UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS

UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

LORAINE MORETE DUTRA

ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DE DERIVADOS 1,4-DIIDROPIRIDINA COM NANOTUBOS DE CARBONO *SINGLEWALL*

Anápolis – GO

2014

LORAINE MORETE DUTRA

ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DE DERIVADOS 1,4-DIIDROPIRIDINA COM NANOTUBOS DE CARBONO *SINGLEWALL*

Dissertação apresentada ao corpo docente do Programa de Mestrado em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Orientador: Prof. Dr. José Divino dos Santos

Anápolis – GO

2014

ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DE DERIVADOS 1,4-DIIDROPIRIDINA COM NANOTUBOS DE CARBONO *SINGLEWALL*

LORAINE MORETE DUTRA

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

Aprovada em 24/11/2014 por:

Prof. Dr. José Divino dos Santos (UEG)

Prof. Dr. Renato Rosseto (UEG)

Prof. Dr. João Batista Lopes Martins (UnB)

ANÁPOLIS – GO
NOVEMBRO 2014

AGRADECIMENTOS

A Deus pela sabedoria, dedicação, coragem e perseverança para a execução e conclusão do trabalho.

A minha família, Mãe Juscele, Pai Sandro, Vó Cilene, Vô José, Mana Fabrine, Cunhado Alex, Tia Celina, Bisa Zilah, Vó Maura e demais tios e primos que torceram por mim e me incentivaram durante o mestrado. Obrigada por estarem mesmo que distante, me apoiando nos momentos bons e principalmente nos momentos mais difíceis, pois sem vocês eu não teria suportado.

A minha Mãezinha em especial, mulher guerreira, que não mede esforços para me ajudar, amiga, companheira, humilde, agradeço não somente por me apoiar em todas as minhas decisões, mas pela confiança sem limites e principalmente por ter me dado o dom da vida.

A Nina pela paciência nos momentos difíceis, agradeço pelo respeito, o amor, o carinho, a confiança e todo apoio para prosseguir com meus objetivos.

Ao Prof. Dr. José Divino pela paciência, pelas oportunidades, por todas as orientações, pela confiança, enfim por todo o esforço dedicado a este trabalho.

Aos Professores Dr. Olacir Alves e Dr. Renato Rosseto e João Batista pela aceitação em compor a banca examinadora e pelas contribuições para o desenvolvimento deste trabalho.

A Prof. Dr. Luciana Machado pelo apoio, incentivo e pelas dúvidas sanadas.

A Universidade Estadual de Goiás (UEG) pela oportunidade do Programa de Mestrado em Ciências Moleculares e a todos os funcionários e mestres que contribuíram para a minha formação.

Aos meus colegas de mestrado Júnio, Rogério, Gabriel, Gustavo pelo apoio e troca de experiências.

Aos meus colegas de profissão em especial Thamirys pela força de sempre, Alyce Inês e aos meus alunos porque é ensinando que se aprende.

A CAPES pelo apoio financeiro.

“Quem ama a prática sem a teoria é como o marinheiro que embarca num navio sem leme e bússola, e nunca sabe aonde vai soçobrar.”

Leornardo da Vinci (1452-1519)

RESUMO

Nas últimas décadas desde sua descoberta em 1991, devido suas propriedades eletrônicas, mecânicas e estruturais, além de sua dimensão nanométrica os nanotubos de carbono têm sido objetos de estudos para aplicações que vão desde a eletrônica em nanocompósitos, geração e estocagem de energia até biomédicas, como biosensores e em sistemas de entrega de fármacos. Os derivados 1,4-diidropiridinas obtidos via reação multicomponente de Hantzsch são fármacos com potencial aplicação biológica como anti-hipertensivo, anti-tumoral, anti-HIV e bloqueadores de canais de cálcio. A utilização de nanoestruturas encapsuladas ou acopladas a fármacos auxiliam na diminuição dos efeitos colaterais causados, no aumento da solubilidade no organismo e para que o fármaco seja entregue em locais específicos de ação. Neste trabalho foi realizado um estudo teórico inicial de nanotubos de carbono *singlewall* puros, nas conformações *armchair e zigzag* com 5 níveis, e com 40 e 48 átomos por nível interagindo com 5 derivados 1,4-diidropiridinas. Em seguida realizou-se um estudo teórico da funcionalização dos respectivos nanotubos com grupos amida e carboxílico e posterior interação com os derivados. Para realizar os cálculos de energia, cargas, HOMO-LUMO utilizou-se métodos quânticos semi-empírico (MOPAC-PM7). Houve apenas interação física entre os nanotubos puros e funcionalizados e os derivados demonstrado pelas pequenas variações de energia, grandes distâncias, cargas próximas de zero e sem alterações significativas no HOMO-LUMO. Os nanotubos *armchair* se mostraram mais estáveis energeticamente, porém as interações foram mais fortes com os nanotubos *zigzag*. Houve maior interação com os derivados na parte externa do nanotubo, justificada pela reatividade nas paredes do tubo devido sua curvatura. Os nanotubos puros apresentaram *gap* de semicondutor e após a funcionalização o *gap* aumentou aparecendo características isolantes. Interações físicas não modificam as propriedades das estruturas, e a qualquer estímulo podemos obter as estruturas isoladas, características importantes para o desenvolvimento de um sistema de entrega de drogas como possível aplicação para o desenvolvimento deste trabalho.

Palavras Chaves: Nanotubo de carbono, 1,4-Diidropiridinas, Funcionalização.

ABSTRACT

In recent decades since its discovery in 1991, because their electronic, mechanical and structural properties as well as its nanometer size the carbon nanotubes have been the subject of studies for many nanotechnologies applications ranging from electronics in nanocomposite generation and storage to biomedical energy, such as biosensors and drug delivery systems. 1,4-dihydropyridines derivatives obtained via Hantzsch reaction multicomponent are drugs with biological potential application as anti-hypertensive, anti-tumor, anti-HIV and blockers of calcium channels. The use of encapsulated drugs or nanostructures coupled to assist in the reduction of side effects, increased solubility and the body so that the drug is delivered to specific sites of action. In this work an initial theoretical study of carbon nanotube pure singlewall in armchair and zigzag conformations with 5 levels, and with 40 and 48 atoms per level interacting with 1,4-dihydropyridines derivatives 5 was carried out. Then, performed a theoretical study of their functionalization of nanotubes amide and carboxylic acid and subsequent interaction with groups derived. To perform the calculations of energy loads, HOMO-LUMO was used quantum semi-empirical (MOPAC-PM7) methods. There was only physical interaction between pure and functionalized nanotubes and derivatives demonstrated by small variations of energy, great distances and no significant changes in the HOMO-LUMO orbitals. Armchair nanotubes were more stable energetically, but the interactions were stronger with the zigzag nanotubes. There was more interaction with derivatives on the outside of the nanotube, justified by the reactivity on the tube walls due to its curvature. Pure nanotubes showed gap semiconductor and after functionalization increased the gap insulating characteristics. Physical interactions do not alter the properties of structures, and any stimulus can obtain the isolated structures are important for the development of a drug delivery system as possible application for the development of working characteristics.

Keywords: Carbon nanotube, 1,4-Dihydropyridines, Functionalization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Representação das hibridizações dos orbitais do carbono 17

Figura 2.2. Alótropos do Carbono 18

Figura 2.3. Nanotubos de carbono de múltiplas camadas 18

Figura 2.4. Representação de nanotubos de carbono de camada simples 19

Figura 2.5. Classificação de NCs conforme o enrolamento do grafeno 20

Figura 2.6. Rota sintética usada para ligar grupos COOH em SWNTs 23

Figura 2.7. Síntese clássica de DHPs 24

Figura 2.8. Representação esquemática dos substituintes no derivado 1,4-DHP 25

Figura 2.9. Conformações DHPs 26

Figura 5.1. Tipos e regiões de SWNTs para interação com as DHPs 33

Figura 5.2. Tipos e regiões de DHPs para interação com os NCs. 33

Figura 6.1. Representação dos derivados 1,4-DHP e seus sítios de interação 37

Figura 6.2. Representação dos modelos de SWNT 38

Figura 6.3. Energias Totais das interações dos *SWNTs* com os 1,4-DHPs. A)Clusters com SWNT (10,10)(20,0); B) Clusters com SWNT (12,12)(24,0) 45

Figura 6.4. Interações entre diidropirinas e nanotubos (10,10) e (20,0) 46

Figura 6.5. Interações entre diidropirinas e nanotubos (12,12) e (24,0) 35

Figura 6.6. Diedros do derivado 1,4-DHP-3,4-Cl antes e depois das interações internas e externas 48

Figura 6.7. Análise de variação de energia entre os clusters com conformação *armchair* e *zigzag* 52

Figura 6.8. Distâncias médias menores que 3,000 Å . 55

Figura 6.9. Diâmetros dos nanotubos após as interações com as 1,4-DHPs 57

Figura 6.10. Análise das cargas nas interações entre SWNTs puros e DHPs 58

Figura 6.11. Regiões do SWNT utilizadas para o somatório de cargas 59

Figura 6.12. Análise das cargas por região 60

Figura 6.13. Variação das cargas entre as regiões perto e longe dos derivados 61

Figura 6.14. Regiões dos DHP utilizadas para o somatório de cargas 62

Figura 6.15. Análise |HOMO-LUMO| da interação entre SWNT e 1,4-DHP 63

Figura 6.16. Densidade de Estados da interação entre os SWNT e os 1,4DHPs 65

Figura 6.17. Funcionalizações dos SWNTs com o grupo amida 66

Figura 6.18. Funcionalizações dos SWNTs com o grupo carboxílico 67

Figura 6.19. Energias Totais das Funcionalizações dos SWNTs com $CONH_2$ e COOH 69

Figura 6.20. Variação de energia da funcionalização dos SWNTs com $CONH_2$ e COOH 74

Figura 6.21. Análise das cargas no local da interação entre SWNT e grupos amida e carboxílico 75

Figura 6.22. Densidade de estados para a funcionalização dos SWNTs com os grupos COOH e $CONH_2$ 78

Figura 6.23. Análise de variação de energia da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados com amida externa e interna 81

Figura 6.24. Análise de variação de energia da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados com carboxílico externo e ponta 82

Figura 6.25. Análise de |HOMO-LUMO| da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados com amida externa e interna 83

Figura 6.26. Análise de |HOMO-LUMO| da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados com carboxílico externo e ponta 84

LISTA DE QUADROS

Quadro 3.1. Comparação entre os métodos semi-empíricos quanto ao número de compostos usados para parametrização 29

Quadro 6.1. Energias e |HOMO-LUMO| de singlewalls *armchair* e *zigzag* puros 39

Quadro 6.2. Energia total e variação de energia de derivados 1,4-diidropiridina 41

Quadro 6.3. Energias Totais e variação de energia nas interações entre SWNTs e DHPs 43

Quadro 6.4. Distâncias médias entre os átomos com distâncias < 3,000 Å 54

Quadro 6.5. Diâmetros dos nanotubos antes e após as interações com as 1,4-DHP 56

Quadro 6.6. Ângulos da carbonila dos grupos amida e carboxílico 70

Quadro 6.7. Ângulos do carbono do nanotubo participante da funcionalização 71

Quadro 6.8. Distâncias de ligação e energia total de SWNT funcionalizados 72

Quadro 6.9. Valores de |Homo-Lumo| dos SWNTs puros 76

Quadro 6.10. Valores de |Homo-Lumo| na funcionalização de SWNT 77

Quadro 6.11. Variação de energia e |HOMO-LUMO| da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados externamente 79

ABREVIAÇÕES E SÍMBOLOS

Å – Ângstron = 10^{-10} m = 100 pm

ABO – Aproximação de Born-Oppenheimer

COOH – grupo carboxílixo

$CONH_2$ – grupo amida

DFT – Density Functional Theory

DHPs - Diidropiridinas

eV – Elétron-Volts = 23,04 Kcal.mol^{-1} = 96,48456 kJ.mol^{-1}

HF – Hartree-Fock

HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital*

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

me= mile-elétron-volt (1,6 X 10^{-21})

MNDO – Modified Neglect of Differential Overlap

MWNTs – Nanotubos de carbono de parede múltiplas

MOPAC – Molecular Orbital Package

NC – Nanotubos de Carbono

nm – Nanômetro = 10^{-9} m = 10 pm

PM7 – Parametric Method 7

SWNTs – Nanotubos de carbono de parede simples

1,4-DHP-H – Dietil 2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilado

1,4-DHP-Ph – Dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilado

1,4-DHP-3-OH – 2,6-dimetil-3,5-bis(etoxicarbonil)-4-(m-hidroxifenil)-1,4-diidropiridina

1,4-DHP-3-NO_2 – Dietil 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilado

1,4-DHP-3,4-Cl – 3-etil 5-metil 4-(2,3-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 15
2.1 Nanotecnologia 15
2.2 Nanotubos de Carbono 16
2.2.1 Propriedades Estruturais 19
2.2.2 Propriedades Eletrônicas 20
2.2.3 Propriedades Químicas e de Superfície 21
2.4 Funcionalização de Nanotubos 21
2.5 Diidropiridinas 24
3 MÉTODOS 27
3.1 A Equação de *Schrödinger* 27
3.2 Os métodos semi-emípíricos 28
3.3 Os métodos *ab initio* 29
4 OBJETIVOS 30
4.1 Objetivos Gerais 30
4.2 Objetivos Específicos 30
5 METODOLOGIA 31
5.1 A construção dos modelos 31
5.2 Interação dos SWNTs com 1,4-DHPs 32
5.3 Funcionalização dos SWNTs com grupos (-$CONH_2$) e (-COOH) 34
5.4 Interação dos SWNTs funcionalizados com derivados 35
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO 36
6.1 A construção dos modelos 36
6.2 Análise das estruturas isoladas 39
6.2.1 Otimização dos SWNTs 39
6.2.2 Otimização das 1,4-DHPs 40
6.3 Interações entre derivados 1,4-DHPs e os SWNTs puros 42
6.3.1 Análise das energias 42
6.3.2 Análise da variação das energias 51
6.3.3 Análise das distâncias e dos diâmetros 53
6.3.4 Análise das Cargas 58
6.3.5 Análise do |Homo-Lumo| 63

6.4 Funcionalização dos nanotubos de carbono com grupos amida e carboxílico 66
6.4.1 Análise das energias 66
6.4.2 Análise das distâncias 71
6.4.3 Análise da variação de energias 73
6.4.4 Análise das Cargas 74
6.4.5 Análise do |HOMO-LUMO| 76
6.5 Interação dos derivados 1,4-DHPs com nanotubos funcionalizados 78
6.5.1 Análise das Variações de Energias, Distâncias e HOMO-LUMO 78
7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS 85
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 87
APÊNDICE A
APENDICE B

1. INTRODUÇÃO

Nanociência é o estudo de materiais em escala nanométrica (1 ~ 100 nm). Os processos de estudo incluem síntese, caracterização e análise dos nanomateriais (MARQUES, 2014).

A nanotecnologia é a capacidade para construir materiais e dispositivos funcionais com base na manipulação controlada de matéria, na escala nanoscópica, para aplicações tecnológicas específicas, explorando fenômenos físicos, químicos ou biológicos nessa escala (MARQUES, 2014).

Inserido neste contexto, materiais como os nanotubos de carbono (NC) (IIJIMA, 1991) mostram-se como objeto de grande interesse e relevância no desenvolvimento de novos dispositivos e processos, encontrando aplicabilidade em áreas de estudos que vão desde a eletrônica até a farmácia e medicina (nanomedicina).

Os NC apresentam dimensões que se assemelham as encontradas nas moléculas biológicas, como são estáveis e pouco reativos, devemos utilizar de processos que sejam capazes de potencializar a sua reatividade, tais como a dopagem substancional e a funcionalização de elementos, uma vez que as mesmas possibilitam alterações em sua reatividade, podendo modificar suas propriedades eletrônicas e mecânicas (SILVA, 2007).

Assim, pode-se usar a funcionalização para explorar e aplicar os NCs no desenvolvimento de sensores biológicos e transportadores de fármacos, por facilitar sua interação com moléculas orgânicas e biológicas (SOUZA e FAGAN, 2007; MENEZES, 2008) como na interação com os derivados 1,4-diidropiridina, fármacos utilizados como bloqueadores de canais de cálcio, justificando a importância e continuidade deste trabalho.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Nanotecnologia

O nascimento da nanotecnologia data de 1959, quando o físico Richard Feynman no CalTech, Califórnia, proferiu, na Reunião Anual da American Physical Society, a palestra “There’s plenty of room at the bottom” (“Há mais espaços lá embaixo”). Feynman anunciava ser possível condensar, na cabeça de um alfinete, as páginas dos 24 volumes da Enciclopédia Britânica, afirmando que muitas descobertas se fariam com a fabricação de materiais em escala atômica e molecular (FEYNMAN, 1960).

A Nanotecnologia refere-se à concepção, caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas, devido manipulação de suas propriedades físicas, químicas e biológicas, controlando a forma e tamanho à escala nanométrica (FERREIRA; RANGEL, 2009).

Nessa escala os sistemas e materiais apresentam uma elevada razão área / volume, que gera uma enorme área superficial disponível para fenômenos de adsorção (física ou química) e reatividade química, essencial para os processos de catálise, sensores e reconhecimento molecular. As propriedades óticas, elétricas, mecânicas, magnéticas e químicas podem ser manipuladas de forma controlada e sistemática ajustando o tamanho, a forma e a composição química destes materiais (OTRANTO; GOLDMAN, 2012; MARQUES, 2014).

A matéria pode ser rearrumada nessa escala através de interações fracas, tais como dipolo eletrostático, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, interações hidrofóbicas ou hidrofílicas, aglomeração fluídica e outras formas de agregação (FERREIRA; RANGEL, 2009).

O interesse em nanoestruturas cresce de forma extraordinária a cada ano, devido à sua potencialidade em diversas áreas científicas e tecnológicas: como catálise, sensores biológicos, materiais optoeletrônicos, liberação controlada de fármacos e bioencapsulação. A busca, nos dias de hoje, é por métodos de preparação, caracterização e manipulação de nanoestruturas para um uso específico, como no caso da nanomedicina, com a nanotecnologia associada a fármacos (MARQUES, 2014; KIM *et al*, 2010).

A nanomedicina pretende usar as propriedades e as características físicas de nanomateriais para o diagnóstico e tratamento de doenças em nível molecular (HERMOSILLA; CHARLES, 2008; KIM, 2010).

Nexte contexto, os nanomateriais mais utilizados associados aos fármacos, são os fulerenos, nanotubos de carbono e polímeros que formam nanocápsulas (FAGAN; BEVILAQUA; SCHUCH, 2007).

2.2 Nanotubos de Carbono

Nanotubos de carbono são compostos de átomos de carbono sp^2 dispostos em uma geometria cilíndrica quase unidimensional (MARULANDA, 2010), com diâmetros típicos variando entre 0,7-2 nm e comprimentos típicos que variam de 20 nm-20 centímetros.

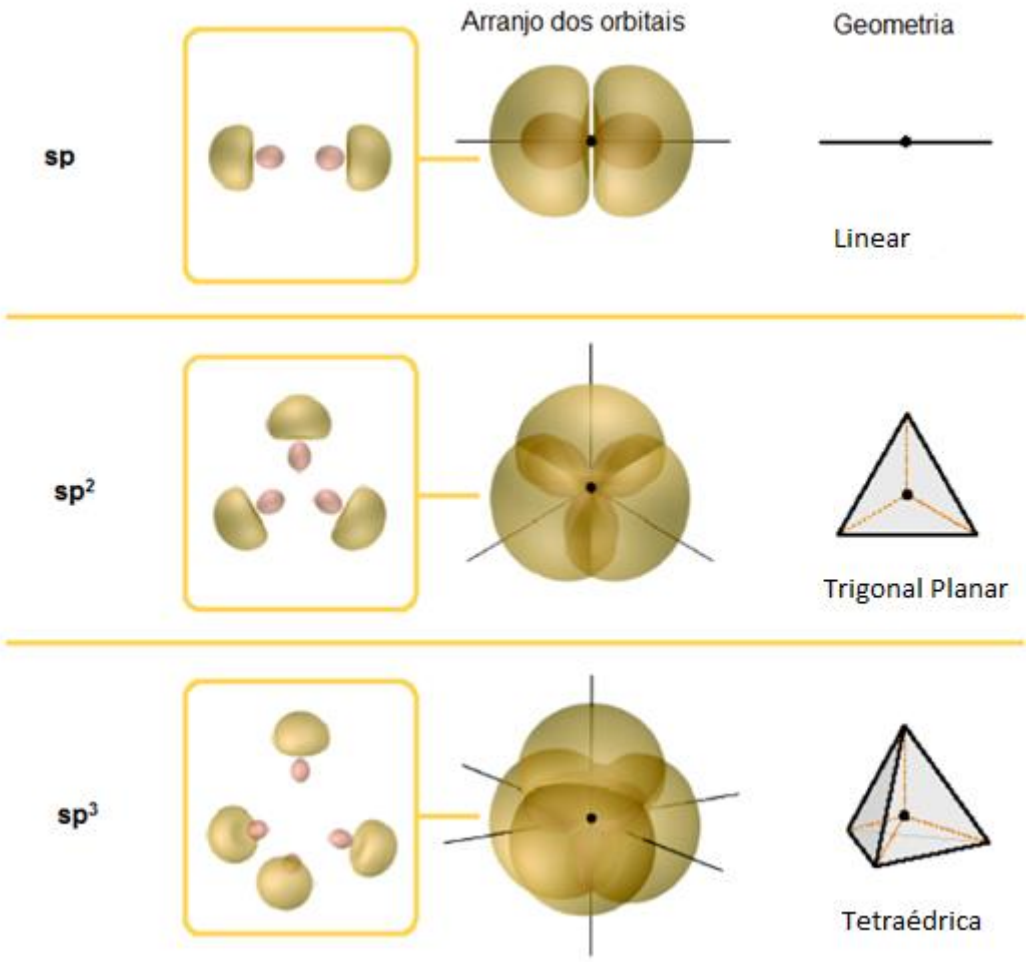
Os nanotubos de carbono possuem várias propriedades desejáveis, incluindo resistência mecânica elevada, alta razão entre superfície/volume, condutividade elétrica, baixa densidade de massa, a resistência à degradação química e propriedades ópticas únicas. Estas propriedades são adequados para aplicações biomédicas, e SWNTs mostram a promessa como biomateriais intracelulares, uma vez que não são reativos e resistente a ácidos, bases, enzimas, fadiga mecânica e temperatura. Atualmente, aplicações biomédicas baseadas no SWNT incluem o uso de biossensores, as interfaces para dispositivos microeletrônicos, agentes de imagem de tecido, veículos de entrega de ácidos nucléicos e fármacos, agentes de terapia fototérmica, materiais para substratos de cultura de tecidos e células de controle padrão crescimento e potenciadores para matrizes de engenharia de tecidos. Sugerindo que as interações SWCNT com componentes intracelulares pode permitir o avanço das tecnologias médicas celulares (HOLT *et al* 2012).

