir os efeitos solvatocrômicos nas propriedades ópticas eletrônicas da epinefrina com mais clareza, comparou-se os resultados de TD-DFT calculados para um *frame* não correlacionado da simulação CPMD com abordagens estáticas usuais: epinefrina isolada (“fase de gás”) e implicitamente solvatada (PCM). Para esse propósito, realizou-se otimizações da geometria seguidas de cálculos TD-DFT da epinefrina em fase gasosa e incorporada em um contínuo dielétrico sob o formalismo de equação integral (IEF-PCM) usando a constante dielétrica da água. Estes cálculos adicionais foram realizados sob o mesmo nível de teoria empregado para o estudo dos efeitos solvatocrômicos da epinefrina tratada explicitamente, diferindo apenas no parâmetro ω -ajustado (veja Tabela 5). A Figura 27 mostra os espectros de absorção eletrônica obtidos para a molécula de epinefrina isolada (Gás), implicitamente solvatada (PCM) e

explicitamente solvatada (Água), todos obtidos no OT-LC- ω PBE/6-31+G(d) usando o parâmetro ω específico do ambiente.

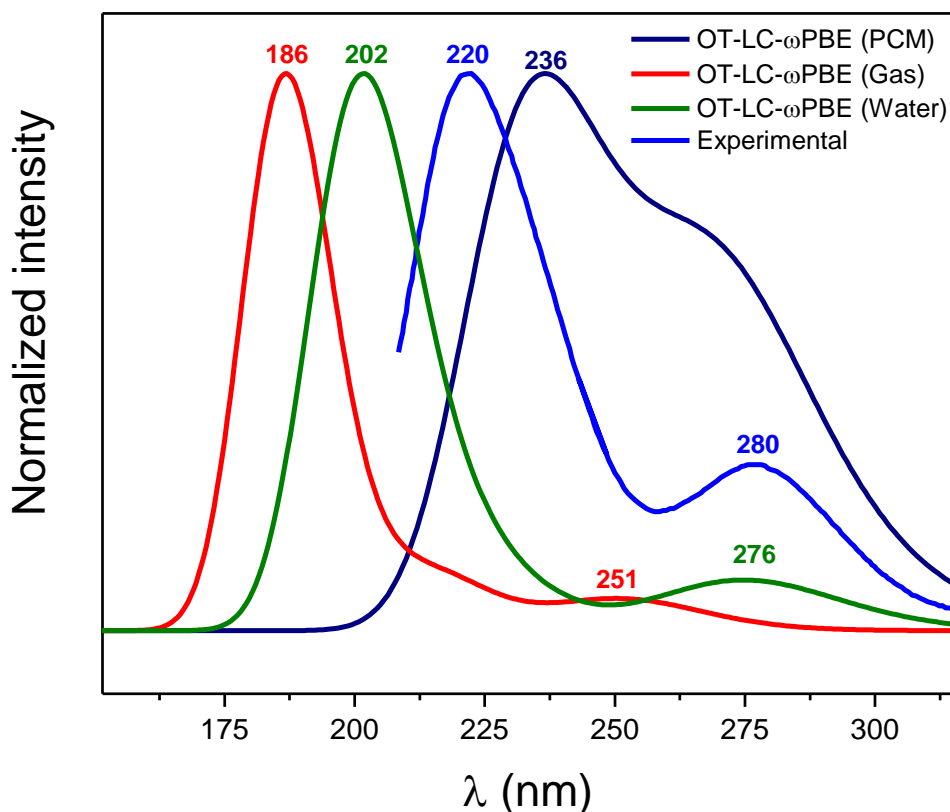


Figura 27 - Espectros de absorção obtidos ao nível OT-LC- ω PBE/6-31+G(d) para a epinefrina em fase gasosa, implicitamente (PCM) e explicitamente solvatada em solução aquosa. Os valores experimentais de absorção da epinefrina são 280 e 220 nm.¹¹³

Na Figura 27, nota-se que o espectro da epinefrina na fase gás subestimou bastante a intensidade de absorvância na maior faixa de comprimento de onda; percebe-se também que, o espectro obtido com a utilização do PCM não representou adequadamente a forma espectral global (a banda de maior comprimento de onda é apenas uma ombro) sendo que as duas bandas de absorção características quase se tornam apenas uma banda de absorção. Para o espectro calculado em meio aquoso, no entanto, a simulação de CPMD reproduz de forma satisfatória a intensidade relativa de ambas as bandas de absorção. Além disso, as intensidades relativas das duas bandas características se assemelham ao espectro experimental e também a posição do λ_{max} obtida da simulação CPMD é muito próxima ($\lambda_{max} = 276$ nm) à medida experimental, especialmente para a banda de maior comprimento de onda ($\lambda_{max} = 280$ nm) apesar de ser apenas um *frame* particular da Figura 23.