O elemento carbono é o sexto da tabela periódica, que no estado fundamental apresenta seis elétrons que ocupam os orbitais $1s^2$, $2s^2$ e $2p^2$. O orbital $1s^2$ contém dois elétrons fortemente ligados ao núcleo que não participam de ligações químicas. Quatro elétrons ocupam os orbitais $2s^2$ e $2p^2$ mais fracamente ligados, chamados de elétrons de valência. A diferença de energia entre os orbitais 2s e 2p é menor do que as energias típicas de ligação, permitindo que as funções deste estado se misturem

originando estados moleculares híbridos, que formarão ligações covalentes (DRESSELHAUS; SAITO; DRESSELHAUS, 1998; O'CONNELL, 2006).

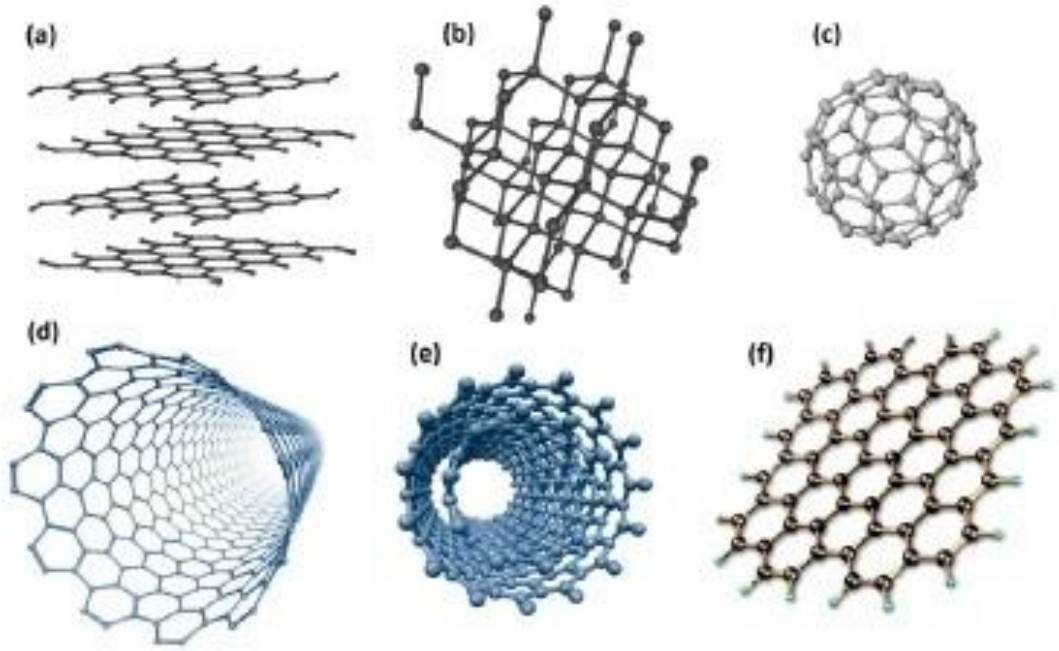
Os orbitais do carbono pode assumir as hibridizações do tipo sp, sp^2 e sp^3 conforme demonstrado na Figura 2.1.

Figura 2.1. Representação das hibridizações dos orbitais do carbono (AZZELLINI, 2007 - adaptado).



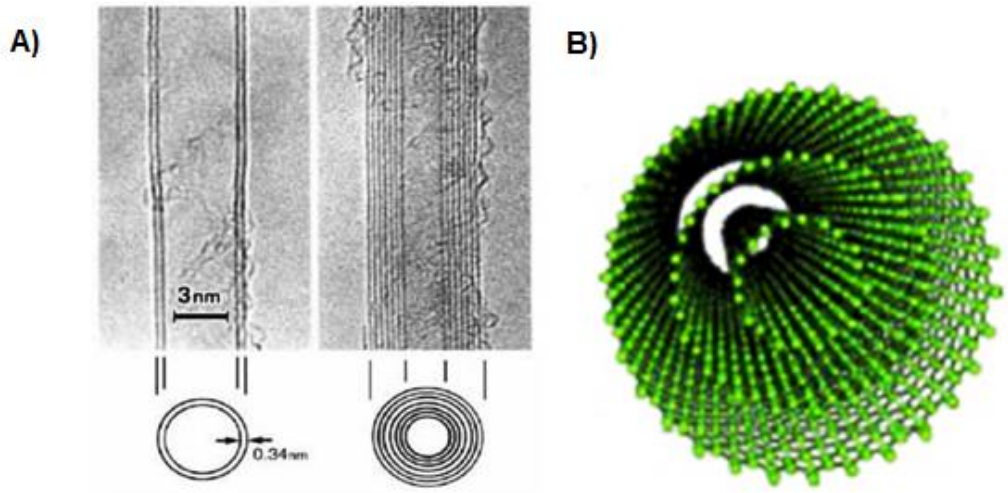
As diferentes formas estruturais que o carbono pode assumir (Figura 2.2) estão relacionadas com estes diferentes tipos de hibridização dos orbitais (DRESSELHAUS; SAITO; DRESSELHAUS, 1998; O'CONNELL, 2006).

Figura 2.2. Alótropos do Carbono. a) grafite; b) diamante; c) fulereno; d) nanotubo de carbono de parede simples; e) nanotubo de carbono de parede múltipla; f) grafeno (ZARBIN; OLIVEIRA, 2013).



Os NC foram descobertos nos anos 90 com o trabalho de IIJIMA (1991), que demonstrava a formação de cilindros concêntricos (dois ou mais), com espaçamento de 0,34 nm, diâmetro externo da ordem de 4-30 nm, diâmetro do cilindro mais interno da ordem de 2,2 nm e comprimentos de até 1 μm. Os MWNT (*Multi-walled carbon nanotube*) mostrado na Figura 2.3 foram os primeiros NCs a serem sintetizados.

Figura 2.3. Nanotubos de carbono de múltiplas camadas (IIJIMA, 1991; ZARBIN, 2007). A) Na esquerda, duas camadas e na direita 7 camadas; B) Três camadas.



Aproximadamente dois anos depois IIJIMA e ICHIHASHI (1993) demonstraram a síntese de NCs de camada simples – SWNT (*Single wall carbon nanotubes)* demonstrado na Figura 2.4.

Figura 2.4. Representação de nanotubos de carbono de camada simples (ZARBIN, 2007)

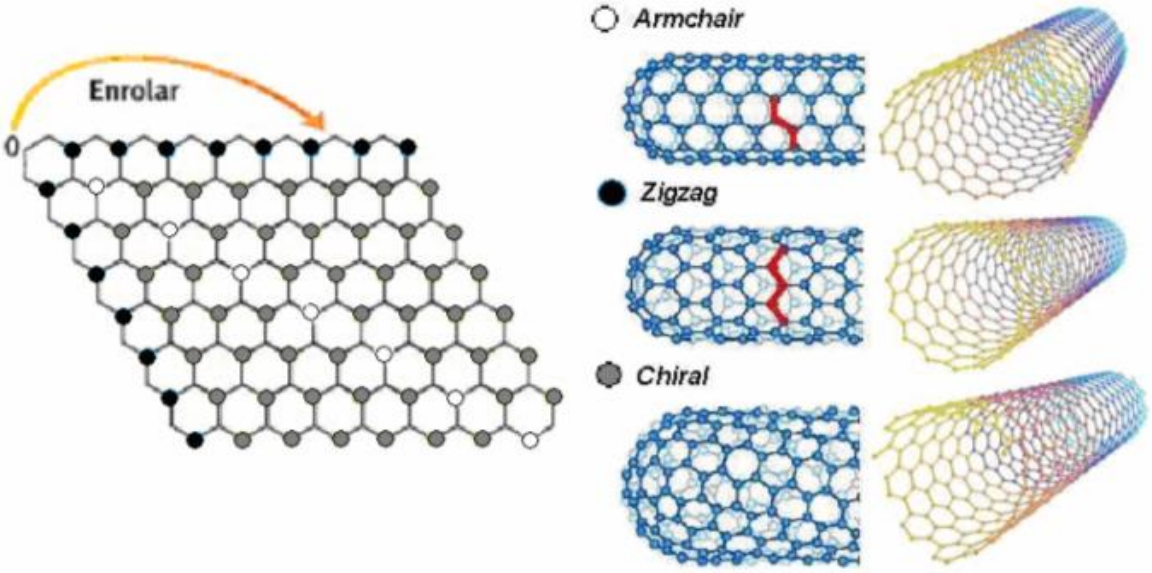
A descoberta dos SWNT representou uma grande evolução com relação aos similares MWNT, sugerindo aplicações tecnológicas e possibilidades de especulações teóricas excepcionais desses materiais, devido, principalmente, ao seu comportamento eletrônico singular (HOLT *et al* 2012).

2.2.1 Propriedades Estruturais

A simetria dos NCs é dada pela maneira como a folha de grafeno se enrola.

Para se gerar um nanotubo, basta unir um átomo de carbono, representado por 0 na Figura 5, a qualquer outro átomo. Se o carbono “0” é unido a um átomo “●” qualquer, obtém-se um nanotubo do tipo *zigzag*, se for unido a um átomo “○” obtém-se o nanotubo do tipo armchair, e se for unido a um átomo “◉” o nanotubo é do tipo quiral. A Figura 2.5 também ilustra os tipos de nanotubos de carbono (MENEZES, 2008).

Figura 2.5. Classificação de NCs conforme o enrolamento do grafeno (MENEZES, 2008).



A maioria das propriedades dos SWNT depende do seu diâmetro e ângulo quiral. Estes dois parâmetros resultam dos chamados índices de Hamada (n,m), quando n=m o nanotubo tem conformação armchair, quando m=0 será zig-zag e quando n ≠ m ≠ 0 ele será quiral (KIRCH, 2014).

2.2.2 Propriedades Eletrônicas

A estrutura eletrônica de um nanotubo de parede simples pode ser obtida do grafite bidimensional (grafeno) (MENEZES ,2008).

O grafeno possui um “gap” (separação entre as bandas de valência e condução) de energia nulo, ou seja, a banda de valência toca a banda de condução. Em comparação com o grafeno, os nanotubos são restritos, pois ao longo de sua circunferência existe uma quantização dos comprimentos de onda associados à função de onda dos elétrons (SOUZA; FAGAN, 2007).

Podemos em função dos índices de Hamada (n,m), determinar se um nanotubo é metálico, quando n-m é múltiplo de 3, ou em caso contrário é semicondutor. Todos os nanotubos do tipo armchair são metálicos, enquanto que os *zigzag* e *quiral* podem ser metálicos ou semicondutores (KIRCH, 2014).

2.2.3 Propriedades Químicas e de Superfície.

Raios pequenos, superfícies grandes e hibridização σ − π fazem os nanotubos de carbono muito atrativos em aplicações químicas e biológicas devido à sua forte suscetibilidade para interações químicas ou de vizinhança (MENEZES, 2008; MARIA 2007).

Há uma grande variedade de compostos de carbono com reatividades diferentes. Isto acontece porque os parâmetros que afetam a reatividade variam extensamente (ordem estrutural, vacâncias, índices de impureza, etc.). Duas fontes principais de reatividade nos SWNTs são a curvatura da geometria e o desemparelhamento dos orbitais π. A curvatura na extremidade do tubo conduz a uma modificação dos orbitais moleculares dos átomos de carbono e a um deslocamento da densidade eletrônica para a parte externa do tubo, correspondendo a uma reatividade realçada na superfície exterior (MARIA, 2007).

2.3 Funcionalização de Nanotubos

Uma vez que os nanotubos são estáveis devido à aromaticidade e às fortes ligações sp^2 entre seus átomos, a manipulação de suas propriedades físicas e químicas pode ser realizada através do processo de funcionalização, ou seja, adsorção ou ligação de átomos ou moléculas as suas paredes ou pontas. A funcionalização pode tornar os NCs menos tóxico e mais biocompatíveis e, portanto, facilita a sua interação com moléculas orgânicas, biológicas ou com outros grupos químicos, como fármacos ou DNA (OLIVEIRA *et al*, 2011).

A funcionalização dos nanotubos através de suas paredes, suas pontas, ou por encapsulamento, pode ser feita através da adsorção de átomos ou moléculas diretamente, dopagens substitucionais (onde átomos dopantes substituem átomos de carbono na rede), deformações ou adsorção de grupos químicos funcionais. Isto poderia aumentar a reatividade química dos nanotubos, alterando as propriedades dos nanotubos puros (MENG *et al*, 2009). Nanotubos com moléculas ligadas quimicamente podem ter sua interação com outros grupos químicos facilitada, como fármacos, por exemplo, que é o objeto de estudo deste trabalho.

A interação entre estas moléculas e a superfície dos nanotubos pode se dar via adsorção física, onde ocorrem fracas interações entre os nanotubos e as moléculas, ou via adsorção química, onde há a formação de ligações covalentes entre estas estruturas, de modo que os nanotubos poderiam atuar ainda como sensores para identificar modificações nas moléculas adsorvidas (OLIVEIRA *et al*, 2011).

As vantagens da adsoção física é que os nanotubos podem ser recuperados das amostras pelo processo de defuncionalização: química e térmica no estado sólido. A remoção de um sistema ligante do nanotubo é uma propriedade essencial para o desenvolvimento de dispositivos a base de nanotubos para entrega de fármacos ou sensores reversíveis de moléculas (MENEZES, 2008). Outra vantagem, as propriedades eletrônicas dos nanotubos são mantidas porque a estrutura sp^2 e a conjugação dos átomos de carbono do tubo são conservadas (SOUZA e FAGAN, 2007)

Um importante aspecto da funcionalização química a ser considerado é que há uma reatividade preferencial para com os SWNTs metálicos em relação aos semicondutores pois possuem diferentes valores de constante dielétrica (MENEZES, 2008; SOUZA ; FAGAN, 2007).

A funcionalização orgânica com adição covalente de ligantes hidrofóbicos torna os nanotubos solúveis em meio aquoso e facilita a interação com macromoléculas celulares. Duas principais estratégias são muito utilizadas para acoplar grupos funcionais ao tubo, a primeira consiste no tratamento oxidativo usando soluções fortemente ácidas ou gases oxidantes como oxigênio (O_2) ou dióxido de carbono (CO_2), que podem quebrar os tubos cobrindo com funções carboxila (-COOH), carbonila (-CO-) e/ou hidroxila (-OH) suas pontas e seus pontos de defeitos. As carboxilas, carbonilas ou hidroxilas são então usadas para incorporar uma variedade de outros grupos para solubilizar o nanotubo.

O segundo tipo de funcionalização covalente é baseado nas reações de adição, permitindo que sejam anexados diferentes grupos funcionais, ambas estratégias podem ter efeitos diferentes nas propriedades intrínsecas dos nanotubos (MENG *et al*, 2009; SOUZA ; FAGAN, 2007).

O átomo de carbono do -COOH tem a capacidade de ligar-se covalentemente com os C do tubo, tornando fácil a remoção do grupo -OH usando um agente

acoplador (cloreto de tionila), podendo-se anexar outros grupos ou moléculas. A Figura 2.7 mostra uma rota usada para incorporação de moléculas de NH_2 em nanotubos de carbono através de reações com grupos carboxílicos, gerando nanotubos funcionalizados com amida (-$CONH_2$) (RAMANATHAN *et al*, 2005; MENG *et al*, 2009; MARIA 2007).

Figura 2.6. Rota sintética usada para ligar grupos COR em SWNTs (RAMANATHAN *et al* , 2005; SOUZA, FAGAN, 2007).

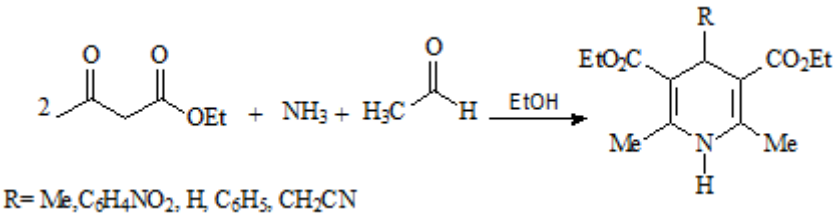
Uma forma de analisar a interação dos nanotubos de carbono com átomos e moléculas é através do comportamento da transferência de carga entre o SWNT e o sistema adsorvido e experimentalmente utiliza-se a técnica de espectroscopia Raman ressonante pois pode-se determinar esse processo através das mudanças induzidas no espectro Raman ressonante (intensidade, deslocamento nos números de onda e perfil dos picos) (SOUZA; FAGAN, 2007).

As potenciais aplicações biológicas e biomédicas de nanotubos de carbono têm sido focos de pesquisa desde a sua descoberta. A bio-funcionalização conjugando NC com DNA, proteínas, hidratos de carbono, fármacos os torna possível para as aplicações como biossensores e transportadores de drogas até mesmo as moléculas de diidropiridinas, com abordagem neste trabalho.

2.4 Diidropiridinas

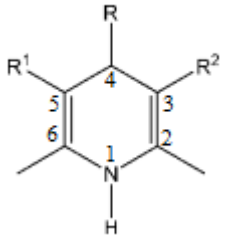
As diidropiridinas (DHPs) são obtidas pela reação multicomponente de Hantzsch sendo definida como a reação de um aldeído com dois equivalentes de um composto *β*-dicarbonílico e amônia (Figura 2.7). A reação é realizada pelo aquecimento dos reagentes em álcool, e os rendimentos são de bons á excelentes (EISNER, KUTHAN, 1972).

Figura 2.7. Síntese clássica de DHPs (EISNER, KUTHAN, 1972).



A família das DHPs é representada pelo grupo 1,4-diidropiridina, sendo o farmacóforo desta classe, o núcleo heretocíclico pentassubstituído. Normalmente, esses substituintes incluem (Figura 2.8) um anel lipofílico na posição 4, pequenos grupos alquílicos nas posições 2 e 6 e funções éster com cadeias de tamanhos variáveis nas posições 3 e 5 (LÓPEZ-ALARCÓN et al, 2003).

Figura 2.8. Representação esquemática dos substituintes no derivado 1,4-DHP (SAINI *et al*, 2008).



Diidropiridinas são de extrema importância em sistemas biológicos, particularmente o NADH que está envolvido na oxidação-redução biológica, com ação protetora contra as radiações ionizantes (EISNER; KUTHAN, 1972).

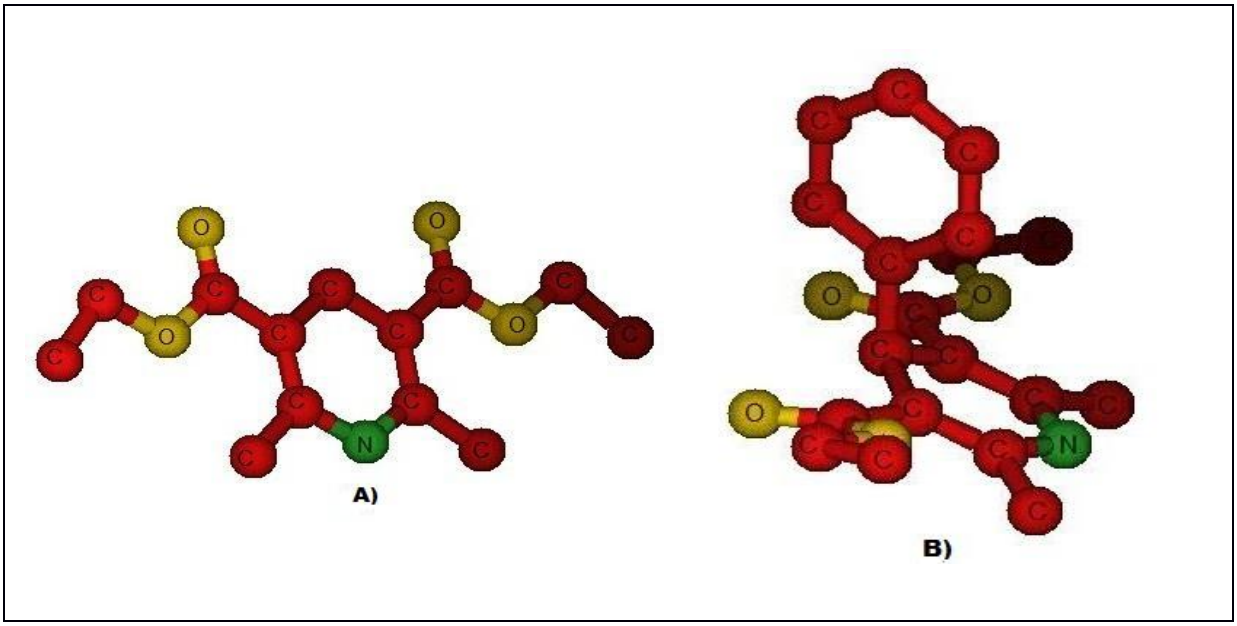
Diidropiridinas são anti-hipertensivos, eficazes bloqueadores dos canais de cálcio, reduzem o conteúdo de cálcio da parede arteriolar, resultando em decréscimo da resistência vascular periférica, reduzem a morbidade e mortalidade cardiovasculares. Diidropiridinas como: nifedipina, nitrendipina, felodipina, isradipina, amlodipina, lacidipina, nitrendipina, etc são os mais utilizados no tratamento de hipertensão arterial (OIGMAN; FRITSCH, 1998; KOHLMANN et al,2010).

O principal modo de ação das DHPs consiste em bloquear a entrada de Ca^{2+} para o interior da célula muscular lisa isto é possível graças a capacidade dessas drogas se ligarem reversivelmente a sítios receptores existentes (SCHWARTZ *et al.*, 1998) .

Obtêm-se bons rendimentos quando os substratos possuem grupos que retiram elétrons, aldeídos com impedimentos espaciais como benzaldeído *o*-substituído, geralmente leva a baixos rendimentos (CZAKÓ e KÜRTI, 2005).

Estudos de raio-x demonstraram diidropiridinas com substituição na posição 4 adotam a conformação planar (Figura 2.9 A) (LEUSTRA *et al*, 1979). Porém as DHPs com substituição aril ou piridil na posição 4 induzem a uma configuração “flat boat” (barco plano) (Figura 2.9 B) (GOLDMANN *et al*, 1990; FOSSHEIM *et al*, 1994).

Figura 2.9. Conformações DHPs. a) Conformação planar, b) Conformação flat boat.



Segundo Gaudio (1992), através do estudo teórico das estruturas das 1,4-diidropiridinas, o anel piridínico apresenta conformação bote, sendo o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio situa-se na posição equatorial do anel piridínico enquanto que o anel fenílico esta ligado na posição axial (conformação bioativa). E o receptor do fármaco encontra-se a 4.8 Å em relação ao anel piridínico e 6.1 Å do anel fenílico.

3. MÉTODOS

3.1 *A Equação de Schrödinger*

Erwin Schrödinger elaborou uma equação fundamental capaz de descrever a energia de um sistema. Com base no princípio de Fermat, Schrödinger estabeleceu uma equação que pudesse descrever o comportamento ondulatório da matéria. Do ponto de vista mecânico a determinação da estrutura e propriedades de um sistema de férmions se resume na resolução da Equação 3.1, que representa a Equação de Schrödinger independente do tempo e não relativística (SZABO, A., 1989; PARR, R.; YANG, W., 1994).

$$H\Psi = E\Psi \qquad (3.1)$$

Na equação 3.1 o H está representando o operador Hamiltoniano nuclear e eletrônico, Ψ a função de estado do sistema sob análise. O operador H pode ser expresso através da Equação 3.2 :

$$H = -\sum_{i=1}^{N} \frac{\hbar^2}{2\mathrm{m}} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^{M} \frac{1}{2\mathrm{m}_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^{N} \sum_{A=1}^{M} \frac{Z_A e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{iA}} + \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{N} \frac{e_2}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} + \sum_{A=1}^{M} \sum_{B>A}^{M} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \qquad (3.2)$$

Na equação 3.2 os dois primeiros termos representam a energia cinética dos elétrons e dos núcleos, o terceiro termo a interação atrativa entre núcleos e elétrons e os dois últimos termos as energias repulsivas das interações entre elétrons e núcleos respectivamente.

O termo Z_A representa a carga do átomo A, R_{AB} a distância entre os núcleos A e B e os termos ∇^2_i e ∇^2_A representam os operadores Laplacianos envolvendo a diferenciação com respeito às coordenadas do enésimo elétron e núcleo respectivamente.

A equação de Schrödinger só pode ser resolvida para sistemas mais simples (SZABO; OSTLUND, 1996). Para situações mais complexas é necessário fazer uso de algumas aproximações e simplificações como a aproximação de Born-

Oppenheimer, Hartree-Fock para os métodos *ab initio* e PM7, MNDO para os semi-empíricos (FOCK, 1930; HARTREE, 1935).

3.2 Os métodos semi-emípíricos

São chamados semi-empíricos os métodos que se baseiam na parametrização, a partir de dados experimentais ou empíricos. Tem-se como principal objetivo o tratamento quantitativo das propriedades de uma molécula, apoiado na confiabilidade dos resultados e baixo custo (DEWAR et al, 1985).

Os métodos semi-empíricos buscam a resolução da Equação de Schrödinger para sistemas grandes, considerando apenas as interações dos elétrons de valência dos átomos do sistema, por isso o tempo computacional é reduzido frente aos métodos ab initio. Os métodos AM1 (Austin Model 1), MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), PM7 (Parametric Method 7) são os métodos semi-empíricos bastante conhecidos.

Nestes métodos as contribuições dos elétrons de um mesmo átomo em uma molécula se dão pelos valores experimentais de átomos isolados quando as integrais de dois centros são consideradas parâmetros ajustáveis do método, como o calor de formação, o potencial de ionização, o momento de dipolo e a geometria da molécula (DEWAR et al, 1985).

O método PM7 é considerado uma nova versão do AM1, PM3 com 83 parametrizações, usando dados experimentais e alguns *ab initio* para os átomos: H, He, Li, Be, B, C, N, O, F, Ne, Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, Ar, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Br, Kr, Rb, Sr, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, Sb, Te, I, Xe, Cs, Ba, La, Lu, Hf, Ta, W, Ph, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, + 15 *lathanide sparkles*. Além de redução no tempo computacional, o PM7 é mais preciso (Quadro 3.1) e com correção a graves erros do PM3 e AM1 (MOPAC, 2012).

Quadro 3.1. Comparação entre os métodos semi-empíricos quanto ao número de compostos usados para parametrização (MOPAC, 2012)

Ano	Método	Compostos usados para parametrização experimental	
1977	MNDO	39	experimental
1985	AM1	~200	experimental
1989	PM3	~500	experimental
2007	PM6	>9000	experimental e *ab initio*
2012	PM7	>9000	experimental e *ab initio*

3.3 Métodos *Ab initio*

Métodos *ab initio* cuja expressão latina significa “desde o princípio” são métodos que buscam a resolução das auto-funções pelo Hamiltoniano fundamental sem parametrizações, ou seja, partindo-se apenas das constantes fundamentais considerando-se todas as interações eletrônicas em uma molécula (PARR *et al*, 1950).

Apresenta como vantagens a confiabilidade e exatidão dos resultados para sistemas de poucos átomos. Portanto, poderiam ser usados como parâmetro para conferir o desempenho de outros resultados calculados com métodos semi-empíricos. Entretanto em sistemas muito grandes pode tornar o tempo computacional alto devido ao grande número de combinações causadas pelo elevado número de auto-funções.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Modelagem de derivados 1,4-diidropiridinas e nanotubos de carbono e estudo teórico da funcionalização não covalente entre as estruturas geradas.

Estudo teórico da funcionalização covalente dos nanotubos de carbono *singlewall* e da posterior interação com os derivados 1,4-diidropiridina.

4.2 Objetivos Específicos

Criação dos modelos de 1,4-DHPs e SWNTs (10,10),(20,0),(12,12),(24,0):

-Criação por coordenadas internas dos derivados 1,4-DHPs e na linguagem shell-bash do linux para os modelos dos SWNTs e estudo das energias e |Homo-Lumo| dos respectivos modelos.

Funcionalização não-covalente de SWNTs puros com 1,4-DHPs:

-Criação das interações por coordenadas internas no linux, cálculo de energias, otimização e análise de distâncias, ângulos, torções, cargas, Homo-Lumo das interações entre os nanotubos de carbono *singlewall* e as diidropiridinas.

Funcionalização covalente de SWNTs com grupos amida e carboxílico:

-Criação das funcionalizações por coordenadas internas no linux, cálculo de energias, otimização e análise de distâncias, cargas, Homo-Lumo da funcionalização covalente dos nanotubos *singlewall* com grupos amidas e carboxílicos.

Interação de alguns dos SWNTs funcionalizados com algumas 1,4-DHPs:

-Criação das interações por coordenadas internas no linux, cálculo de energias, otimização e análise de distâncias, ângulos, torções, cargas, Homo-Lumo da interação das diidropiridinas com os nanotubos funcionalizados.

5. METODOLOGIA

Nesta pesquisa realizou-se a modelagem de cinco derivados 1,4-diidropiridina e quatro nanotubos *singlewall* nas conformações *armchair* (10,10; 12,12) e *zigzag* (20,0; 24,0) puros e funcionalizados com grupos amida (-$CONH_2$) e carboxílico (-COOH). Em seguida realizou-se o estudo teórico da interação entre os modelos construídos.

Para visualização dos gráficos e imagens foram utilizados os aplicativos GNUPLOT e MOLDEN (GNUPLOT, 2012; MOLDEN, 2012).

Para todos os sistemas utilizou-se o método mecânico-quântico semi-empírico PM7.

5.1 A construção dos modelos

Os modelos 1,4-diidropiridina assim como as interações foram construídas através de coordenadas internas. Os modelos de nanotubos de carbono e as coletas de resultados foram obtidos através de algoritmos em linguagem de programação *shell-bash*, alguns destes programas estão dispostos no apêndice A.

Fez-se notações para representar as diidropiridinas e os nanotubos (conforme os índices de Hamada $(n,m)_h$) para facilitar a descrição das estruturas durante o trabalho.

Através da notação Hamada pode-se encontrar o número total de átomos para os nanotubos *zigzag* e *armchair* através das Equações 5.1 e 5.1, respectivamente:

Número de átomos do nanotubo *zigzag* = (n * 2) * h (5.1)

Número de átomos do nanotubo *armchair* = 2 * (n + m) * h (5.2)

Em que h é o numero de níveis do nanotubo.

Após a obtenção das geometrias dos nanotubos de carbono e das diidropiridinas estabilizou-se as estruturas através de cálculos semi-empírico PM7 para encontrar a menor energia total, otimizando a distância de ligação, o ângulo de ligação e o ângulo de torção. O cálculo de variação de energia é realizado através da equação 5.3:

$$\Delta E = E_f - E_i \qquad (5.3)$$

ΔE : variação de energia;

E_f : energia final da estrutura otimizada;

E_i : energia inicial da estrutura sem otimização construída.

5.2 Interação dos SWNTs puros com 1,4-DHPs

Objetivo inicial do trabalho está representado nas Figuras 5.1 e 5.2, na Figura 5.1 representa as possibilidades de interação em vários nanotubos. Nas conformações *armchair* e *zigzag*, nos diâmetros estreitos e largos, nos níveis altos e baixos, com interação na ponta, no meio interno e externo. Porém devido ao grande número de combinações, e a instabilidade de algumas estruturas o trabalho foi realizado apenas com os nanotubos baixos e largos na corformação *armchair* e *zigzag* com interações externa e interna.

Na Figura 5.2 esta representado os cinco derivados 1,4-diidropiridina escolhidos com seus sítios de interação. Devido se tratar de estruturas grandes estáveis com impedimentos espaciais, algumas regiões foram inviáveis na tentativa de interação, além do grande número de combinações possíveis, o trabalho foi realizado apenas com interação na região 1 comum a todos os derivados.

Figura 5.1. Tipos e regiões de SWNTs para interação com as DHPs.

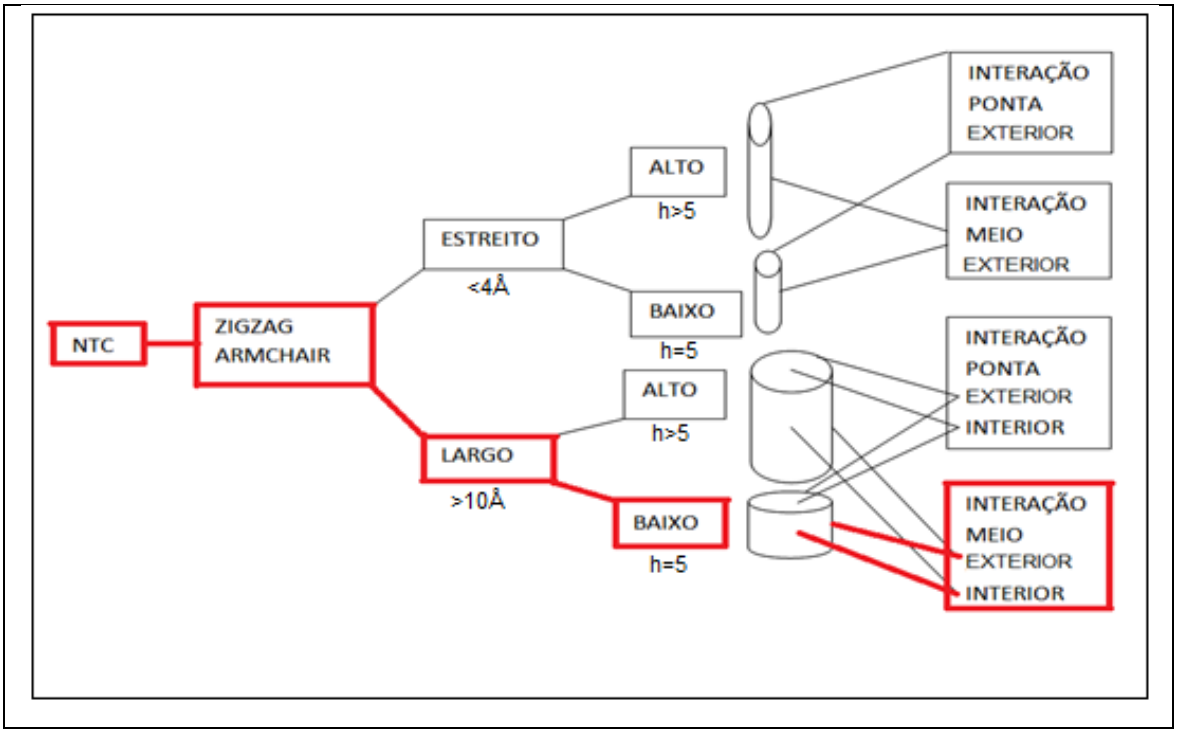
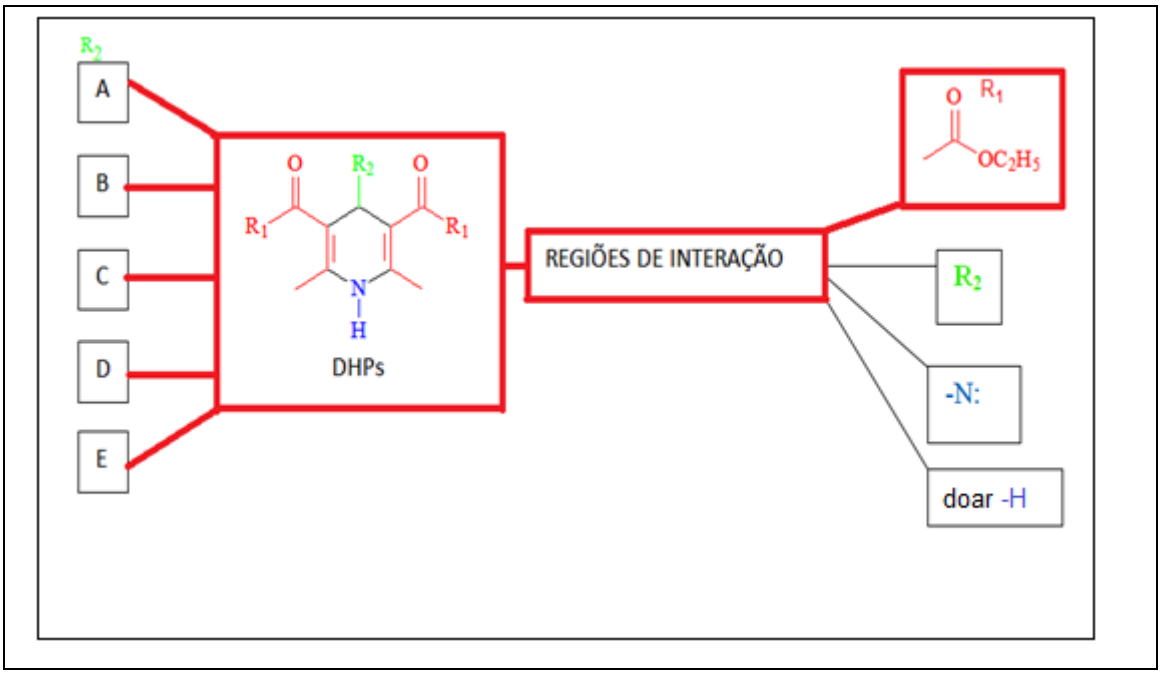


Figura 5.2. Tipos e regiões de DHPs para interação com os NCs.



O estudo da interação dos derivados 1,4-diidropiridina com os nanotubos de carbono puro e funcionalizado, foram realizados utilizando-se métodos mecânico-quânticos semi-empírico PM7 (MOPAC 2012).

As estruturas foram otimizadas com o intuito de encontrar a estrutura mais estável, ou seja, com menor energia total. Os cálculos mecânicos quânticos fornecem diretamente informações sobre os clusters, tais como: energia total, calor de formação, potencial de ionização, distância de ligação, ângulo de ligação, diedros, HOMO, LUMO, cargas e dipolos, alguns resultados foram coletados e analisados conforme a necessidade do trabalho.

As variações de energia foram calculados através da equação 5.4:

$$\Delta E = E_{complexo} - [E_{DHP} + E_{SWNT}] \quad (5.4)$$ (ZANELLA *et al*, 2011; MENEZES, 2008)

ΔE : variação de energia;

$E_{complexo}$: energia total da interação otimizado;

E_{DHP} : energia da DHP isolada otimizada;

E_{SWNT} : energia do SWNT isolado otimizado.

5.3 Funcionalização dos SWNTs com grupos amida ($-CONH_2$) e carboxílico (-COOH)

Para a funcionalização covalente dos SWNT foram criados, manualmente por coordenadas internas, interagindo os grupos $CONH_2$ e COOH com os nanotubos $(10,10)_5$, $(20,0)_5$, $(12,12)_5$, $(24,0)_5$ no meio (interno e externo) e na ponta com carga 0 e multiplicidade *doublet*. Em seguida as estruturas foram otimizadas através do método semi-empírico PM7 pelo software MOPAC, para a obtenção das energias, cargas, distâncias, HOMO, LUMO e tempo computacional, em seguida os resultados de interesse foram coletados e analisados.

As variações de energia foram calculados através da equação 5.5:

$$\Delta E = E_{complexo} - [E_{(COOH/CONH2)} + E_{SWNT}] \quad (5.5)$$ (ZANELLA *et al*, 2011; MENEZES, 2008)

ΔE : variação de energia;

$E_{complexo}$: energia total da interação otimizado;

$E_{COOH/CONH2}$: energia dos grupos amida ou carboxílico isolados otimizados;

E_{SWNT} : energia do SWNT isolado otimizado.

5.4 Interação dos SWNTs funcionalizados com derivados

Realizou-se a interação entre SWNTs funcionalizados com amida e carboxílico e derivados 1,4-DHP. As estruturas foram otimizadas através do método semi-empírico PM7 pelo software MOPAC, para a obtenção das energias e cargas em seguida os resultados de interesse foram coletados e analisados.

As variações de energia foram calculados através da equação 5.6:

$$\Delta E = E_{complexo} - [E_{DHP} + E_{SWNT(COOH/CONH2)}] \quad (5.6)$$ (ZANELLA *et al*, 2011; MENEZES, 2008)

ΔE : variação de energia;

$E_{complexo}$: energia total da interação otimizado;

E_{DHP} : energia da DHP isolada otimizada;

E_{SWNT} : energia do SWNT funcionalizado isolado otimizado.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 A construção dos modelos

Foram construídos cinco derivados 1,4-diidropiridina, sendo quatro derivados com substituição apenas na posição 4 do anel piridínico e um fármaco comercial felodipina com modificação na posição 4 e 3, Figura 6.1.

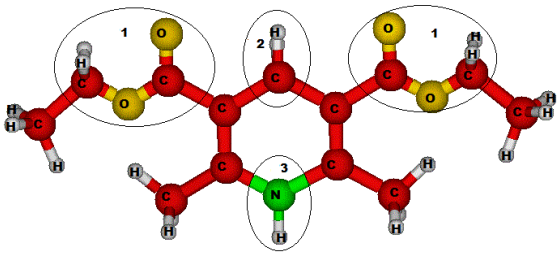
A escolha dos derivados foram realizadas segundo alguns critérios:

- Estruturas de fármacos em potencial;
- Estruturas com vários sítios de reação;
- Núcleo comum anel piridínico que permite comparações;
- Um dos derivados (Felodipina) é comercial.

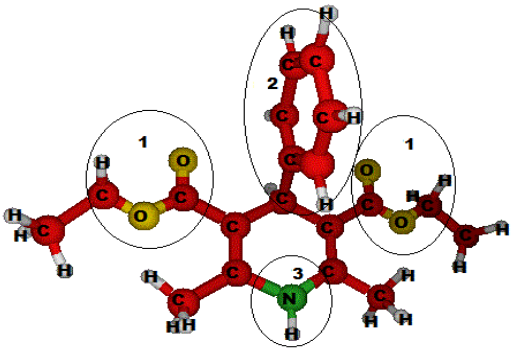
A nomenclatura dos derivados estão descritos na literatura, porém criou-se uma notação (Figura 6.1) para auxiliar na descrição das estruturas durante o trabalho.

Figura 6.1. Representação dos derivados 1,4-DHP e seus sítios de interação.