Na Figura 28, as geometrias da epinefrina na fase gasosa assim como com o tratamento explícito das moléculas de água foram sobrepostas com o intuito destacar a diferença mais marcante em cada ambiente. Constatou-se que, na solução atomística, as interações soluto-solvente específicas não favorecem a ligação de hidrogênio intramolecular entre as duas hidroxilas do grupo catecólico, o que evidentemente ocorre em cálculos para a epinefrina isolada. Esses resultados sugerem que a geometria em ambientes tão complexos como o solvente explícito tem uma forte influência, além dos efeitos de polarização eletrônica, mostrando a capacidade do CPMD de prever efeitos reais de solventes sobre as propriedades ópticas de cromóforos orgânicos.

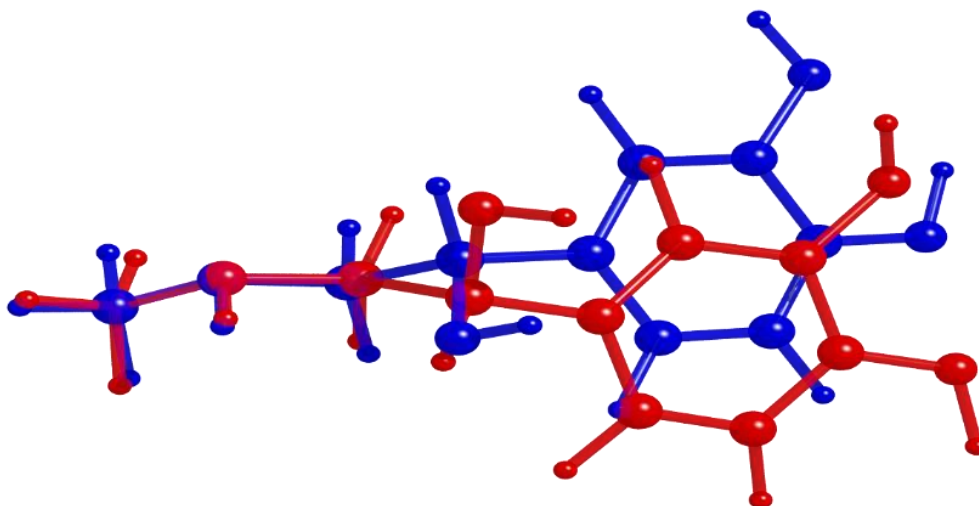


Figura 28 - Sobreposição das geometrias da epinefrina em ambas as fases gasosas (azul) e explicitamente solvatadas em água (vermelho). Observa-se que, quando solvatado pelas moléculas de água, a ligação de hidrogênio intramolecular da epinefrina entre os fragmentos de hidroxila catecólicos não existe mais como na fase gás.

Para investigar mais a fundo a natureza da excitação vertical $S_0 \rightarrow S_1$, analisou-se as propriedades de transferência de carga da epinefrina em meio aquoso através do cálculo dos índices de Le Bahers et al.¹¹⁵ e Cortona et al.,¹¹⁶ D_{CT} , S , $t(x, y, z)$ e Δr , que medem, respectivamente, a distância entre os dois centróides (buraco e elétron), sobreposição entre distribuições de buracos e elétrons, o grau de separação de densidades de buracos e elétrons e o comprimento de transferência de carga durante excitação de elétrons. Através da Figura 29 é possível obter uma melhor avaliação da distribuição de buracos de elétrons. Estes índices foram calculados com o valor ajustado do parâmetro ω no nível de cálculo OT-LC- ω PBE/6-31+G(d). Os resultados, respectivamente, iguais a $D_{CT} = 0.71 \text{ \AA}$, $S = 0.36$, $t(x, y, z) = -0.76 \text{ \AA}, -1.04 \text{ \AA}, -1.37 \text{ \AA}$, and $\Delta r = 1.58 \text{ \AA}$. Todos os valores foram determinados usando o programa de análise de função de onda Multiwfn.⁹⁷

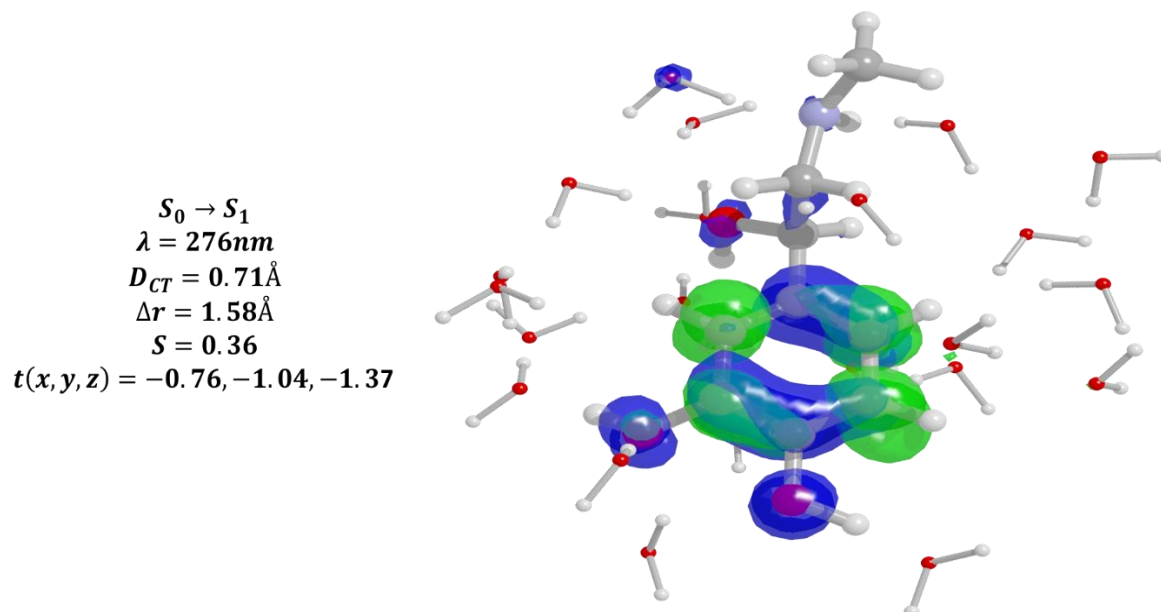


Figura 29 - Distribuição de densidade de elétrons (verde) e buraco (azul) para a faixa de excitação de 276 nm obtida da simulação do espectro de UV-vis no nível de cálculo OT-LC- ω PBE ($\omega = 0,25 \text{ bohr}^{-1}$) usando um frame não correlacionado da dinâmica da epinefrina solvatada.

Claramente, existe alguma extensão espacial em que densidades de buracos e elétrons se sobrepõem, indicando que o modo $S_0 \rightarrow S_1$, é uma excitação local, e como mostrado na Figura 26, as densidades do buraco e do elétron estão essencialmente localizadas o grupo catecólico da epinefrina. Os outros resultados também apontam para a mesma direção, com o valor muito pequeno de D_{CT} e com $\Delta r < 2\text{\AA}$ (esse limite foi sugerido no artigo original)¹¹⁶, e o valor $t(x, y, z)$ é negativo em todas as direções, portanto, a separação de elétron e buraco não é clara apontando para a excitação local.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As análises de distribuição radial das moléculas de água centradas nos átomos N₁₂, O₁, O₂, O₃, H₁₃, H₁₄ e H₁₅, indicam a formação de ligação de hidrogênio em todos esses sítios, uma vez que os átomos de oxigênio das moléculas de água estão mais próximos dos átomos H₁₃, H₁₄ e H₁₅ da norepinefrina e os átomos de hidrogênio das moléculas de água estão mais próximas dos átomos N₁₂, O₁, O₂, O₃ deste neurotransmissor. Já as análises do tempo médio de residência na primeira camada de solvatação desses átomos, com corroboração dos resultados de comprimento de ligação, indicam que a formação de ligações de hidrogênio ocorre nos sítios dos átomos N₁₂, H₁₃, H₁₄ e H₁₅.

A partir dos resultados da dinâmica feita para a solvatação aquosa da epinefrina, foi selecionado cuidadosamente 52 *frames* não correlacionados para calcular a média do espectro de absorção da epinefrina, sobrepondo todos os modos de excitação em um único espectro que foi então convoluído por uma função gaussiana com largura e altura de meia vida de 0,4 eV. Demonstrou-se assim que o uso do funcional LC- ω PBE com o parâmetro de ajuste otimizado melhora a descrição do espectro simulado com relação ao determinado experimentalmente, não apenas pela definição das intensidades relativas entre as bandas, mas também pela posição de λ_{max} . Além disso, demonstrou-se que esta melhoria das propriedades fotofísicas pode ser atribuída à geometria mais realista da epinefrina, sendo muito diferente entre qualquer abordagem estática (vácuo ou solvatação implícita) e aquelas recuperadas de simulações CPMD.