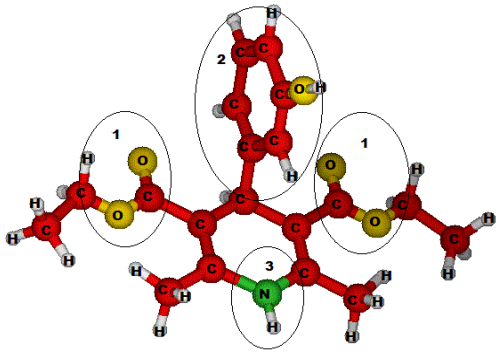
A – Dietil 2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (BOOKER, 1975) (1,4-DHP-H)



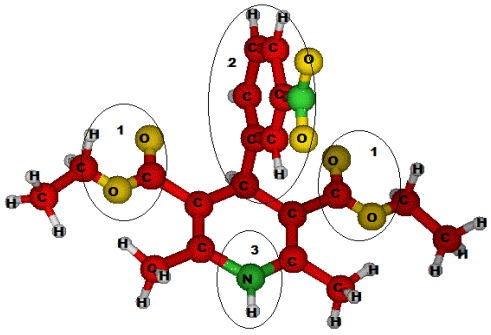
B – Dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (BAI *et al,* 2009) (1,4-DHP-Ph)



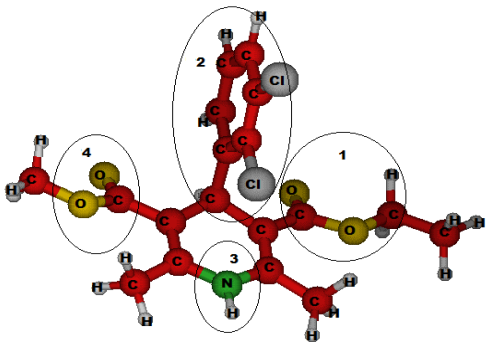
C – 2,6-dimetil-3,5-bis(etoxicarbonil)-4-(m-hidroxifenil)-1,4-diidropiridina (NAVARRETE-ENCINA, 2007) (1,4-DHP-3-OH)



D – Dietil 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (WANG *et al*, 2011) (1,4-DHP-3-NO_2)



E – 3-etil 5-metil 4-(2,3-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-diidropiridina-3,5-dicarboxilato (LATOSIŃSKA *et al*, 2008) (1,4-DHP-3,4-Cl)

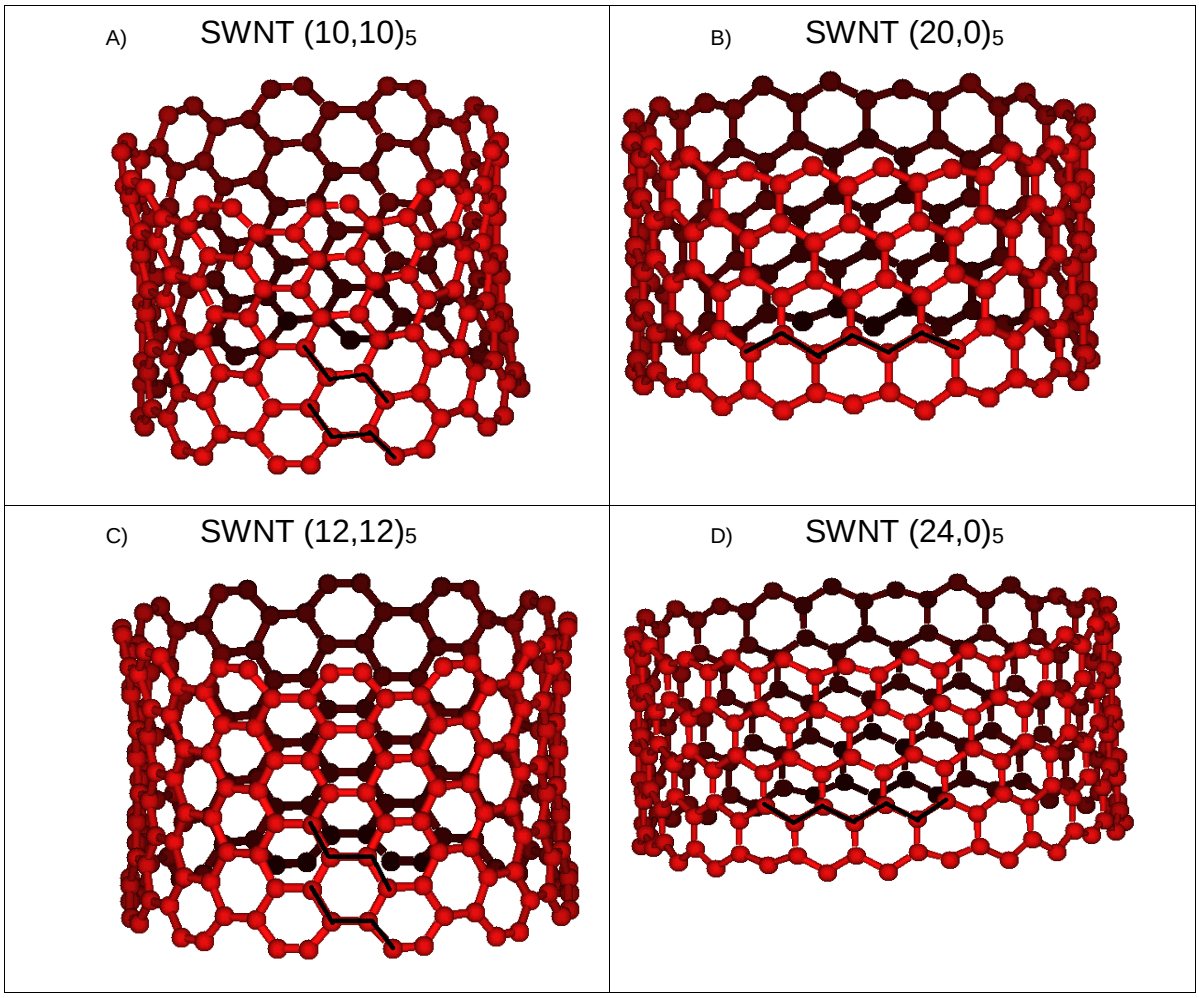


Foram construídos quatro nanotubos de carbono nas conformações armchair e zigzag (Figura 6.2) com modificação no número de átomos por nível.

A escolha dos nanotubos também foram realizadas segundo alguns critérios:

- Nanotubos menores são instáveis de acordo com QIN et al. os menores nanotubos já sintetizados possuem diâmetro de 4 Å. A medida que mais níveis e mais átomos por níveis vão sendo adicionados aos nanotubos, mais estáveis eles vão se tornando.
- Para interação interna com o fármaco os nanotubos precisavam ter diâmetros maiores, os escolhidos foram com aproximadamente 14 e 17 Å de diâmetro.
- Devido a limitação computacional trabalhou-se com estruturas entre 200 a 300 átomos.

Figura 6.2. Representação dos modelos de SWNT.



6.2 Análise das estruturas isoladas

6.2.1 Otimização dos SWNTs

Após a obtenção das geometrias dos nanotubos de carbono e das diidropiridinas estabilizou-se as estruturas através de cálculos semi-empírico (PM7) para encontrar a menor energia total, otimizou-se a distância de ligação, o ângulo de ligação e o ângulo de torção.

Os nanotubos na conformação *armchair* apresentaram energias mais negativas quando comparados com os nanotubos *zigzag* com mesmo número de átomos (Quadro 6.1) o que demonstra sua maior estabilidade. As variações de energias foram obtidas através da equação 5.3.

Quadro 6.1. Energias e |HOMO-LUMO| de singlewalls *armchair* e *zigzag* puros

SWNTs	Energias Não-otimizados (eV)	Energias Otimizados (eV)	ΔE (eV)	|HOMO-LUMO|(eV)
$(10,10)_5$	-24266,88304	-24491,07869	-224,19565	4,56
$(12,12)_5$	-29123,63526	-29391,96565	-268,33039	4,55
$(20,0)_5$	-24439,05591	-24451,93122	-12,875310	3,60
$(24,0)_5$	-29329,01183	-29343,76721	-14,755380	3,62

Com a mesma conformação todos os nanotubos escolhidos possuem 5 níveis, porém um com 40 átomos por nível e o outro com 48 átomos por nível, sendo esta diferença responsável por uma menor energia naqueles modelos que possuem maior quantidade de número de átomos por nível (Tabela 6.1).

PONOMARENKO, RADNY e SMITH (2003) utilizou um modelo empírico para quantificar a energia de nanotubos de carbono de parede simples finitos e com as extremidades abertas, mostrando que as energias destas estruturas com número de átomos fixos, em função do raio, são caracterizadas por um mínimo bem definido para todas as quiralidades. Os tubos finitos são estáveis nas diferentes configurações, com o mesmo número de átomos, têm energias similares, porém, há uma seleção para os tubos com configuração *armchair*, sendo energeticamente favoráveis que outras configurações de nanotubos. Além disso, o raio dos nanotubos *armchair* são menores que os raios dos tubos com outras quiralidades.

Estas observações também foram obtidas com o modelo utilizado por VARGAS (2009), os resultados mostraram que os nanotubos *armchair* passaram a ser mais estáveis que os *zigzag*, para mesmo número de átomos e níveis à medida que o número de átomos por nível aumenta, já que as distâncias médias nas extremidades dos nanotubos nesta configuração são menores.

Outra propriedade representada na Quadro 6.2 é o HOMO-LUMO que pode ser relacionada com a condutividade elétrica, sendo dada pela diferença de energia entre o último orbital ocupado de maior energia (Highest Occupied Molecular Orbital) e o primeiro vazio de menor energia (Lowest Occupied Molecular Orbital) respectivamente local onde muitas reações orgânicas acontecem (ARROIO et al, 2010).

Estes orbitais são conhecidos como orbitais de fronteiras onde a diferença, em módulo, entre o HOMO e o LUMO pode ser extrapolada como a barreira existente entre a banda de valência e a banda de condução, chamada de *gap*. Como a energia mais alta é concentrada nos orbitais Homo torna-se mais fácil a retirada de elétrons nesta região, o que garante características nucleofílicas neste sítio. Por sua vez, nos orbitais LUMO, a energia é relativamente mais baixa, dificultando assim a retirada de elétrons e indicando características eletrofílicas nesta região (ROOTHAAN, 1951).

Os nanotubos representados na Quadro 6.2 apresentam *gaps* de 3,6 a 4,6 eV, característica de materiais semicondutores.

Comparando-se os resultados encontrados para as estruturas *armchair* e *zigzag*, os valores de HOMO-LUMO para os nanotubos *zigzag* foram menores do que aqueles encontrados para as estruturas *armchair* assim como no trabalho de VARGAS (2009) em que os valores encontrados para os nanotubos *armchair* mostraram uma tendência entre 4 e 4,5 eV, pelo método MNDO e para as estruturas *zigzag* ficando com valores próximo a 2,5 eV. Estes valores são característicos de materiais semicondutores. Observando ainda que se mais níveis forem adicionados a estas estruturas ainda ocorrerá um decréscimo |HOMO-LUMO|.

6.1.2 Otimização das 1,4-DHPs

A observação experimental de bons rendimentos dos derivados 1,4-DHP que possuem reagentes com grupos retiradores de elétrons (CZAKÓ e KÜRTI, 2005; DUTRA, 2012), também pode ser justificada através dos cálculos semi-empírico (PM7), a Quadro 6.2 mostra que ao acrescentar grupos retiradores de elétrons na posição 3 do anel aromático a energia total do sistema diminui, tendo uma relativa estabilidade, portanto o motivo de maior rendimento. O derivado que apresentou menor energia foi o 1,4-DHP-3-NO_2-Ph que possui o grupo nitro, retirador de elétrons.

Quadro 6.2. Energia total e variação de energia de derivados 1,4-diidropiridina

DHPs	Energias Não-otimizados (eV)	Energias Otimizados (eV)	ΔE (eV)	|HOMO-LUMO| (eV)
1,4-DHP-H	-3204,74299	-3221,83674	-17,09375	7,52
1,4-DHP-Ph	-3995,87103	-4012,39615	-16,52512	8,32
1,4-DHP-3-OH-Ph	-4289,28694	-4307,75605	-18,46911	7,72
1,4-DHP-3-NO_2-Ph	-4756,03981	-4772,98840	-16,94859	8,15
1,4-DHP-3,4-Cl-Ph	-4352,94184	-4369,62124	-16,67940	8,36

O derivado 1,4-DHP-3-OH-Ph foi que apresentou maior variação de energia, ou seja ele precisou de mais energia para chegar em uma conformação mais estável do que a estrutura inicial sendo considerado o mais instável em relação aos demais derivados.

O valores de |HOMO-LUMO| variou de 7,5 a 8,5 eV (Quadro 6.2) nos demonstrando tratar de estruturas com características isolantes, ou seja há uma distância maior que separa a banda de condução da banda de valência.

Os derivados apresentam a região 2 com sítios de reação diferentes como representado na Figura 6.1, devido ao grande número de combinações estas regiões não fez-se interação nesta região. A escolha foi feita interagindo a região 1, (Figura 6.1) comum a todos os derivados, porém quando ocorre a otimização das estruturas, elas ficam livres para adquirir a posição e conformação mais estável

energeticamente, podendo os átomos pertencentes a região 2 interagir com partes dos nanotubos.

6.3 Interações entre derivados 1,4-DHPs e os SWNTs puros

6.3.1 Análise das energias

Todos os clusters foram submetidos ao processo de otimização na busca pela sua estabilização, as energias totais foram coletadas, agrupadas com sistemas constituídos pelos mesmos e igual quantidade de átomos. De acordo com o Quadro 6.3 e os gráficos de análise de energia (Figura 6.3 A e B) houve diminuição nas energias totais dos clusters, isso ocorre porque otimizou-se as distâncias de ligação, os ângulos de ligação e os ângulos de torção (apêndice A) afim de que o sistema encontre uma conformação mais estável, o que resulta na diminuição da energia total através de um novo posicionamento dos átomos. A diminuição de energia nos mostra a ocorrência de interação entre as estruturas, porém é necessário de analisar as cargas, |HOMO-LUMO| e distâncias para classificar e direcionar a aplicação destas interações.

Quadro 6.3. Energias Totais e variação de energia nas interações entre SWNTs e DHPs.

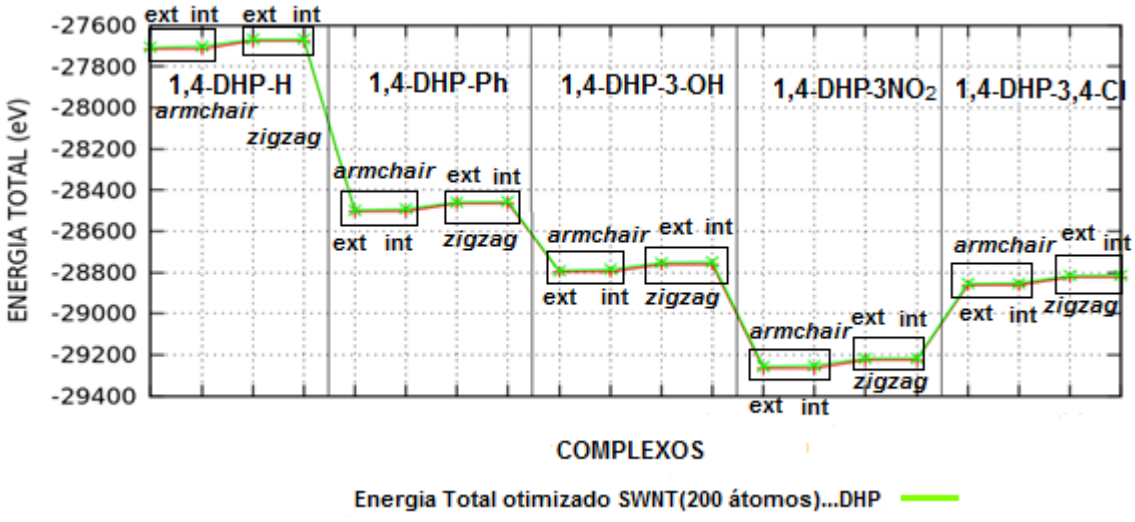
SWNTs	DHP-H (eV)	DHP-Ph (eV)	DHP-3-OH (eV)	DHP-3-NO2 (eV)	DHP-3,4-Cl (eV)
(10,10)ext	E_i=-27708,02 E_f=-27712,97 ΔE=-0,053	E_i=-28497,22 E_f=-28503,46 ΔE=0,018	E_i=-28790,79 E_f=-28798,88 ΔE=-0,042	E_i=-29257,03 E_f=-29263,96 ΔE=0,107	E_i=-28854,68 E_f=-28861,06 ΔE=-0,358
(10,10)int	E_i=-27700,79 E_f=-27712,74 ΔE=0,173	E_i=-28491,42 E_f=-28503,50 ΔE=-0,025	E_i=-28784,98 E_f=-28798,84 ΔE=-0,007	E_i=-29251,30 E_f=-29263,91 ΔE=0,158	E_i=-28851,72 E_f=-28861,44 ΔE=-0,744
(20,0)ext	E_i=-27668,93 E_f=-27673,97 ΔE=-0,198	E_i=-28458,68 E_f=-28464,52 ΔE=-0,191	E_i=-28752,26 E_f=-28759,93 ΔE=-0,243	E_i=-29216,56 E_f=-29225,08 ΔE=-0,156	E_i=-28815,99 E_f=-28822,03 ΔE=-0,479
(20,0)int	E_i=-27667,87 E_f=-27673,76 ΔE=0,012	E_i=-28456,77 E_f=-28464,20 ΔE=0,122	E_i=-28750,37 E_f=-28759,76 ΔE=-0,070	E_i=-29216,36 E_f=-29224,91 ΔE=0,009	E_i=-28813,59 E_f=-28821,98 ΔE=-0,428
(12,12)ext	E_i=-32609,28 E_f=-32613,91 ΔE=-0,113	E_i=-33398,84 E_f=-33404,38 ΔE=-0,023	E_i=-33693,16 E_f=-33699,74 ΔE=-0,026	E_i=-34159,43 E_f=-34164,76 ΔE=0,184	E_i=-33745,81 E_f=-33761,91 ΔE=-0,324
(12,12)int	E_i=-32608,52 E_f=-32613,77 ΔE=0,025	E_i=-33398,84 E_f=-33404,38 ΔE=-0,023	E_i=-33692,41 E_f=-33699,85 ΔE=-0,136	E_i=-34158,75 E_f=-34614,89 ΔE=0,058	E_i=-33756,44 E_f=-33762,05 ΔE=-0,472
(24,0)ext	E_i=-32559,90 E_f=-32565,81 ΔE=-0,209	E_i=-33350,21 E_f=-33356,32 ΔE=-0,166	E_i=-33645,23 E_f=-33651,78 ΔE=-0,260	E_i=-34109,48 E_f=-34116,86 ΔE=-0,107	E_i=-33708,08 E_f=-33713,86 ΔE=-0,477
(24,0)int	E_i=-32558,17 E_f=-32565,67 ΔE=-0,074	E_i=-33348,43 E_f=-33356,00 ΔE=0,154	E_i=-33643,99 E_f=-33651,56 ΔE=-0,039	E_i=-34109,59 E_f=-34116,94 ΔE=-0,189	E_i=-33706,19 E_f=-33713,83 ΔE=-0,445

O gráfico 6.3 foi divido em duas partes devido a diferença de escala entre as energias dos nanotubos com 40 e 48 átomos por nível, também não pode-se fazer comparações de energia entre estruturas com números e átomos diferentes.

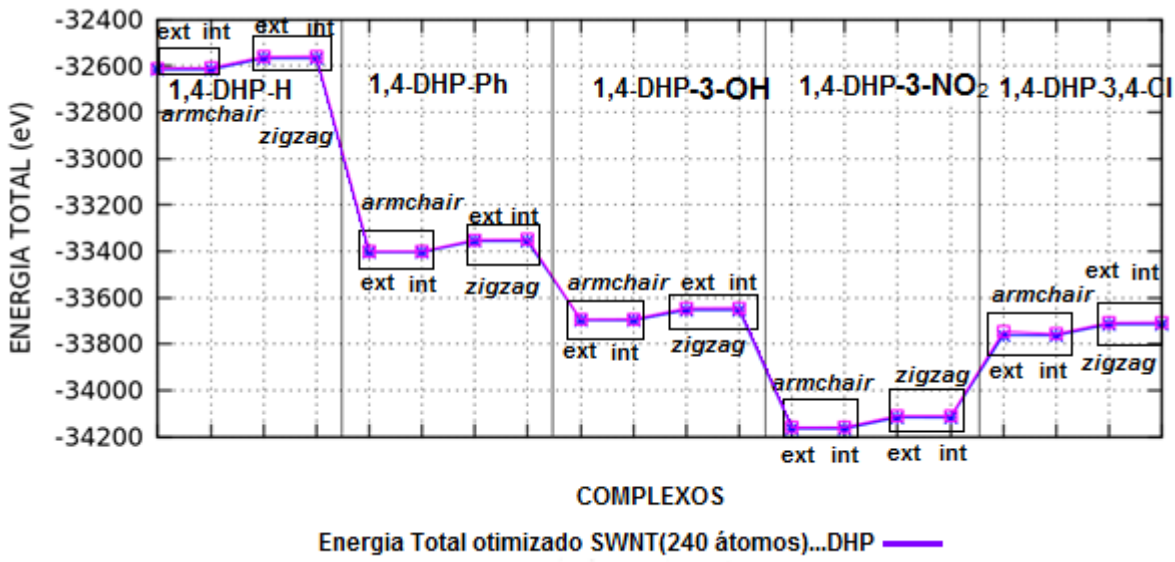
Analisando o gráfico (Figura 6.3 A e B) observa-se a mesma tendência para todos os derivados, as interações com os nanotubos na conformação *armchair* apresentaram menores energias do que os nanotubos na conformação zigzag o que já era esperado devido a resultados de um trabalho anterior com nanotubos de carbono isolado as variações de energias absolutas entre ($E_{armchair}$-E_{zigzag}) apresentado no trabalho de VARGAS 2009 foi de 5 a 8 eV para nanotubos com o mesmo número de átomos o que demonstra a maior estabilidade de nanotubos na conformação *armchair*.