Como perspectiva desse trabalho têm-se a análise de UV-vis através de *frames* não correlacionados da DMCP realizado para a norepinefrina solvatada por moléculas de água utilizando outro funcional que proporcione uma melhor descrição dos orbitais moleculares. A realização de dinâmicas desses neurotransmissores em outros meios, afim de analisar a eficiência da protonação onde esses neurotransmissores se encontram em meios distintos também são perspectivas para esse trabalho. Vale ressaltar que a dinâmica em meio solvatado da dopamina, que é outro neurotransmissor da classe das catecolaminas já se encontra em andamento e a partir desta dinâmica, também poderá ser realizado análises fotofísicas para esse neurotransmissor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Wang, K. H.; Penmatsa, A.; Gouaux, E. Neurotransmitter and Psychostimulant Recognition by the Dopamine Transporter. *Nature* **2015**, *521* (7552), 322–327.
- (2) Pradhan, T.; Jung, H. S.; Jang, J. H.; Kim, T. W.; Kang, C.; Kim, J. S. Chemical Sensing of Neurotransmitters. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (13), 4684–4713.
- (3) Nagatsu, T. The Catecholamine System in Health and Disease -Relation to Tyrosine 3-Monooxygenase and Other Catecholamine-Synthesizing Enzymes. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* **2007**, *82* (10), 388–415.
- (4) Mitsuda, H.; Miyazaki, M.; Nielsen, I. B.; Çarçabal, P.; Dedonder, C.; Jouvét, C.; Ishiuchi, S. I.; Fujii, M. Evidence for Catechol Ring- Induced Conformational Restriction in Neurotransmitters. *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1* (7), 1130–1133.
- (5) Wako, H.; Ishiuchi, S.; Kato, D.; Feraud, G.; Dedonder-Lardeux, C.; Jouvét, C.; Fujii, M. A Conformational Study of Protonated Noradrenaline by UV-UV and IR Dip Double Resonance Laser Spectroscopy Combined with an Electrospray and a Cold Ion Trap Method. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (17), 10777–10785.
- (6) Kaur, R.; Sanan, R.; Mahajan, R. K. Probing Interactions of Neurotransmitters with Twin Tailed Anionic Surfactant: A Detailed Physicochemical Study. *J. Colloid Interface Sci.* **2016**, *469*, 38–46.
- (7) Baynes, J. W.; Dominiczak, M. H. *Bioquímica Médica*; ELSEVIER, 2010.
- (8) Chandrashekar, B. N.; Kumara Swamy, B. E. Simultaneous Cyclic Voltammetric Determination of Norepinephrine, Ascorbic Acid and Uric Acid Using TX-100 Modified Carbon Paste Electrode. *Anal. Methods* **2012**, *4* (3), 849.
- (9) Hettie, K. S.; Liu, X.; Gillis, K. D.; Glass, T. E. Selective Catecholamine Recognition with NeuroSensor 521: A Fluorescent Sensor for the Visualization of Norepinephrine in Fixed and Live Cells. *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, *4* (6), 918–923.
- (10) Daniel, D. B.; Patrick, B.; Jacques, D.; Christian, M.; Didier, C.; Cesar, A.; Alexandre, B.; Pierre, D.; Philippe, G.; Jean-Louis, V. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362* (9), 779–789.
- (11) A., R. J.; R., W. K.; Joel, S.; C., G. A.; C., H. P.; James, C. D.; L., H. C.; Sangeeta, M.; T., G. J.; M., S. M.; et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358* (9), 877–887.
- (12) Thomas, J. A.; Marks, B. H. Plasma Norepinephrine in Congestive Heart Failure. *Am. J. Cardiol.*

1978, 41 (2), 233–243.

- (13) Wong, D. L.; Tai, T. C.; Wong-Faull, D. C.; Claycomb, R.; Kvetňanský, R. Adrenergic Responses to Stress: Transcriptional and Post-Transcriptional Changes. *Annals of the New York Academy of Sciences*; **2008**, 1148, 249–256.
- (14) Callaway, C. W. Epinephrine for Cardiac Arrest. *Curr. Opin. Cardiol.* **2013**, 28 (1), 36–42.
- (15) Hartling, L.; Bialy, L. M.; Vandermeer, B.; Tjosvold, L.; Johnson, D. W.; Plint, A. C.; Klassen, T. P.; Patel, H.; Fernandes, R. M. Epinephrine for Bronchiolitis. *Cochrane database Syst. Rev.* **2011**, 6 (6), CD003123.
- (16) Sarmiento Junior, K. M.; Tomita, S.; Kós, A. O. Topical Use of Adrenaline in Different Concentrations for Endoscopic Sinus Surgery . *Brazilian journal of otorhinolaryngology* . **2009**, 75 (2), 280–289.
- (17) Arntz, H. R.; Breckwoldt, J. Cardiac Resuscitation: Epinephrine to Treat Cardiac Arrest - A Double-Edged Sword. *Nat Rev Cardiol* **2012**, 9 (7), 380–382.
- (18) Sastry, K. S. R.; Karpova, Y.; Prokopovich, S.; Smith, A. J.; Essau, B.; Gersappe, A.; Carson, J. P.; Weber, M. J.; Register, T. C.; Chen, Y. Q.; et al. Epinephrine Protects Cancer Cells from Apoptosis via Activation of cAMP-Dependent Protein Kinase and BAD Phosphorylation. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282 (19), 14094–14100.
- (19) J. Rodrigo, G.; J. Nannini, L. Comparison between Nebulized Adrenaline and Beta2 Agonists for the Treatment of Acute Asthma. a Meta-Analysis of Randomized Trials. *American Journal of Emergency Medicine.* 2006, 24 (2), 217–222.
- (20) Wu, J.; Ji, M.-H.; Wang, Z.-Y.; Zhu, W.; Yang, J.-J.; Peng, Y. G. Blood Pressure Reduction Induced by Low Dose of Epinephrine via Different Routes in Rats. *J Cardiovasc Pharmacol* **2013**, 62 (3), 325–328.
- (21) Thomas, G. *Medicinal Chemistry An Introduction*, 2nd ed.; Wiley-Interscience, 2007.
- (22) Plumridge, T. H.; Waigh, R. D. Water Structure Theory and Some Implications for Drug Design. *J. Pharm. Pharmacol.* **2002**, 54 (9), 1155–1179.
- (23) Wang, H.; Huang, Z.; Shen, T.; Guo, L. Hydrogen-Bonding Interactions in Adrenaline-Water Complexes: DFT and QTAIM Studies of Structures, Properties, and Topologies. *Journal of Molecular Modeling.* 2011, 18 (7), 1–11.
- (24) Alagona, G.; Ghio, C. Competitive H-Bonds in Vacuo and in Aqueous Solution for N-Protonated Adrenaline and Its Monohydrated Complexes. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2007**, 811 (1–3), 223–240.