A estabilidade dos nanotubos *armchair* com o aumento do diâmetro pode estar relacionada a distância média de ligação menor nas extremidades desta configuração em relação as estruturas *zigzag*, já que o aumento do diâmetro leva a uma menor tensão nas ligações entre os átomos de carbono e os nanotubos *zigzag* apresentam diâmetros maiores para estruturas com mesmo número de átomos por nível e numero de níveis em comparação com a *armchair.*

Figura 6.3. Energias Totais das interações dos *SWNTs* com os 1,4-DHPs. A)Complexo com SWNT (10,10)(20,0); B) Complexo com SWNT (12,12)(24,0)



A

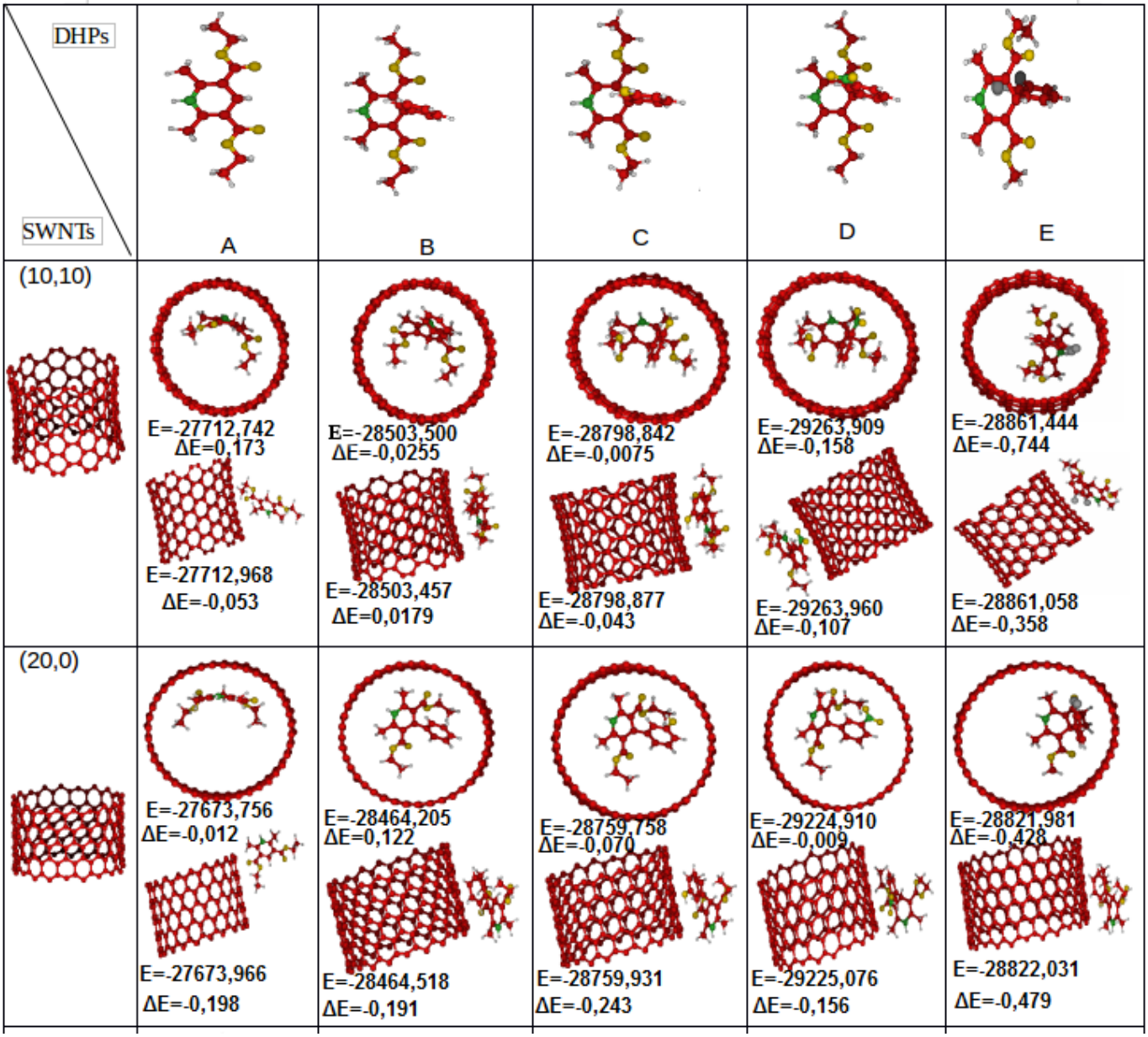


B

Dentro das conformações *armchair* e *zigzag* as interações externas apresentam energia pouco menor que as interações internas. Segundo MENEZES (2008) a curvatura na extremidade do tubo conduz a uma modificação dos orbitais moleculares dos átomos de carbono e a um deslocamento da densidade eletrônica para a parte externa do tubo, correspondendo a uma reatividade realçada na superfície exterior.

Para as interações com os derivados que apresentam substituição aril na posição 4, como descrito na literatura têm a conformação isolada estável com o anel pirídinico na posição barco (GOLDMANN *et al*, 1990; FOSSHEIM *et al*, 1994), qualquer alteração nestas conformações gerará aumento ou diminuição na energia total, as Figuras 6.4 e 6.5 demonstra as conformações adotadas pelas diidropiridinas e o formato dos nanotubos após estas interações.

Figura 6.4. Interações entre diidropirinas e nanotubos (10,10) e (20,0).

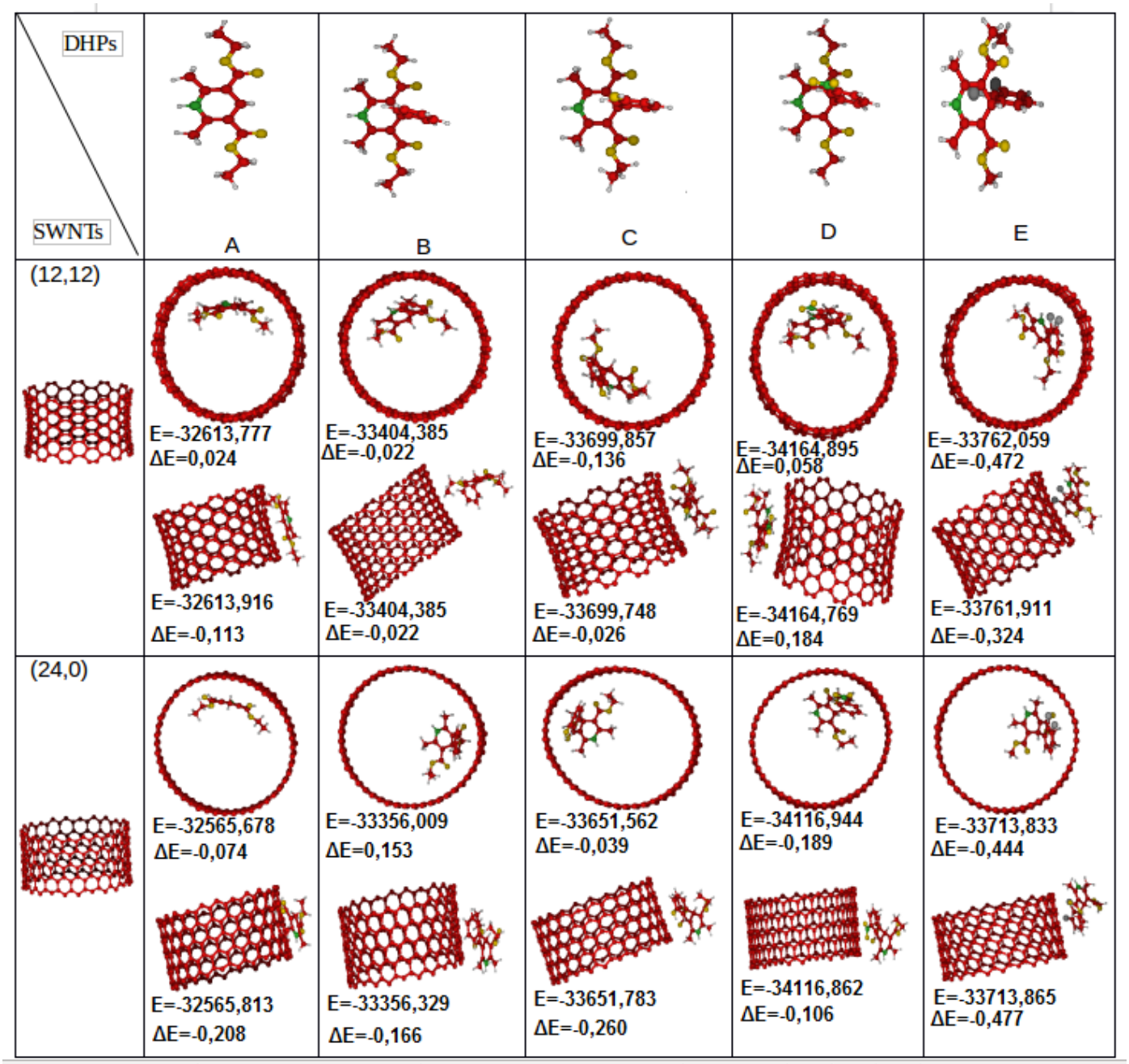


Entre os nanotubos com quarenta átomos por nível (10,10) e (20,0), a conformação *armchair* apresenta menor diâmetro do que a conformação *zigzag*. O derivado A (Figura 6.4) apresenta como conformação estável isolada, a planar,

observamos que o derivado se curva seguindo o contorno do nanotubo quando no seu interior, e quando fora apresenta modificações apenas na região de interação, além da existência de alta densidade eletrônica na parte externa do tubo, o fato de haver menores modificações nas estruturas das diidropiridinas pode favorecer as menores energias (interações externas), fato que é observado em todas interações.

Os demais derivados com substituição aril na posição 4 adotam a conformação tipo barco, durante as interações aproximou-se desta conformação as interações com os nanotubos na conformação armchair o que também justifica as menores energias. Alguns derivados ficaram paralelos a parede de nanotubo aproximando todas as regiões de interação, outros apenas a região 1. O derivado E apresentou significativa modificação no diâmetro do nanotubo (20,0) e em todas suas interações houve a prevalência da conformação barco do anel piridínico, é perceptível também a aproximação dos grupos cloros na parede do nanotubo.

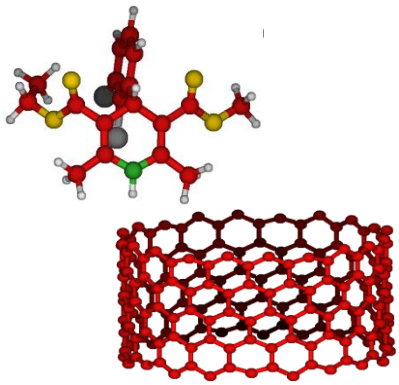
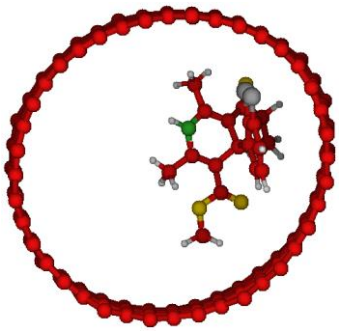
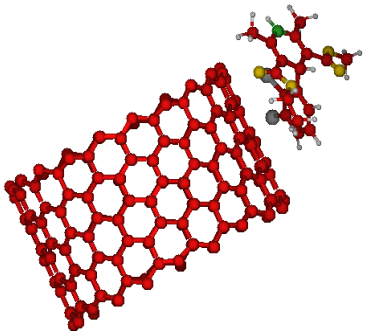
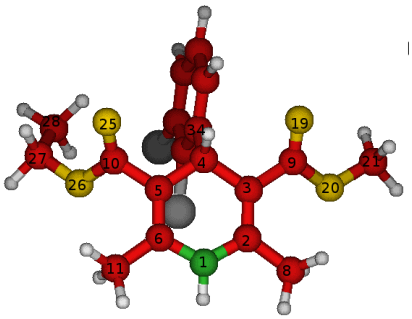
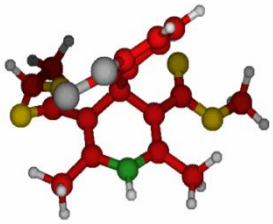
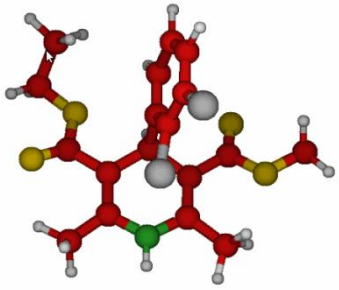
Figura 6.5. Interações entre diidropirinas e nanotubos (12,12) e (24,0).



Nos nanotubos com 48 átomos por nível (12,12) e (24,0) percebe-se que a conformação *zigzag* com os derivados no interior sofreu maior alteração na estrutura ficando com seu formato oval justamente na região de interação, e apresentaram as maiores modificações os derivados com grupos retiradores de elétrons. As interações com as diidropiridinas não modificaram a tendência dos nanotubos maiores apresentarem menor energia do que os menores.

Todos os derivados sofreram mudanças nos seus ângulos de ligações e torções, fez-se as medidas das torções antes e depois da interação de cada derivado, entretanto devido ao grande número de informações selecionamos o derivado que houve maior interação com as paredes do tubo para exemplificar (Figura 6.6).

Figura 6.6. Diedros do derivado 1,4-DHP-3,4-Cl inicial e final em interações internas e externas.

(20,0)+dhp-3,4-Cl-Ph	(20,0)...dhp-3,4-Cl-Ph-int	(20,0)...dhp-3,4-Cl-Ph-ext
		
		

Diedros			
Átomos envolvidos	Ângulo de torção	Ângulo de torção	Ângulo de torção
19-9-3-4	21.7º	-4.8º	-23.9º
20-9-3-2	-157.5º	-3.5º	-22.7º
28-27-26-10	81.4º	-171.1º	138.9º
25-10-5-4	-42.2º	-146.8º	-163.7º
26-10-5-4	135.7º	36.6º	15.8º
34-4-5-6	121.2º	-76.8	-114.5º
34-4-3-2	-120.2º	82.6	114.5º

As maiores modificações foram sofridas para o derivado dentro do nanotubo, mostrado pelos diedros 28-27-26-10 variando de 81,4º para -171.1º, 25-10-5-4 variando de -42.2º para -146.8º, o anel fenílico com os grupos cloros inclinou para frente o ângulo era de 121.2º e foi para -76.8º, estas mudanças nos diedros são responsáveis pelo diminuição da energia, os átomos se alinham procurando uma posição mais estável.

Quando a conformação de um fármaco estruturalmente específico se altera, suas propriedades farmacológicas alteram (LIMA, 1997). Porém, não há necessariamente relação entre a conformação mais estável e a conformação bioativa, pois a geometria de equilíbrio pode sofrer mudanças na sua conformação de origem no momento da sua aproximação com o sítio receptor (MARQUES; RUSSOWSKY; FONTOURA, 2010), ou mesmo um transportador (neste caso o SWNT).

Se há mudança na conformação por estímulos físicos e as condições do meio são as mesmas, as DHPs retornam a conformação bioativa. Ou seja, para voltar a ter propriedade bioativa ela tem que estar próxima ao sítio receptor, isolada elas vão adquirir uma conformação mais estável.

6.3.2 Análise da variação das energias

Calculou-se a variação de energia entre os complexos através da equação 5.4 conforme o exemplo 1 da interação do SWNT (20,0) com dhp-3,4-Cl-Ph-ext, representado na Figura 6.6.

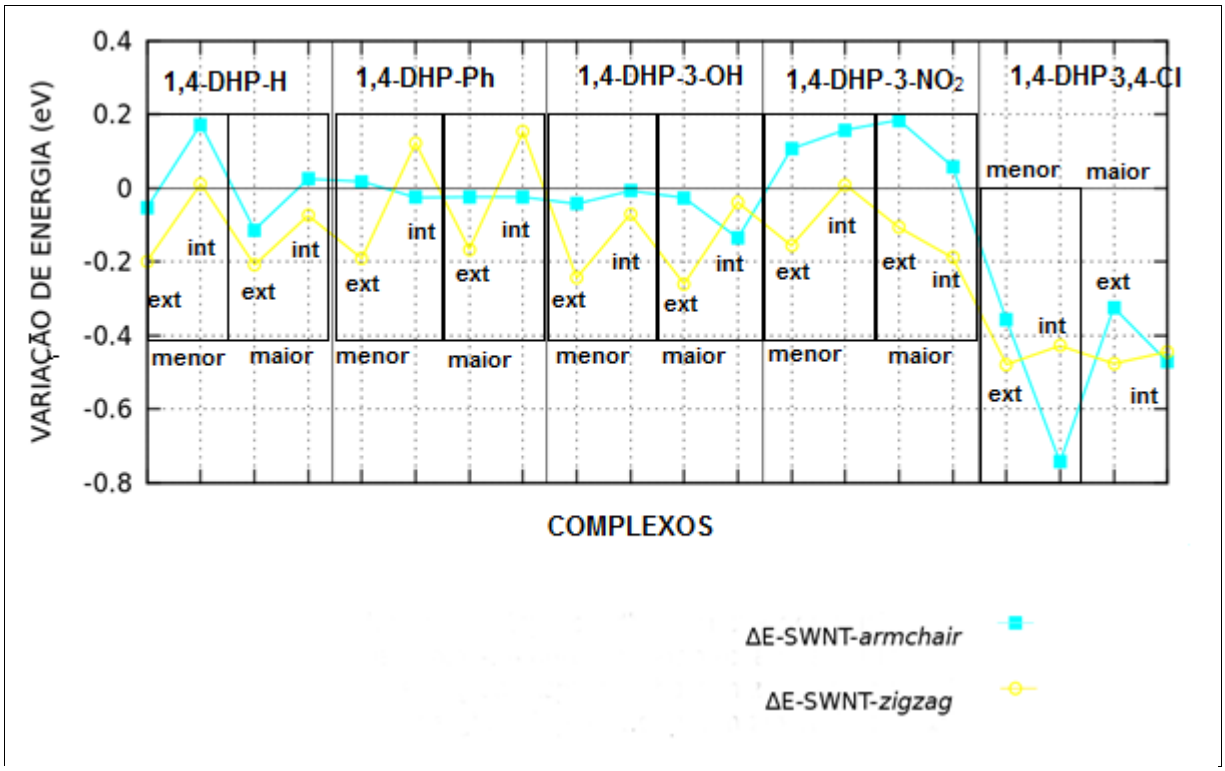
$$\Delta E = E_{complexo} - [E_{DHP} + E_{SWNT}]$$

$$\Delta E = -28822{,}031 - [-4369{,}621 + -24451{,}931]$$

$$\Delta E = -0{,}479 \text{ eV}$$

Na Figura 6.7 a análise da variação de energia foi através da comparação entre os SWNT na conformação *armchair* e *zigzag*.

Figura 6.7. Análise de variação de energia entre os complexos com conformação *armchair* e *zigzag*.



Observou-se anteriormente que os nanotubos *zigzag* são mais instáveis do que os nanotubos *armchair* com o mesmo número de átomos. Como o cálculo de variação de energia é feito pela diferença entre a energia do cluster e a soma das energias das estruturas isoladas (exemplo 1), se a soma das energias das estruturas isoladas for maior do que a energia do cluster a variação da energia será maior que zero ($\Delta E>0$) indicando que as estruturas são mais estáveis isoladas do que na interação, mas se a variação for menor que zero ($\Delta E<0$) indica a estabilidade das estruturas interagidas.

Ao analisar o gráfico figura 6.7 percebe-se que na maior parte das interações dos derivados aos nanotubos mais instáveis (*zigzag*) foi mais favorável energeticamente do que a interação com os nanotubos mais estáveis (*armchair*).

Estes resultados indicam que acima e sobre a linha do zero pode não ter ocorrido interação ou ocorreu uma interação bem mais fraca do que para os clusters abaixo de zero.

O cluster com o derivado D na conformação *armchair* apresentou todos ΔE maior que zero, o que pode ser justificado pela alta estabilidade das estruturas isoladas, a conformação *armchair* com distâncias médias entre carbonos menores do que na conformação *zigzag* dificulta a interação com o grupo nitro (volumoso) presente na posição orto com alta densidade de carga. Já na interação com o nanotubo *zigzag* que apresenta maior instabilidade ocorre interação. A maior interação é observada para os clusters com derivado E, a presença dos cloros (eletronegativos) nas posições orto e meta próximos a superfície do tubo deixam os átomos do anel fenílico com densidade de carga positiva facilitando a interação com as paredes do tubo, estabilizando esta interação.

Entre os clusters com nanotubos na conformação *zigzag* as interações com os derivados na parte externa do nanotubo apresentaram menores variações de energia o que pode ser justificado observando as Figuras 6.4, 6.5 e 6.6. porque nas interações externas os derivados apresentam pequenas modificações em suas estruturas, enquanto que nas interações internas observa-se uma maior alteração em seus diedros devido ao aumento de densidade eletrônica provocando alterações nas nuvens eletrônicas dos derivados.

Já entre os clusters na conformação *armchair* não observa-se esta tendência, por exemplo a forte interação entre os cloros do derivado E (Figura 6.6) e dos carbonos do nanotubo fazem com que as interações internas possuam menores ΔE.

Fazendo a análise do gráfico (Figura 6.7) através dos grupos doadores de receptores de cada derivado, observa-se que o derivado que possui o grupo elétron receptor forte (1,4-DHP-3-NO_2) não apresentou interação com os nanotubos na conformação *armchair*, mas já o derivado 1,4-DHP-3,4-Cl_2 possuindo um grupo elétron receptor mais fraco do que o grupo nitro apresentaram as interações mais fortes enquanto que os derivados com grupos elétron doadores tiveram sua interações pequenas com a superfície do nanotubo.

6.3.3 Análise das distâncias e dos diâmetros

Observou-se quais átomos dos derivados estavam mais próximos do nanotubo e coletou-se as distâncias menores que 3,000 Å entre os átomos após as interações, depois calculou-se as médias entre estas distâncias coletadas (Quadro

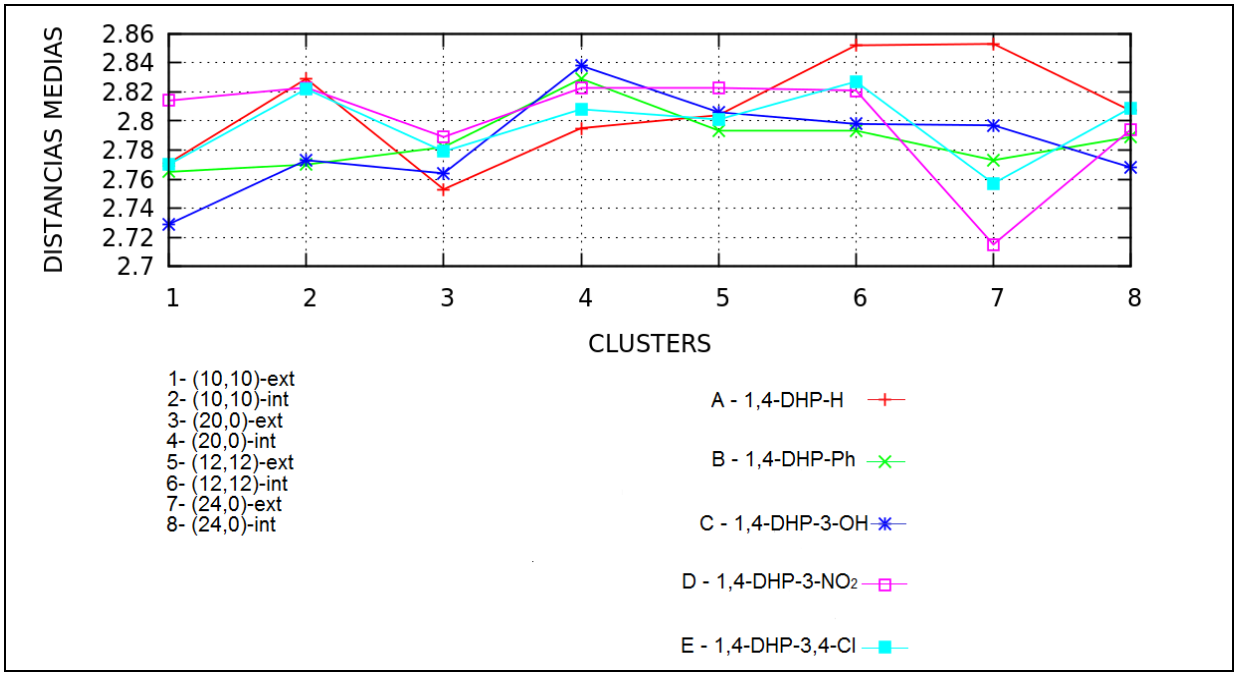
6.4), n é o número de átomos na interação que estavam com distâncias menores que 3,000 Å .

Quadro 6.4. Distâncias médias entre os átomos com distâncias < 3,000 Å

SWNTs	DHP-H	**n**	DHP-Ph	**n**	DHP-3-OH	**n**	DHP-3-NO_2	**n**	DHP-3,4-Cl	**n**
(10,10)ext	2,771	**14**	2,765	**24**	2,729	**20**	2,814	**15**	2,770	**13**
(10,10)int	2,829	**36**	2,770	**35**	2,773	**36**	2,823	**41**	2,822	**35**
(20,0)ext	2,753	**17**	2,782	**19**	2,764	**17**	2,789	**20**	2,779	**19**
(20,0)int	2,795	**27**	2,829	**15**	2,838	**18**	2,823	**24**	2,808	**20**
(12,12)ext	2,804	**21**	2,793	**29**	2,806	**28**	2,823	**18**	2,801	**14**
(12,12)int	2,852	**32**	2,793	**29**	2,798	**35**	2,821	**32**	2,827	**36**
(24,0)ext	2,853	**23**	2,773	**18**	2,797	**21**	2,715	**13**	2,757	**14**
(24,0)int	2,807	**27**	2,789	**20**	2,768	**25**	2,794	**26**	2,809	**22**

As menores distâncias foram entre os átomos mais externos, átomo de hidrogênio e oxigênio dos derivados da região 1 (Figura 6.1) de interação, neste momento foi observado também a aproximação de alguns átomos dos substituintes da posição 1,4 (região 2) dos derivados nas paredes do nanotubo. É possível visualizar essa aproximação nas figuras 6.4 e 6.5, em todas interações os cloros do derivado E aproximou do nanotubo, os oxigênios do grupo nitro do derivado D também se aproximou com distâncias menores que 3,000 Å , a hidroxila do derivado C apenas se aproximaram em algumas interações. Não houve aproximação de carbonos e nitrogênios dos derivados as paredes do tubo.

Figura 6.8. Distâncias médias menores que 3,000 Å .



Calculou-se a média dos diâmetros dos nanotubos após as interações e os resultados estão representados no Quadro 6.5.

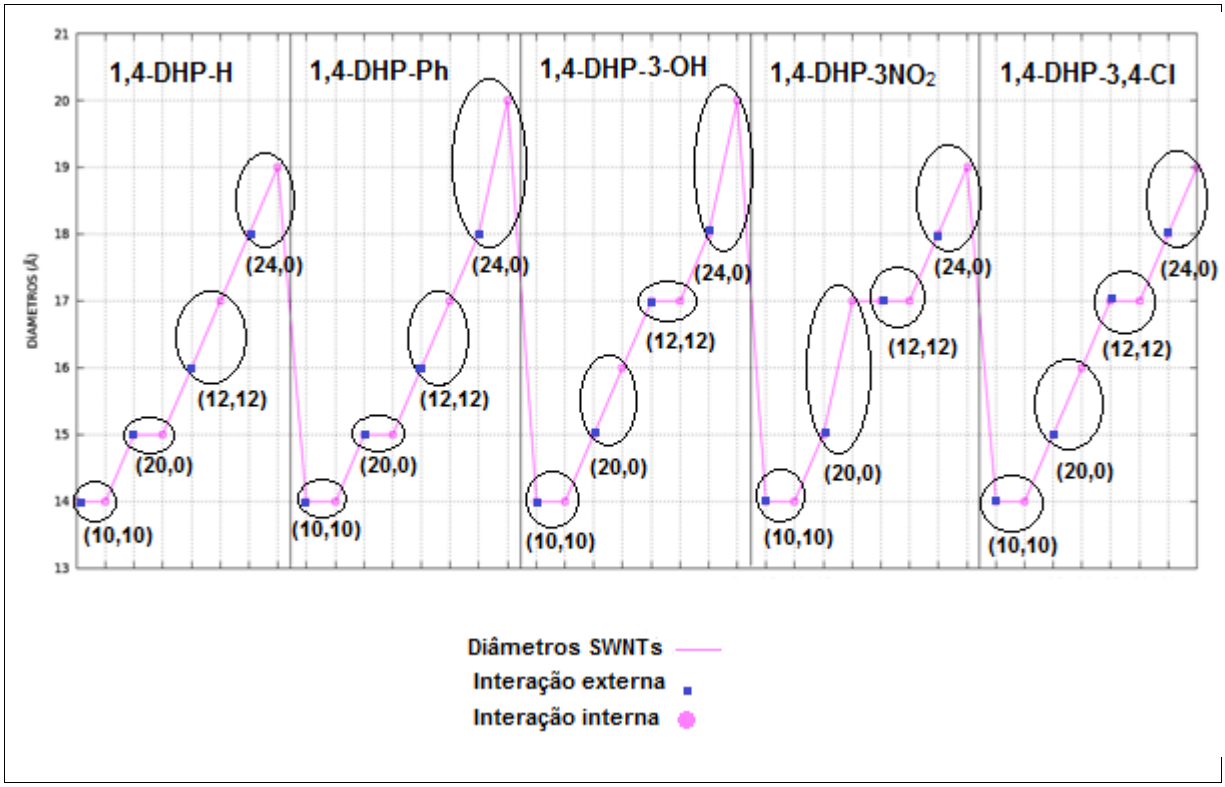
Quadro 6.5. Diâmetros médios dos nanotubos inicial e final nas interações com as 1,4-DHP.

SWNTs	DHP-H (Å)	DHP-Ph (Å)	DHP-3-OH (Å)	DHP-3-NO_2 (Å)	DHP-3,4-Cl (Å)
(10,10)ext D=14,29	14,29	14,27	14,18	14,30	14,14
(10,10)int D=14,29	14,65	14,55	14,89	14,91	14,40
(20,0)ext D=15,70	15,68	15,56	15,69	15,77	15,76
(20,0)int D=15,70	15,73	15,93	16,29	17,33	16,76*
(12,12)ext D=17,10	16,98	16,95	17,11	17,06	17,11
(12,12)int D=17,10	17,16	17,24	17,47	17,37	17,80
(24,0)ext D=18,90	18,79	18,95	18,95	18,89	18,88
(24,0)int D=18,90	19,48	20,08 *	20,13*	19,80*	19,62*

*Nanotubos que ficaram com forma oval.

Como visto nas Figuras 6.4 e 6.5 os maiores nanotubos na conformação *zigzag* com interação interna apresentaram maiores alterações nos seus diâmetros. O aumento dos diâmetros foram acompanhados pelo aumento nos comprimentos das ligações entre os átomos do nanotubo. Os nanotubos com interação externa apresentaram poucas modificações em seus diâmetros, fator que contribui para menor energia apresentada no item 6.3.1.

Figura 6.9. Diâmetros dos nanotubos com as interações com as 1,4-DHPs.



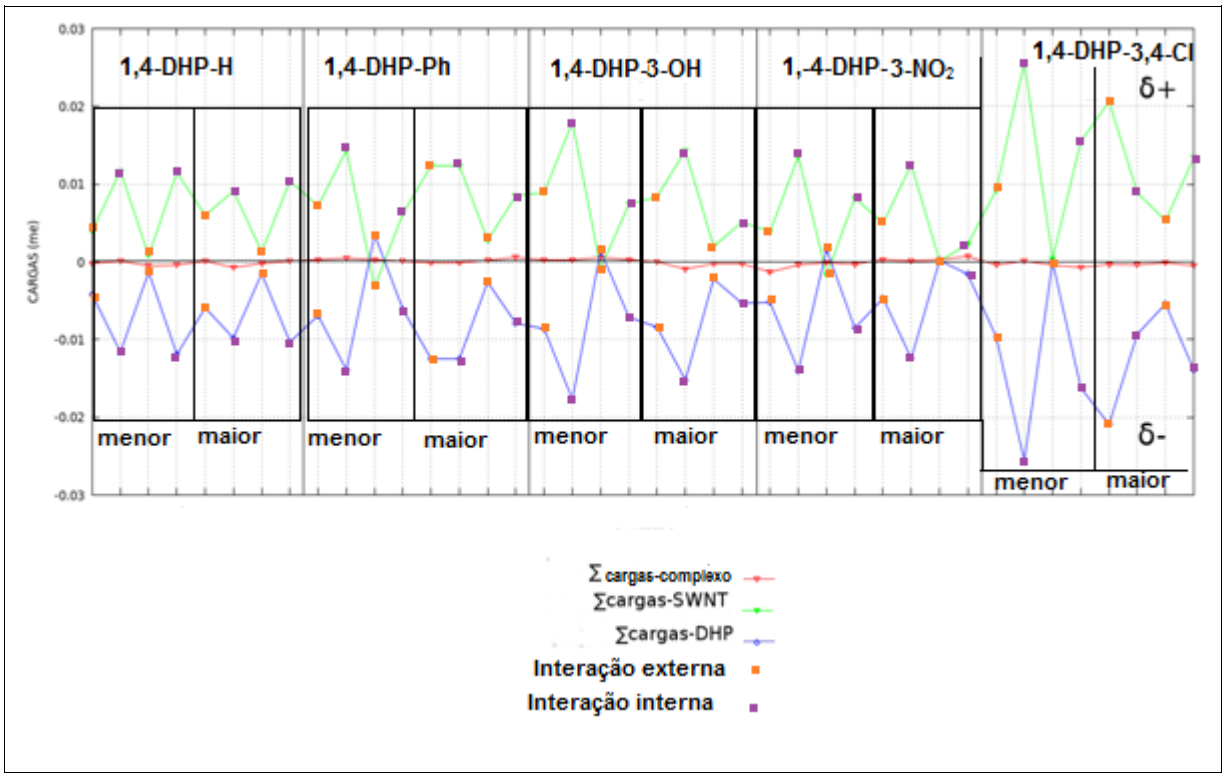
Analisando os diâmetros Figura 6.9 em que 1,3,5,7,9,11,13,15,17,19,21,23,25,27,29,31,33,35,37,39 são clusters com interação externa e 2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,26,28,30,32,34,36,38,40 são clusters com interação interna percebemos a mesma tendência, os nanotubos nas conformação *armchair* têm diâmetros menores (variando de 1 a 2 Å) se comparado com os nanotubos na conformação *zigzag*. Entre os nanotubos com diâmetros menores houve pequenas alterações nas interações externas e internas. Já para os nanotubos de maior diâmetro observou-se que interações internas tiveram maiores alterações valores próximos a 2 Å comparando com o diâmetro do nanotubo isolado. Para o derivado 1,4-DHP-OH e 1,4-DHP-Cl_2 a interação interna com o nanotubo de menor diâmetro *zigzag* apresentou aumento no diâmetro. A conformação *zigzag* apresentou o maior diâmetro e a maior mudança no formato do nanotubo para as interações internas.

6.3.4 Análise das Cargas

Os valores das cargas de cada interação foi coletado, e realizou-se o somatório das cargas totais dos *clusters na* Figura 6.10 (linha vermelha), o somatório das cargas em cada nanotubo após a interação (linha verde), e o somatório de cargas de cada derivado representado pela linha azul. Os clusters 1,3,5,7,9,11,13,15,17,19,21,23,25,27,29,31,33,35,37 e 39 são as interações externas e os clusters 2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,26,28,30,32,34,36,38 e 40 são interações internas.

No somatório da carga total dos *complexos*, os valores estão muito próximos de zero, o que já era esperado porque no cálculo de otimização fixou-se a carga do sistema zero. Após a interação, os nanotubos de carbono apresentaram carga parcial positiva (δ+) e os derivados carga parcial negativa (δ-), apesar de serem pequenas e próximas de zero essas cargas parciais representam que houve alteração na distribuição de cargas das estruturas. Um estudo do somatório das cargas nos sítios de interação pode prever a tendência a polarização.

Figura 6.10. Análise das cargas nas interações entre SWNTs puros e DHPs



Estes resultados mostram que não houve ligação química, mas que há uma interação fraca entre as estruturas.

Os nanotubos possuem as pontas com deficiência de elétrons (valências livres, caráter sp^3) e o meio com densidade de cargas (caráter sp^2). Se aproximar uma estrutura que tem grupos nucleofílicos nas pontas logo haverá maior transferência de cargas da estrutura para o nanotubo do que se aproximação fosse no meio o inverso acontece para moléculas com grupos eletrofílicos.

A região 1 (Figura 6.1) das diidropiridinas (local das interações) são regiões nucleofílicas devido a presença dos grupos metilas e da estrutura de ressonância conferida pela carbonila do éster, quando próximo do nanotubo externamente estas regiões tenderam para as pontas dos nanotubos (Figuras 6.4 e 6.5) deixando a região 2 (diferente para todas as DHPs) próximas ao meio do nanotubo, logo aqueles derivados que apresentaram a região 2 (Figura 6.1) mais eletrofílica apresentaram as menores energias como visto nos gráficos 6.3 (A e B), provavelmente foram estas regiões que ficaram com cargas parciais negativas.

Fez-se a análise das cargas por regiões conforme a Figura 6.11e 6.12, dividindo o nanotubo em duas regiões (região próximo e distante do derivado).

Figura 6.11. Regiões do SWNT utilizadas para o somatório de cargas.

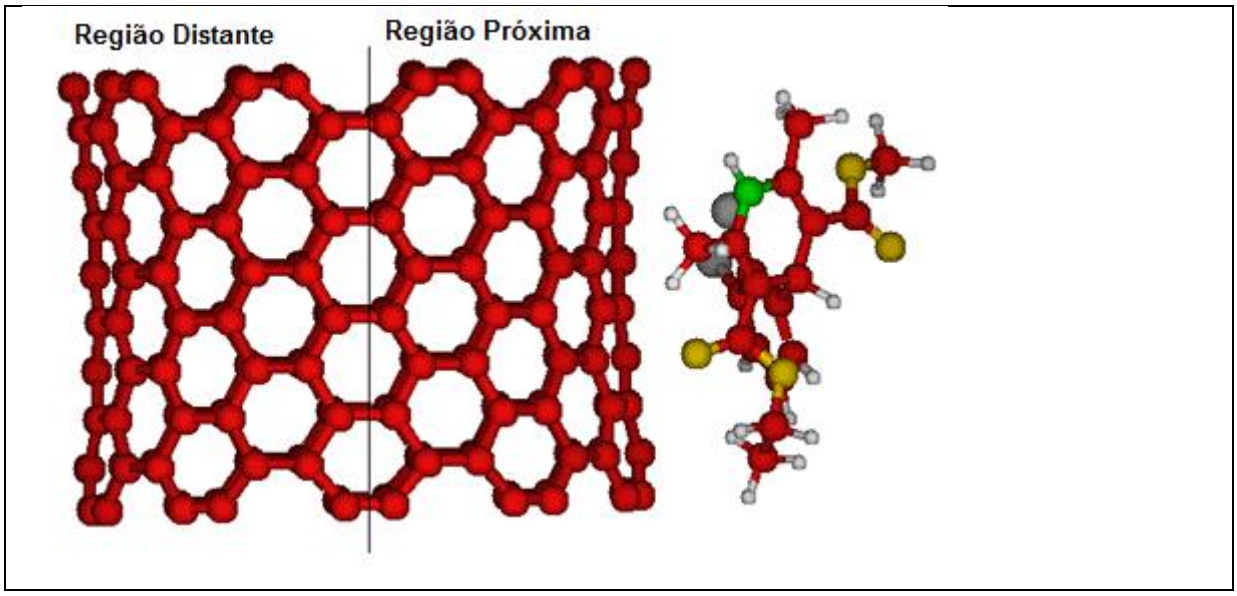
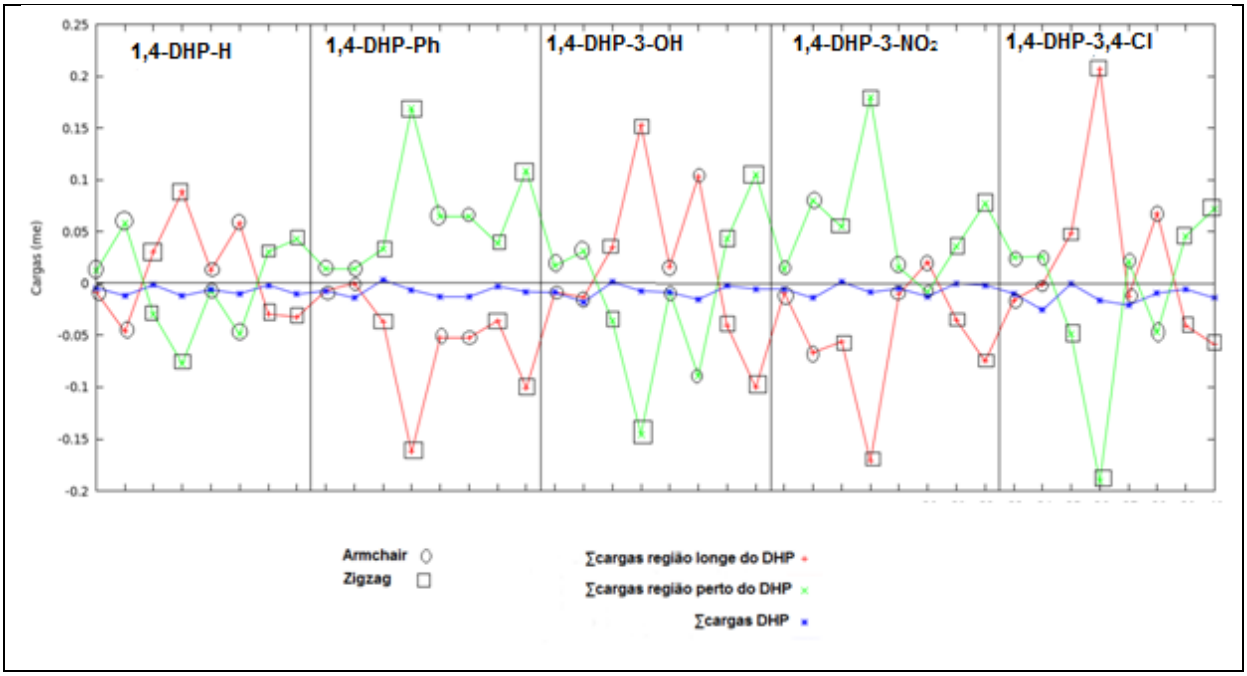


Figura 6.12. Análise das cargas por região.



Como observou-se que o somatório de cargas por regiões de nanotubo ocorreu de forma desigual, fez-se o cálculo da variação de cargas entre as duas regiões conforme a Equação 6.1 para descobrir a simetria das distribuição de cargas.

∆C= RP-RD (6.1)

∆C: variação de cargas;

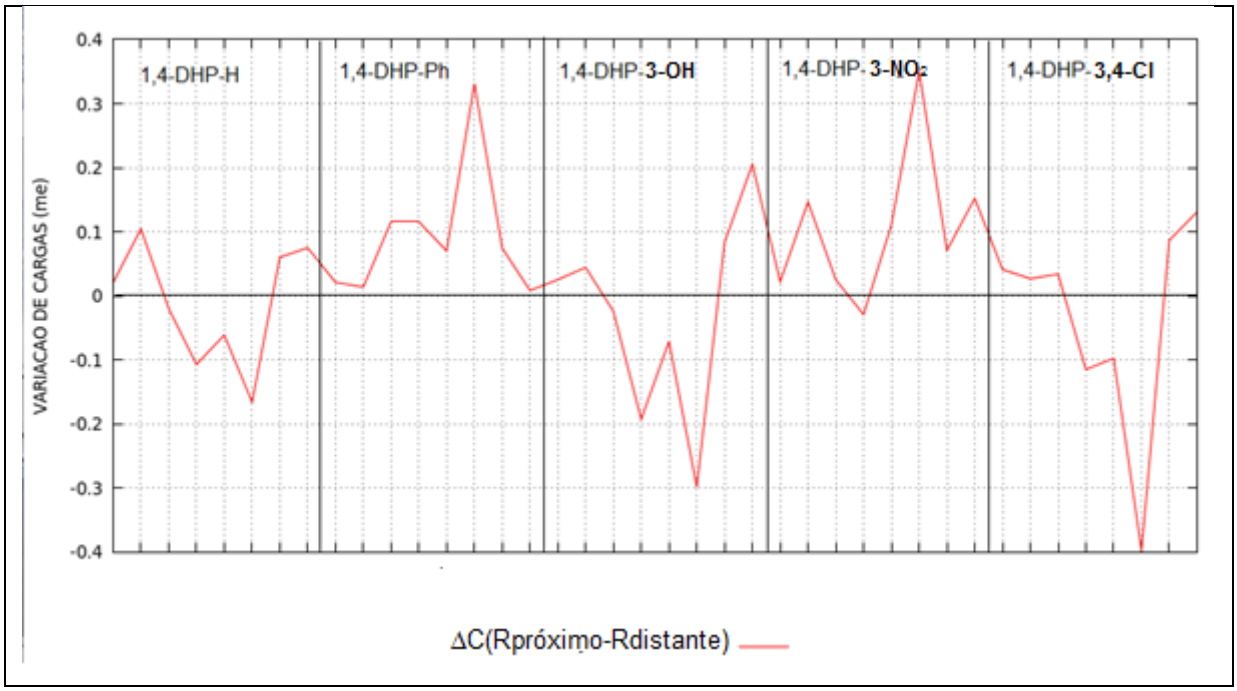
RP: região próximo;

RD: região distante.