- (25) Snoek, L. C. .; Van Mourik, T. .; Çarçabal, P. .; Simons, J. P. . Neurotransmitters in the Gas Phase: Hydrated Noradrenaline. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5 (20), 4519–4526.
- (26) Nagy, P. I.; Alagona, G.; Ghio, C.; Takács-Novák, K. Theoretical Conformational Analysis for Neurotransmitters in the Gas Phase and in Aqueous Solution. Norepinephrine. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (9), 2770–2785.
- (27) van Mourik, T. The Shape of Neurotransmitters in the Gas Phase: A Theoretical Study of Adrenaline, Pseudoadrenaline, and Hydrated Adrenaline. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, 6, 2827–2837.
- (28) Hassanali, A. a; Cuny, J.; Verdolino, V.; Parrinello, M. Aqueous Solutions: State of the Art in Ab Initio Molecular Dynamics. *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.* **2014**, 372, 20120482.
- (29) R. Car, M. P. Physical Review Letters 55. *Phys. Rev. Lett.* **1985**, 55 (22), 2471–2474.
- (30) Laasonen, K.; Sprik, M.; Parrinello, M.; Car, R. “Ab Initio” Liquid Water. *J. Chem. Phys.* **1993**, 99 (11), 9080.
- (31) Spezia, R.; Duvail, M.; Vitorge, P.; Cartailier, T.; Tortajada, J.; Chillemi, G.; D’Angelo, P.; Gageot, M.-P. A Coupled Car-Parrinello Molecular Dynamics and EXAFS Data Analysis Investigation of Aqueous Co(2+). *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110 (48), 13081–13088.
- (32) Todorova, T.; Hünenberger, P. H.; Hutter, J. Car–Parrinello Molecular Dynamics Simulations of CaCl₂ Aqueous Solutions. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, 4 (5), 779–789.
- (33) Rodríguez-Forteza, A.; Vilà-Nadal, L.; Poblet, J. M. Hydration of Hydrogentungstate Anions at Different pH Conditions: A Car-Parrinello Molecular Dynamics Study. *Inorg. Chem.* **2008**, 47 (17), 7745–7750.
- (34) Dopieralski, P.; Perrin, C. L.; Latajka, Z. On the Intramolecular Hydrogen Bond in Solution: Car-Parrinello and Path Integral Molecular Dynamics Perspective. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7 (11), 3505–3513.
- (35) Demontis, P.; Masia, M.; Suffritti, G. B. Peculiar Structure of Water in Slightly Superhydrated Vermiculite Clay Studied by Car–Parrinello Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. C* **2014**, 118 (15), 7923–7931.
- (36) Skarmoutsos, I.; Masia, M.; Guardia, E. Structural and Dipolar Fluctuations in Liquid Water: A Car–Parrinello Molecular Dynamics Study. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, 648, 102–108.
- (37) Vasconcelos Neto, A. P.; Camargo, A. J. *Estudo da Solvatação Aquosa sobre os Parâmetros Geométricos da Epinefrina Utilizando Dinâmica Molecular de Car-Parrinello*; **2014**. Dissertação de mestrado. Link: <http://www.ccet.ueg.br/biblioteca/?go=tese&id=2223&a=6&p=2&curso=13>.

- (38) Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 5th edition; Oxford University Press: Oxford, **2013**.
- (39) Murray, R. K.; Bender, D. A.; Botham, K. M.; Kennelly, P. J.; Rodwell, V. W.; Antony, W. P. *Harper Bioquímica Ilustrada - 28th Edition*; **2010**.
- (40) Schrödinger, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. *Phys. Rev.* **1926**, 28 (6), 1049–1070.
- (41) Born, M.; Oppenheimer, R. Zur Quantentheorie Der Molekeln. *Ann. Phys.* **1927**, 20 (84), 457–484.
- (42) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. *Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. **1996**.
- (43) Slater, J. C. The Theory of Complex Spectra. *Phys. Rev.* **1929**, 34 (10), 1293–1322.
- (44) Fock, V. Näherungsmethode Zur Lösung Des Quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Phys.* 61 (1), **1930**, 126–148.
- (45) Fock, V. „Selfconsistent Field” Mit Austausch Für Natrium. *Zeitschrift für Phys.* **1930**, 62 (11), 795–805.
- (46) Fock, V. Zur Theorie Des Wasserstoffatoms. *Zeitschrift für Phys.* **1935**, 98 (3), 145–154.
- (47) Roothaan, C. C. J. New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23 (2), 69–89.
- (48) Kohn, P. H. and W. Inhomogenous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**, 136 (3 B), 864–871.
- (49) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, 140 (4A).
- (50) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; 1989; 16.
- (51) Pedroza, A. C. Teoria Do Funcional Da Densidade Uma Possível Solução Para O Problema de Muitos Elétrons Da Mecânica Quântica. *Phys. Organum* **2016**, 2, 1–14.
- (52) Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865–3868.
- (53) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple [Phys. Rev. Lett. 77, 3865 (1996)]. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78 (7), 1396.
- (54) Alder, B. J.; Wainwright, T. E. Phase Transition for a Hard Sphere System. *J. Chem. Phys.* **1957**, 27 (5).

- (55) Alder, B. J.; Wainwright, T. E. Studies in Molecular Dynamics. I. General Method. *J. Chem. Phys.* **1959**, *31* (2), 459.
- (56) Stillinger, F. H.; Rahman, A. Improved Simulation of Liquid Water by Molecular Dynamics. *J. Chem. Phys.* **1974**, *60* (4), 1545–1557.
- (57) Leach, A. R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*; **2001**.
- (58) Verlet, L. Computer “experiments” on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. *Phys. Rev.* **1967**, *159* (1), 98–103.
- (59) Verlet, L. Computer “experiments” on Classical Fluids. II. Equilibrium Correlation Functions. *Phys. Rev.* **1968**, *165* (1), 201–214.
- (60) Swope, W. C.; Andersen, H. C.; Berens, P. H.; Wilson, K. R. A Computer Simulation Method for the Calculation of Equilibrium Constants for the Formation of Physical Clusters of Molecules: Application to Small Water Clusters. *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 637–649.
- (61) Tuckerman, M. E.; Parrinello, M. Integrating the Car–Parrinello Equations. I. Basic Integration Techniques. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101* (2).
- (62) Pastore, G.; Smargiassi, E.; Buda, F. Theory of Ab Initio Molecular-Dynamics Calculations. *Phys. Rev. A* **1991**, *44* (10), 6334–6347.
- (63) Bloch, F. Über Die Quantenmechanik Der Elektronen in Kristallgittern. *Zeitschrift für Phys.* **1929**, *52* (7–8), 555–600.
- (64) Phillips, J. C.; Kleinman, L. New Method for Calculating Wave Functions in Crystals and Molecules. *Phys. Rev.* **1959**, *116* (2), 287–294.
- (65) Hamann, D.; Schlüter, M.; Chiang, C. Norm-Conserving Pseudopotentials. *Phys. Rev. Lett.* **1979**, *43* (20), 1494–1497.
- (66) Troullier, N.; Martins, J. L. Efficient Pseudopotentials for Plane-Wave Calculations. II. Operators for Fast Iterative Diagonalization. *Phys. Rev. B* **1991**, *43* (11), 8861–8869.
- (67) Bachelet, G. B.; Schlüter, M. Relativistic Norm-Conserving Pseudopotentials. *Phys. Rev. B* **1982**, *25* (4), 2103–2108.
- (68) Rappe, A. M.; Rabe, K. M.; Kaxiras, E.; Joannopoulos, J. D. Optimized Pseudopotentials. *Phys. Rev. B* **1990**, *41* (2), 1227–1230.
- (69) Vanderbilt, D. Optimally Smooth Norm-Conserving Pseudopotentials. *Phys. Rev. B* **1985**, *32* (12), 8412–8415.
- (70) Vanderbilt, D. Soft Self-Consistent Pseudopotentials in a Generalized Eigenvalue Formalism.