Houve uma polarização das cargas, os cloros do derivado 1,4-DHP-3,4-Cl através do efeito indutivo negativo provocou no derivado regiões positivas permitindo com que a região próxima do nanotubo ficasse polarizada negativamente havendo maior interação. Já para o derivado de menor interação 1,4-DHP-NO_2 observa-se o inverso a região do nanotubo próxima ao derivado ficou com densidade de carga positiva, como se trata de um derivado com um grupo elétron receptor forte criou-se regiões positivas no derivado fazendo com que não houvesse interação e em alguns casos interação fraca.

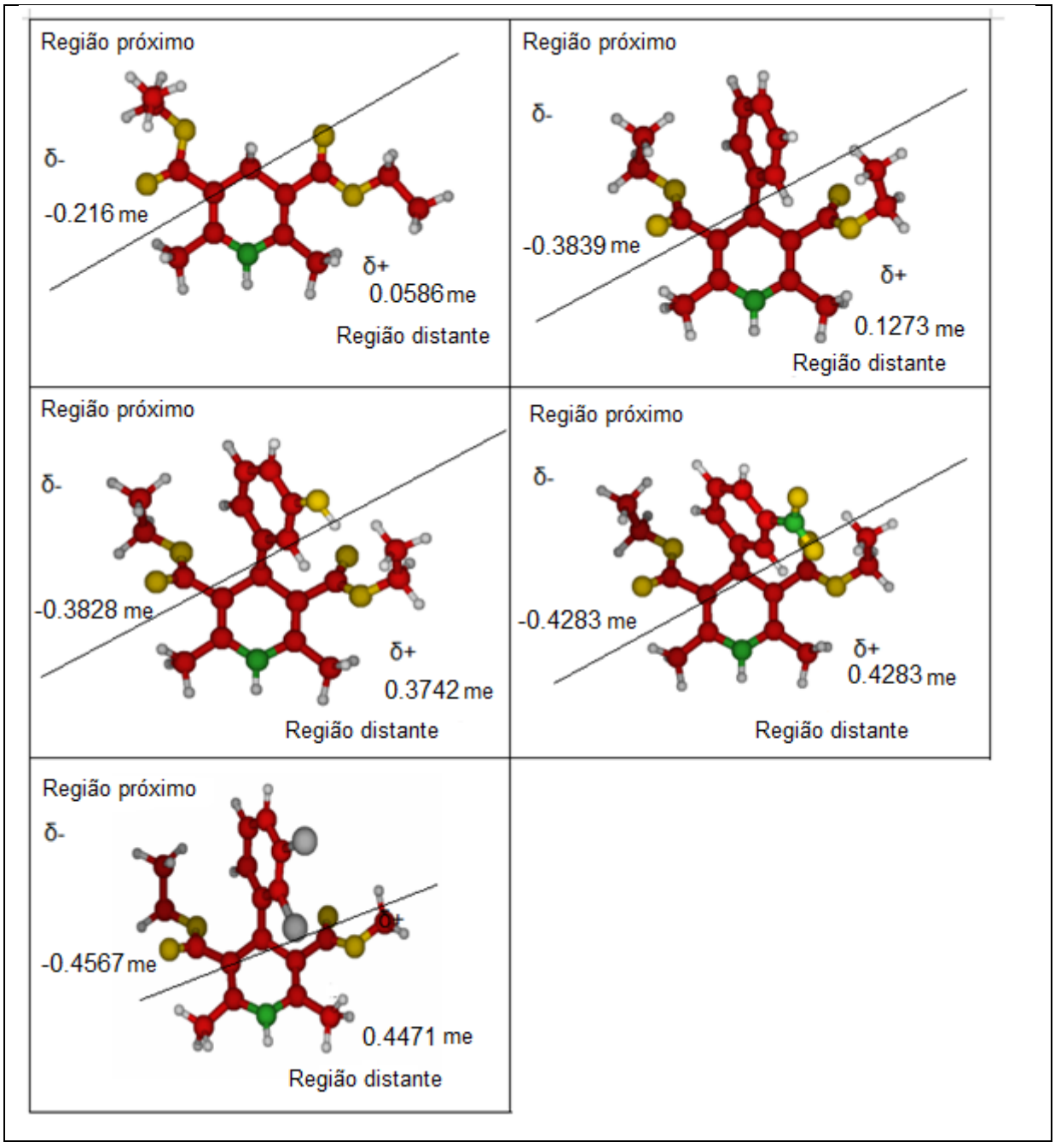
Na Figura 6.13 observa-se que a distribuição das cargas no nanotubo aconteceu de forma assimétrica.

Figura 6.13. Variação das cargas entre as regiões próximo e distante dos derivados.



Dividiu-se os derivados 1,4-DHPs em duas regiões: a região perto do nanotubo e a região longe conforme a Figura 6.14.

Figura 6.14. Regiões dos DHP utilizadas para o somatório de cargas



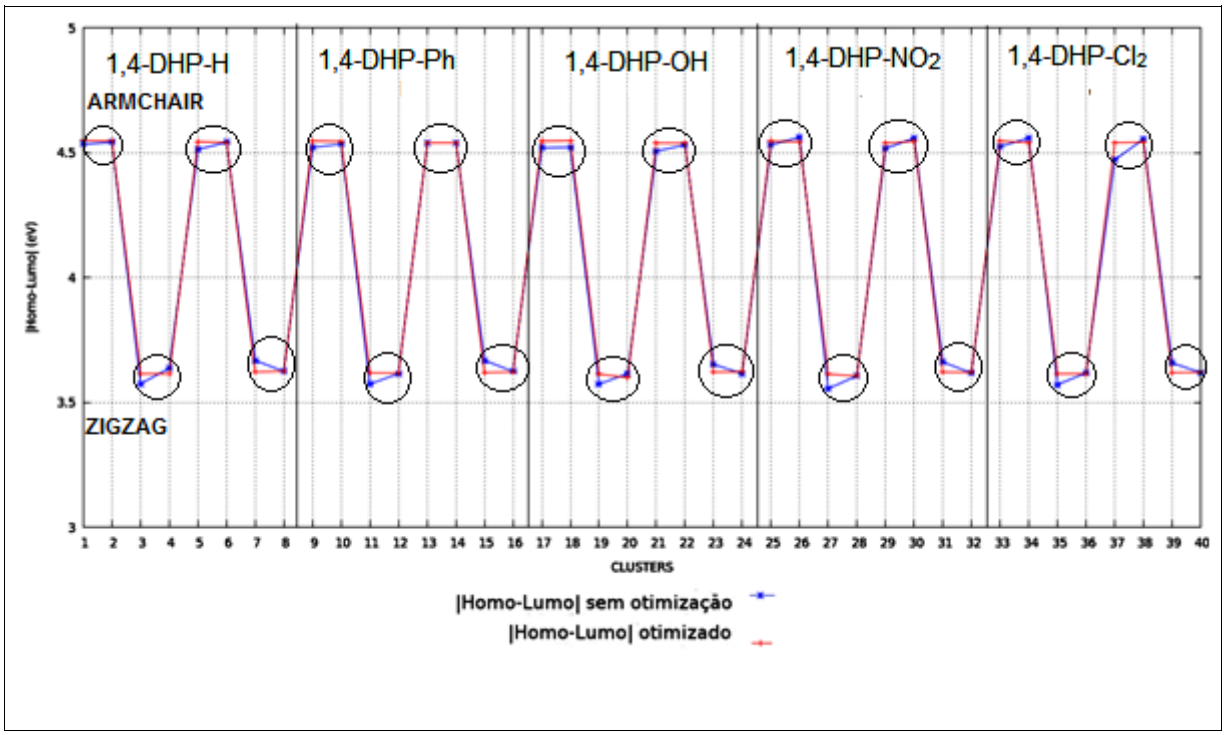
Os derivados sofreram uma polarização o somatório de cargas da região perto do nanotubo ficou negativa enquanto que o somatório de cargas na região longe do nanotubo ficou positivo isso foi observado tanto para as interações externas como para as interações internas, ou seja, a região de interação do derivado ficou com carga negativa. O que corrobora com o gráfico da Figura 6.10

demonstra que a densidade de carga negativa ficou sobre os derivados e a densidade de carga positiva sobre o nanotubo.

6.3.5 Análise do |HOMO-LUMO|

Como o valor do *gap* permite classificar materiais como condutores, semicondutores ou isolantes e já foi visto no tópico 6.3.4 que não houve transferência de cargas entre as estruturas sugere-se que não há alteração no *gap* (Figura 6.15), mais uma característica de adsorção física dos derivados nos nanotubos, o cluster ficou com o gap próximo do nanotubo isolado. Os nanotubos na conformação *armchair* continuam com maiores variações do que na conformação *zigzag*, como *gap* variando de 3,5 a 4,5 (eV) o cluster permanece com a característica semicondutora. Aspecto positivo na aplicação para estruturas carreadoras de fármacos.

Figura 6.15. Análise |HOMO-LUMO| da interação entre SWNT e 1,4-DHP.

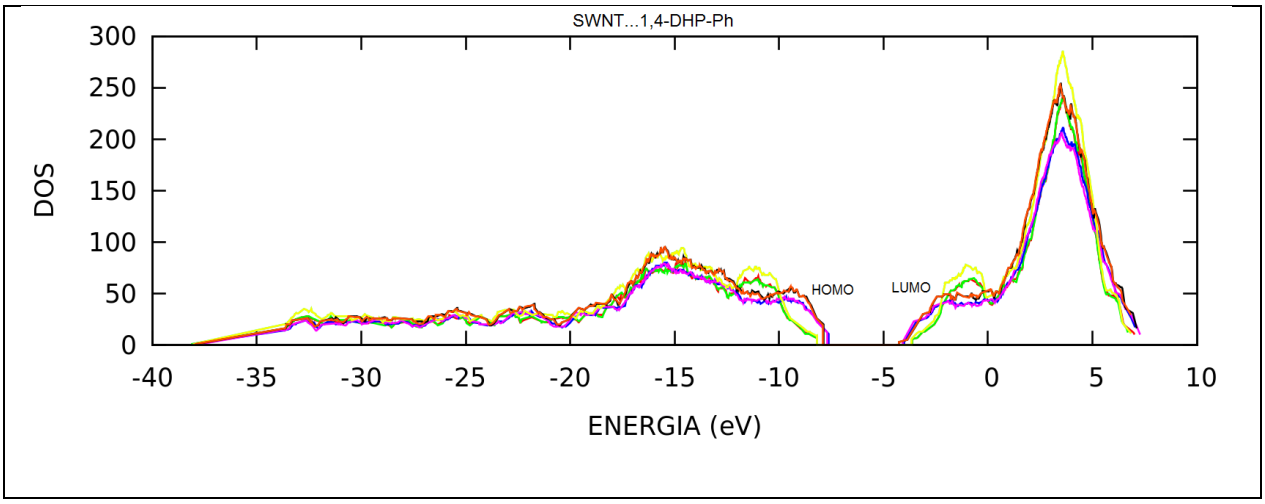


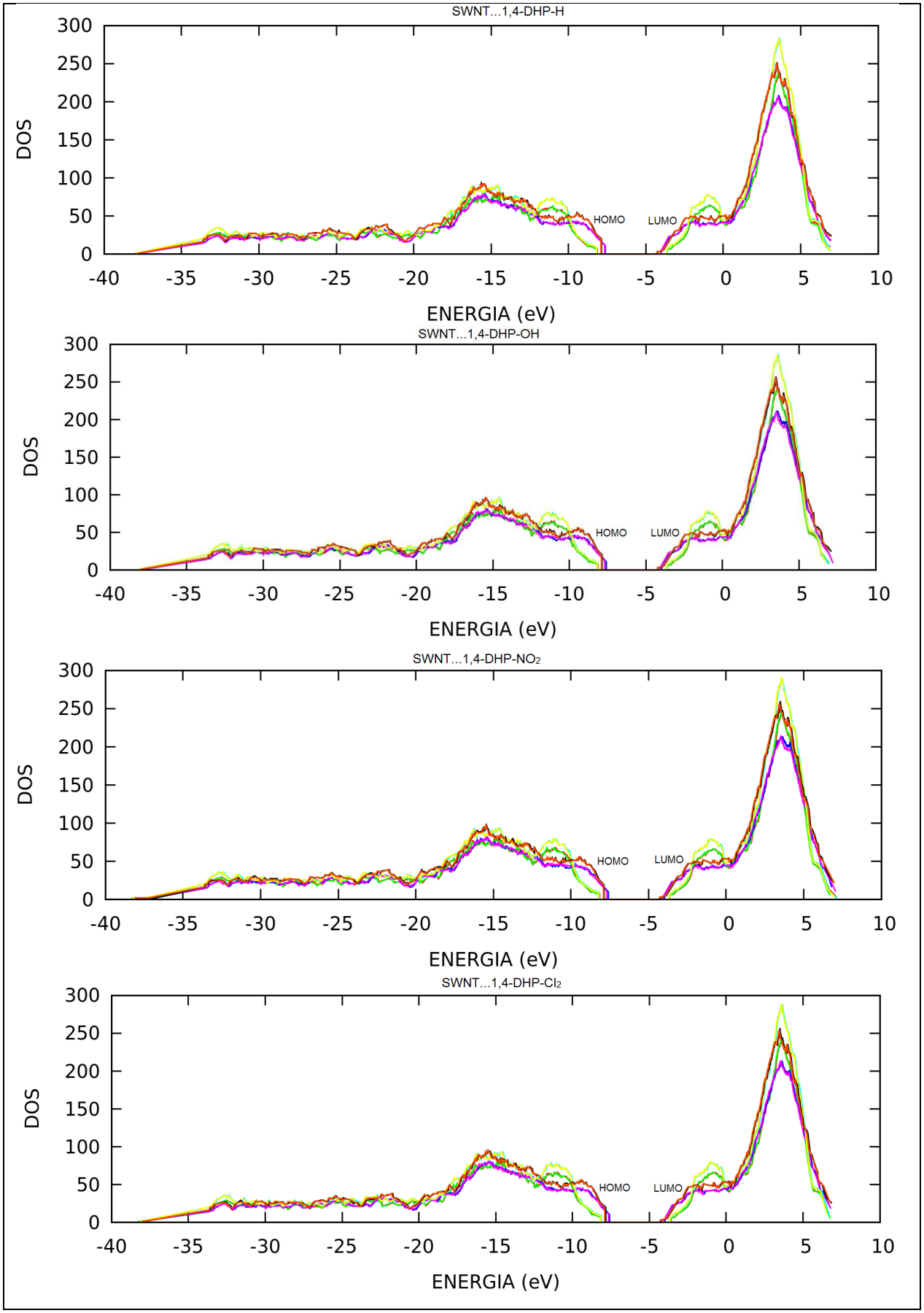
Foi realizado alguns testes aproximando outros sítios dos derivados nos nanotubos e em todas aproximações não houve ligação entre as estruturas. A estabilidade das duas estruturas isoladas não permite a ligação, para ocorrer devemos criar regiões de instabilidade no nanotubo ou no derivado, mas como estas estruturas podem ser instáveis é pouco provável sua existência. Outra possibilidade é a funcionalização dos nanotubos com grupos que possibilitam a ligação química ou maior interação com os fármacos.

Para compreender o preenchimento do níveis após a interação, fez-se a análise de densidade de estados (DOS) Figura 6.16. É a propriedade que descreve a quantidade do "empacotamento" dos valores que se encontram próximos a determinados níveis de energia. Quanto maior o valor do DOS em um nível específico de energia indica que há disponibilidade de estados para serem ocupados neste nível. A anulação do valor do DOS por sua vez, indica ausência de estados disponíveis para serem ocupados no determinado nível de energia.

Elétrons que ocupam a fronteira da faixa de condução, não existem muitos estados para serem ocupados entretanto com o aumento da enrgia do sistema a densidade de estados aumenta tornando-se possível a ocupação desses elétrons.

Figura 6.16. Densidade de Estados da interação entre os SWNT e os 1,4DHPs.




SWNT...1,4-DHP-H
DOS
ENERGIA (eV)
HOMO
LUMO
SWNT...1,4-DHP-OH
DOS
ENERGIA (eV)
HOMO
LUMO
SWNT...1,4-DHP-NO2
DOS
ENERGIA (eV)
HOMO
LUMO
SWNT...1,4-DHP-Cl2
DOS
ENERGIA (eV)
HOMO
LUMO

Através da Figura 6.16 podemos observar que existe uma banda de gap entre a banda de valência e a banda de condução. Há uma maior densidade de estados disponíveis para serem preenchidos na banda de condução. Os valores de |HOMO-LUMO| das interações estão na faixa de 3,5 a 4,5 eV, são valores próximo do |HOMO-LUMO| dos nanotubos, com valores característicos de material semicondutor.

6.4 Funcionalização dos nanotubos de carbono com grupos amida e carboxílico

6.4.1 Análise da energia

Nas Figuras 6.17 e 6.18 estão representados os modelos construídos para as análises de energia, |HOMO-LUMO|, cargas, DOS e distâncias.

Figura 6.17. Funcionalizações dos SWNTs com o grupo amida

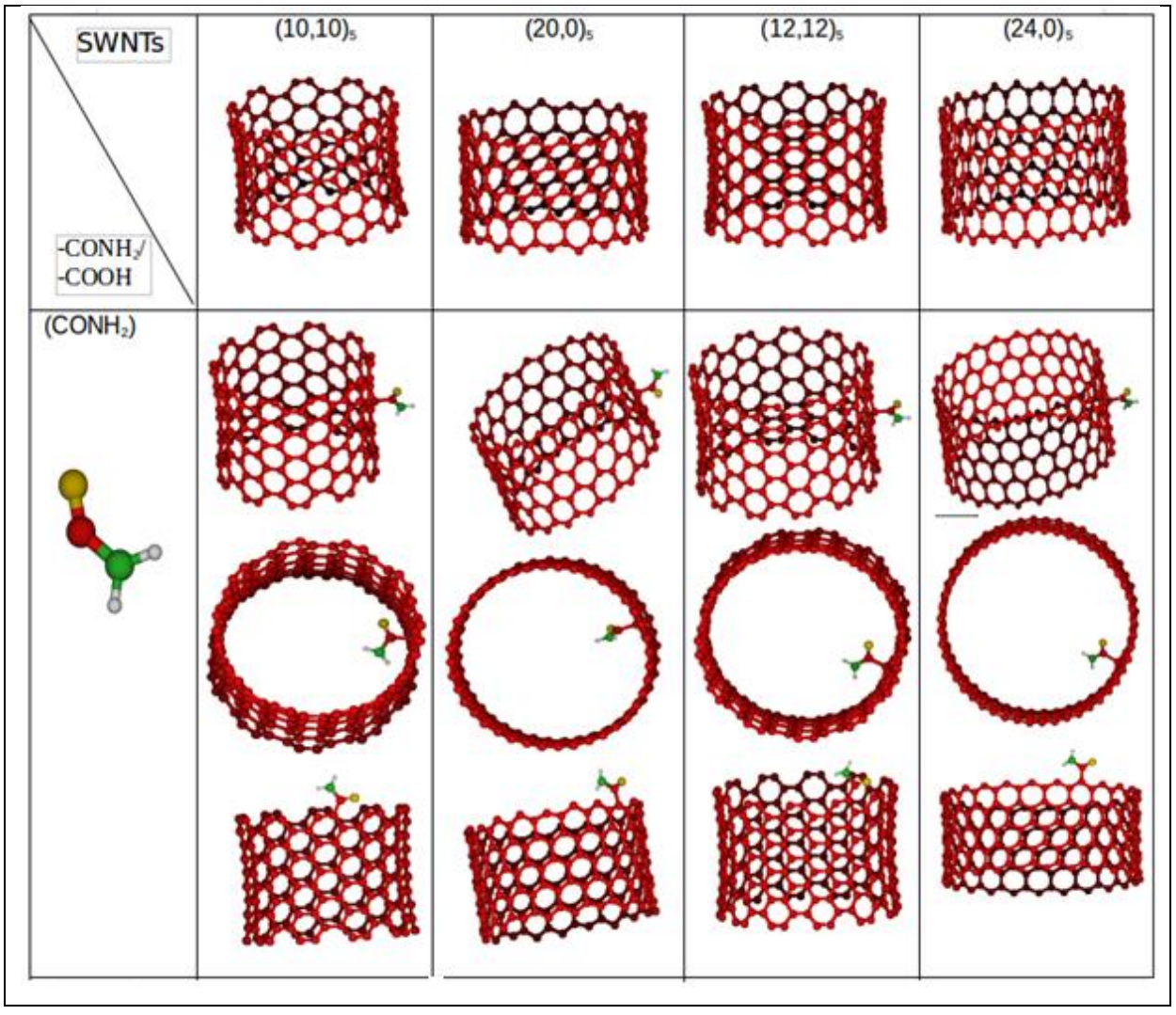
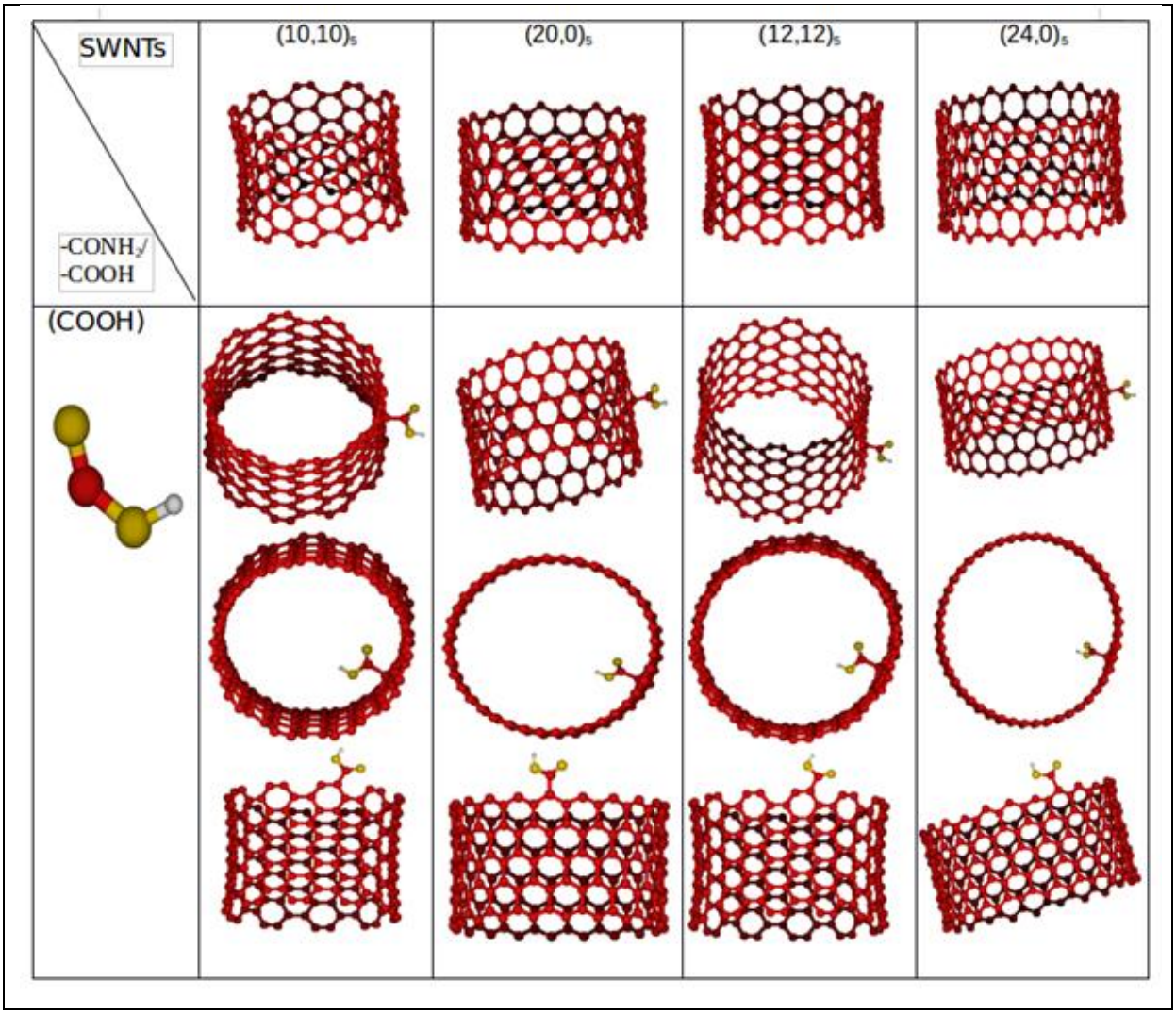


Figura 6.18. Funcionalizações dos SWNTs com o grupo carboxílico.