- Phys. Rev. B* **1990**, *41* (11), 7892–7895.
- (71) Laasonen, K.; Pasquarello, A.; Car, R.; Lee, C.; Vanderbilt, D. Car-Parrinello Molecular Dynamics with Vanderbilt Ultrasoft Pseudopotentials. *Phys. Rev. B* **1993**, *47* (16), 10142–10153.
- (72) Landau, L. D. The Theory of a Fermi Liquid. *Sov. Phys. JETP* **1957**, *3* (6), 920.
- (73) Kronik, L.; Stein, T.; Refaely-Abramson, S.; Baer, R. Excitation Gaps of Finite-Sized Systems from Optimally Tuned Range-Separated Hybrid Functionals. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2012, pp 1515–1531.
- (74) Runge, E.; Gross, E. K. U. Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems. *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52* (12), 997–1000.
- (75) Janak, J. F. Proof That $\partial E/\partial n_{\{i\}} = \epsilon$ in Density-Functional Theory. *Phys. Rev. B* **1978**, *18* (12), 7165–7168.
- (76) Seidl, A.; Görling, A.; Vogl, P.; Majewski, J. A.; Levy, M. Generalized Kohn-Sham Schemes and the Band-Gap Problem. *Phys. Rev. B* **1996**, *53* (7), 3764–3774.
- (77) Grüning, M.; Marini, A.; Rubio, A. Effect of Spatial Nonlocality on the Density Functional Band Gap. *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.* **2006**, *74* (16).
- (78) Baer, R.; Livshits, E.; Salzner, U. Tuned Range-Separated Hybrids in Density Functional Theory. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2010**, *61* (1), 85–109.
- (79) Kömmel, S.; Kronik, L. Orbital-Dependent Density Functionals: Theory and Applications. *Rev. Mod. Phys.* **2008**, *80* (1), 3–60.
- (80) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- (81) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Function. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120* (1), 215–241.
- (82) Körzdörfer, T.; Brédas, J.-L. Organic Electronic Materials: Recent Advances in the DFT Description of the Ground and Excited States Using Tuned Range-Separated Hybrid Functionals. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (11), 3284–3291.
- (83) Mori-Sánchez, P.; Cohen, A. J.; Yang, W. Many-Electron Self-Interaction Error in Approximate Density Functionals. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125* (20).

- (84) Savin, A.; Flad, H. J. Density Functionals for the Yukawa Electron-electron Interaction. *Int. J. Quantum Chem.* **1995**, *56* (4), 327–332.
- (85) Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E. Assessment of a Long-Range Corrected Hybrid Functional. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125* (23).
- (86) Livshits, E.; Baer, R. A Well-Tempered Density Functional Theory of Electrons in Molecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9* (23), 2932.
- (87) Stein, T.; Kronik, L.; Baer, R. Prediction of Charge-Transfer Excitations in Coumarin-Based Dyes Using a Range-Separated Functional Tuned from First Principles. *J. Chem. Phys.* **2009**, *131* (24).
- (88) Lima, I. T.; Prado, A. da S.; Martins, J. B. L.; de Oliveira Neto, P. H.; Ceschin, A. M.; da Cunha, W. F.; da Silva Filho, D. A. Improving the Description of the Optical Properties of Carotenoids by Tuning the Long-Range Corrected Functionals. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120* (27), 4944–4950.
- (89) Körzdörfer, T.; Sears, J. S.; Sutton, C.; Brédas, J.-L. Long-Range Corrected Hybrid Functionals for π -Conjugated Systems: Dependence of the Range-Separation Parameter on Conjugation Length. *J. Chem. Phys.* **2011**, *135* (20), 204107.
- (90) Pereira, T. L.; Leal, L. A.; da Cunha, W. F.; de Sousa Júnior, R.; Ribeiro Junior, L. A.; da Silva Filho, D. Optimally Tuned Functionals Improving the Description of Optical and Electronic Properties of the Phthalocyanine Molecule. *J. Mol. Model.* **2017**, *23* (3), 71.
- (91) Andreoni, W.; Curioni, A. New Advances in Chemistry and Material Science with CPMD and Parallel Computing. *Parallel Comput.* **2000**, *26*, 819–842.
- (92) Andreoni, W.; Curioni, A.; Marx, D.; Hutter, J. Ab-Initio Molecular Dynamics: Theory and Implementation. *Parallel Comput.* **2000**, *26*, 301–449.
- (93) Marx, D.; Hutter, J. *Ab Initio Molecular Dynamics*; Cambridge University Press, **2009**.
- (94) HYPERCUBE, Inc. Copyright by Hypercube 2008.
- (95) Humphrey, W.; Dalk, A.; Schulten, S. VMD - Visual Molecular Dynamis. *J. Mol. Graph.* **1996**, *14* (33).
- (96) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; et al. Gaussian 09, Revision A.02. *Gaussian Inc Wallingford CT*. 2009, p Wallingford CT.
- (97) Lu, T.; Chen, F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33* (5), 580–592.

- (98) O'Boyle, N. M.; Tenderholt, A. L.; Langner, K. M. Cclib: A Library for Package-Independent Computational Chemistry Algorithms. *J. Comput. Chem.* **2008**, *29* (5), 839–845.
- (99) Snoek, L. C.; Van Mourik, T.; Simons, J. P. Neurotransmitters in the Gas Phase: A Computational and Spectroscopic Study of Noradrenaline. *Mol. Phys.* **2003**, *101* (9), 1239–1248.
- (100) Serrano, A.; Santos, F. M. T.; Greca, I. M. Teaching Ionic Solvation Structure with a Monte Carlo Liquid Simulation Program. *J. Chem. Educ.* **2004**, *81* (9), 1322.
- (101) Duvoisin Jr, S.; Lima, I. C. V.; Kuhnen, C. A. Estudo Das Ligações de Hidrogênio Para Dímeros Formados Pelas Moléculas de H₂O, NH₃, HF, HCl E HBr Através de Cálculos Baseados Em Primeiros Princípios. *Quim. Nova* **2011**, *34* (9), 1595–1603.
- (102) Hunt, P. A.; Ashworth, C. R.; Matthews, R. P. Hydrogen Bonding in Ionic Liquids. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (5), 1257–1288.
- (103) Nishio, M.; Umezawa, Y.; Fantini, J.; Weiss, M. S.; Chakrabarti, P. CH-[Small Pi] Hydrogen Bonds in Biological Macromolecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (25), 12648–12683.
- (104) Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41* (1), 49–76.
- (105) Elangannan, A.; R, D. G.; A, K. R.; Joanna, S.; Steve, S.; Ibon, A.; C, C. D.; H, C. R.; J, D. J.; Pavel, H.; et al. Defining the Hydrogen Bond: An Account (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry.* **2011**, 1619.
- (106) George A. Jeffrey. Oxford University Press: New York, 1997.; 0-19-509549-9, 303+ pp. ISBN. An Introduction to Hydrogen Bonding. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76* (6), 759.
- (107) Levesque, D.; Verlet, L. Computer “experiments” on Classical Fluids. III. Time-Dependent Self-Correlation Functions. *Phys. Rev. A* **1970**, *2* (6), 2514–2528.
- (108) Impey, R. W.; Madden, P. A.; McDonald, I. R. Hydration and Mobility of Ions in Solution. *Journal of Physical Chemistry.* 1983, pp 5071–5083.
- (109) Garza, A. J.; Osman, O. I.; Asiri, A. M.; Scuseria, G. E. Can Gap Tuning Schemes of Long-Range Corrected Hybrid Functionals Improve the Description of Hyperpolarizabilities? *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119* (3), 1202–1212.
- (110) Gieseking, R. L.; Risko, C.; Brédas, J. L. Distinguishing the Effects of Bond-Length Alternation versus Bond-Order Alternation on the Nonlinear Optical Properties of Conjugated Chromophores. *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6* (12), 2158–2162.
- (111) Garza, A. J.; Wazzan, N. A.; Asiri, A. M.; Scuseria, G. E. Can Short- and Middle-Range Hybrids Describe the Hyperpolarizabilities of Long-Range Charge-Transfer Compounds? *J. Phys. Chem.*

A **2014**, 118 (50), 11787–11796.

- (112) Rubešová, M.; Muchová, E.; Slavíček, P. Optimal Tuning of Range-Separated Hybrids for Solvated Molecules with Time-Dependent Density Functional Theory. *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, 13 (10), 4972–4983.
- (113) Siva, S.; Venkatesh, G.; Prabhu, A. A. M.; Sankaranarayanan, R. K.; Rajendiran, N. Absorption and Fluorescence Spectral Characteristics of Norepinephrine, Epinephrine, Isoprenaline, Methyl Dopa, Terbutaline and Orciprenaline Drugs. *Phys. Chem. Liq.* **2012**, 50 (4), 434–452.
- (114) Al-Ameri, S. A. H. Spectrophotometric Determination of Adrenaline in Pharmaceutical Preparations. *Arab. J. Chem.* **2016**, 9, S1000–S1004.
- (115) Le Bahers, T.; Adamo, C.; Ciofini, I. A Qualitative Index of Spatial Extent in Charge-Transfer Excitations. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7 (8), 2498–2506.
- (116) Guido, C. A.; Cortona, P.; Mennucci, B.; Adamo, C. On the Metric of Charge Transfer Molecular Excitations: A Simple Chemical Descriptor. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, 9 (7), 3118–3126.