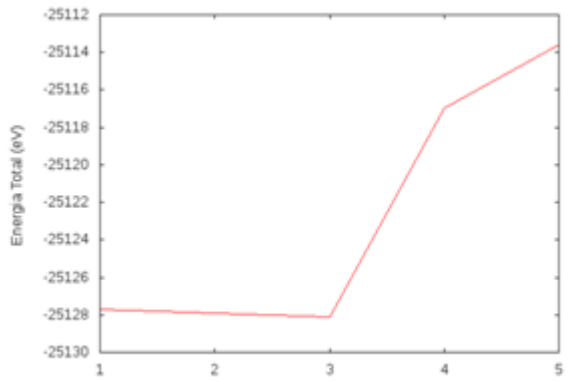
A Figura 6.19 apresenta as energias totais das funcionalizações, em que observa-se novamente a tendência entre os nanotubos de mesmo número de átomos com conformação *armchair* possui menor energia do que os nanotubos *zigzag*. A funcionalização das estruturas não alterou a estabilidade dos nanotubos *armchair*.

Devido a problemas de convergência não foi possível obter as energias, cargas, distâncias, ângulos, HOMO-LUMO, dos seguintes clusters: (10,10)...$CONH_2$-int, (20,0)...$CONH_2$-pont e (24,0)...COOH-pont, na resolução da equação de Schrödinger com as aproximações o sistema busca regiões de menores energias, caso as energias sejam muito altas o cálculo pára porque não houve convergência para estas interações.

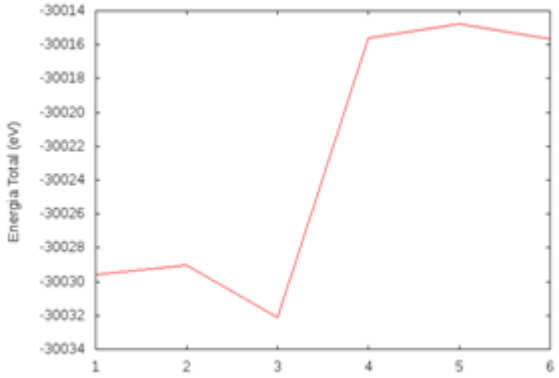
Os nanotubos funcionalizados na ponta apresentaram menor energia quando comparados com a funcionalização externa e interna (Figura 6.17). Esse comportamento pode ser explicado porque os carbonos dos nanotubos na ponta fazem apenas duas ligações ficando com valências livres regiões eletrofílicas (deficiente em elétrons) de modo que os carbonos dos grupos amida e carboxílico se ligam com maior facilidade.

Os nanotubos com funcionalização interna apresentaram maior energia total, devemos notar que os carbonos no meio do nanotubo estão mais estabilizados devido a densidade de carga sobre eles, região nucleofílica (alta concentração de elétrons), os grupos amida e carboxílico encontram poucos impedimentos para se ligar fora do nanotubo do que no seu interior, além do fato da maior reatividade já descrita antes no exterior dos nanotubos pela sua curvatura.

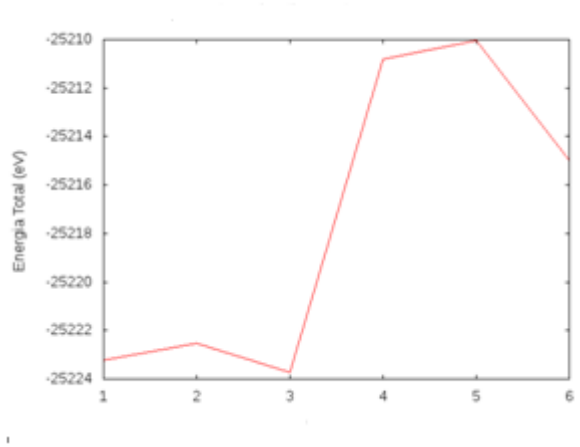
Figura 6.19. Energias Totais das Funcionalizações dos SWNTs com $CONH_2$ e COOH.



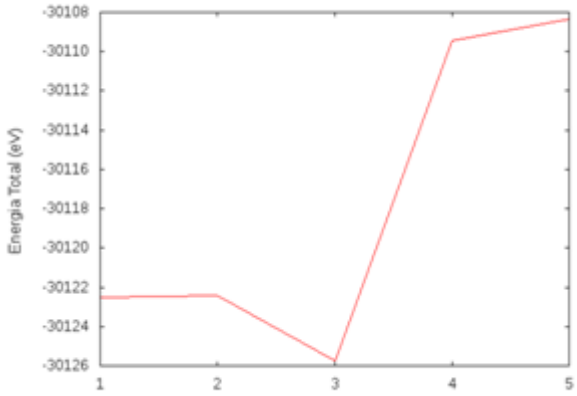
1-(10,10)-$CONH_2$-ext 4-(20,0)-$CONH_2$-ext
5-(20,0)-$CONH_2$-int
3-(10,10-$CONH_2$-pont
(1)



1-(12,12)-$CONH_2$-ext 4-(24,0)-$CONH_2$-ext
2-(12,12)-$CONH_2$-int 5-(24,0)-$CONH_2$-int
3-(12,12)-$CONH_2$-pont 6-(24,0)-$CONH_2$-pont
(2)



1-(10,10)-COOH-ext 4-(20,0)-COOH-ext
2-(10,10)-COOH-int 5-(20,0)-COOH-int
3-(10,10)-COOH-pont 6-(20,0)-COOH-pont
(3)



1-(12,12)-COOH-ext 4-(24,0)-COOH-ext
2-(12,12)-COOH-int 5-(24,0)-COOH-int
3-(12,12)-COOH-pont
(4)

A Quadro 6.6 demonstra a modificação na hibridização dos carbonos da carbonila após a funcionalização com os nanotubos, as maiores alterações foram para os grupos carboxílicos em que seus orbitais passam a ter caráter sp^3, segundo SOUZA e FAGAN (2007) o átomo de carbono do COOH liga-se covalentemente com os C do tubo, tornando fácil a remoção do grupo OH usando um agente acoplador (cloreto de tionila), podendo-se ligar outros grupos ou moléculas, como NH_2 para

formar amidas. Os ângulos da carbonila do grupos amidas não sofreram grandes alterações em média de 2 a 4 graus.

Quadro 6.6. Ângulos da carbonila dos grupos amida e carboxílico.

SWNTs	$CONH_2$ (120,0º)	COOH(120,0º)
(10,10)ext	118,08º	109,94º
(10,10)int	*	110,82º
(10,10)pont	116,61º	110,33º
(20,0)ext	116,39º	109,98º
(20,0)int	117,64º	109,95º
(20,0)pont	*	110,93º
(12,12)ext	118,11º	110,02º
(12,12)int	119,55º	110,65º
(12,12)pont	116,40º	110,13º
(24,0)ext	117,50º	109,98º
(24,0)int	118,49º	109,90º
(24,0)pont	117,04º	*

*Não foi possível obter os ângulos devido a não convergência.

De acordo com a Quadro 6.7 houve diminuição do ângulo do carbono do nanotubo participante da funcionalização. As exceções foram para os nanotubos *zigzag* (20,0) e (24,0) com funcionalização na ponta, que houve aumento no ângulo do carbono (caráter sp^2).

Quadro 6.7. Ângulos do carbono do nanotubo participante da funcionalização.

SWNTs	Ângulo C antes da ligação	Ângulo C depois da ligação com $CONH_2$	Ângulo C depois da ligação com COOH
(10,10) ext	120,25º	112,00º	113,88º
(10,10) int	120,25	*	114,39º
(10,10) pont	128,94º	114,35º	114,72º
(20,0) ext	119,81º	110,86º	113,25º
(20,0) int	119,81º	114,66º	113,55º
(20,0) pont	115,50º	*	119,65º
(12,12) ext	119,90º	113,83º	113,91º
(12,12) int	119,90º	114,01º	113,92º
(12,12) pont	128,98º	114,38º	114,79º
(24,0) ext	119,49º	113,24º	113,37º
(24,0) int	119,49º	114,25º	114,30º
(24,0) pont	118,07º	119,65º	*

*Não foi possível obter os ângulos devido a não convergência.

6.4.2 Análise das distâncias

Na Quadro 6.8, a distância de ligação entre o carbono do nanotubo e o carbono dos grupos amida e carboxílico foram menores para a funcionalização na ponta. Os maiores comprimentos de ligação foram para as funcionalizações internas, ou seja para minimizar a repulsão entre os elétrons na otimização houve o aumento na distância entre esses átomos.

Quadro 6.8. Distâncias de ligação e energia total de SWNT funcionalizados

Clusters	Distância de ligação C-C (Å)	Energia Total (eV)	Variação de Energia (∆E) (eV)
(10,10)-ext-COOH	1,549	-25223,208	-6,2
(10,10)-int-COOH	1,584	-25222,530	-5,5
(10,10)-pont-COOH	1,465	-25223,734	-6,7
(20,0)-ext-COOH	1,551	-25210,807	-32,9
(20,0)-int-COOH	1,591	-25210,031	-32,1
(20,0)-pont-COOH	1,471	-25215,007	-37,1
(12,12)-ext-COOH	1,551	-30122,528	-4,6
(12,12)-int-COOH	1,575	-30122,419	-4,5
(12,12)-pont-COOH	1,466	-30125,728	-7,8
(24,0)-ext-COOH	1,554	-30109,429	-39,7
(24,0)-int-COOH	1,569	-30108,364	-38,6
(10,10)-ext-$CONH_2$	1,576	-25127,711	-6,0
(10,10)-pont-$CONH_2$	1,484	-25128,088	-6,3
(20,0)-ext-$CONH_2$	1,576	-25116,977	-34,4
(20,0)-int-$CONH_2$	1,606	-25113,597	-31,0
(12,12)-ext-$CONH_2$	1,580	-30029,578	-6,9
(12,12)-int-$CONH_2$	1,612	-30029,052	-6,4
(12,12)-pont-$CONH_2$	1,484	-30032,102	-9,5
(24,0)-ext-$CONH_2$	1,574	-30015,614	-41,2
(24,0)-int-$CONH_2$	1,609	-30014,758	-40,2
(24,0)-pont-$CONH_2$	1,490	-30015,649	-41,2

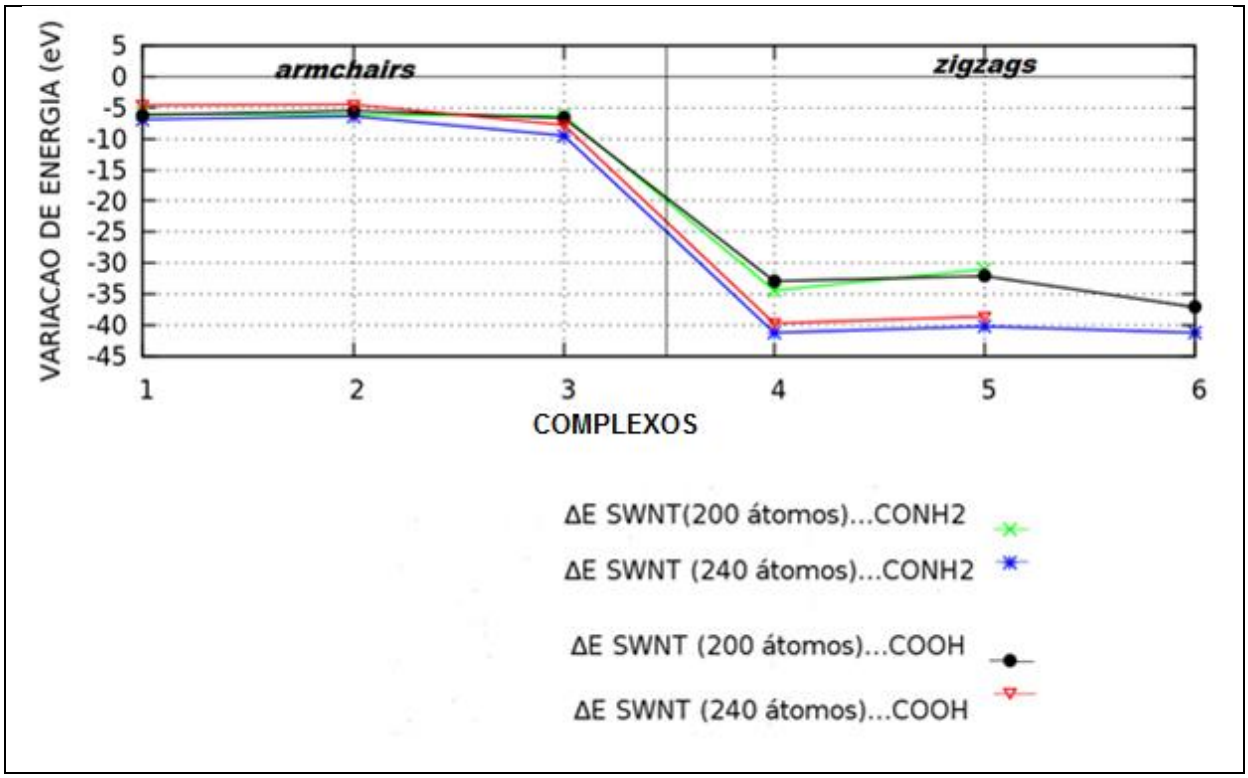
Os comprimentos das ligações entre os nanotubos e os grupos amida e carboxílico variam de 1,47 a 1,61 Å, distância característica de ligação covalente, demonstrando que houve funcionalização covalente dos nanotubos e os grupos amida e carboxílico conforme experimentalmente comprovado por RAMANATHAN e colaboradores (2005).

Muitas aplicações de nanotubos funcionalizados, que inclusive já estão chegando no mercado, são o seu uso como sensores biológicos implantáveis no corpo humano. Este tipo de interação através de grupos carboxílicos abre possibilidades muito interessantes para aportar moléculas mais complexas, de interesse em nosso trabalho na interação com os derivados 1,4-diidropiridinas.

6.4.3 Análise da variação de energias

O cálculo da variação de energia foi realizado através da equação 5.5 e estão representados na Quadro 6.8. Os nanotubos na conformação zigzag apresentou as menores variações de energias na ordem de -40 eV (Figura 6.20). Como o cálculo da variação de energia é dado pela energia do nanotubo funcionalizado menos a soma das energias do nanotubo e do grupo da funcionalização otimizados isolados um $\Delta E>0$ significa que a energia das estruturas isoladas é maior do que a energia do nanotubo funcionalizado. Tanto os nanotubos na conformação *zigzag* como o grupo COOH são estruturas mais instáveis isoladamente, mais reativas logo espera-se reajam com o intuito de se estabilizarem, isso justifica as variações de energias tão negativas.

Figura 6.20. Variação de energia da funcionalização dos SWNTs com $CONH_2$ e COOH.

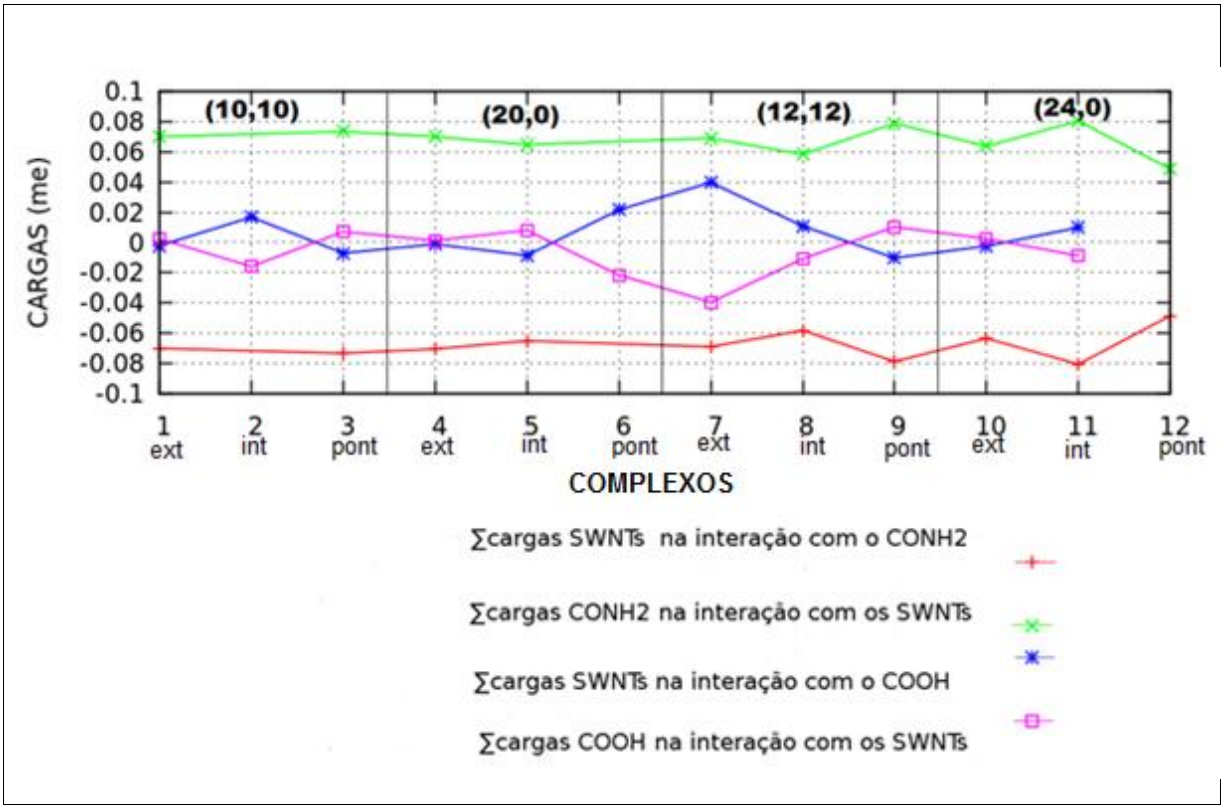


As variações de energia também foram menores para as funcionalizações na ponta, clusters 3 e 6, as maiores variações de energia foram para as funcionalizações internas clusters 2 e 5.

6.4.4 Análise das Cargas

Para análise fez-se o somatório das cargas no cluster, dos grupos amida e carboxílico e do nanotubo os resultados foram coletados e plotados no gráfico (Figura 6.21).

Figura 6.21. Análise das cargas no local da interação entre SWNT e grupos amida e carboxílico



.

As cargas sobre o grupo amida ficaram com densidade positiva enquanto que os SWNTs ficaram com densidade de carga negativa demonstrando que o grupo transferiu elétrons para o nanotubo. Já para o grupo carboxílico as densidades de cargas variaram de complexos porém a maior parte da densidade de carga positiva ficou sobre o COOH.

Sabe-se que há uma deslocalização eletrônica sobre o grupo carboxílico que proporciona uma densidade de carga positiva sobre o oxigênio da hidroxila e negativa sobre o oxigênio da carbonila, e no grupo amida, há uma deslocalização eletrônica sobre o grupo amido proporciona uma densidade de carga positiva sobre o nitrogênio e negativa sobre o oxigênio (ALCÂNTARA *et al*, 2002), a densidade de carga devido a essa deslocalização eletrônica pode justificar a transferência de carga dos grupos para os nanotubos, justificando também a estabilidade destas estruturas ligadas.

Também podemos notar que a energia total dos nanotubos funcionalizados é menor do que a energia total dos nanotubos puros.

Observa-se também que as interações com maiores transferências de cargas foram para nanotubos na conformação armchair com interações na ponta, como visto anteriormente nas pontas dos NC que se encontra regiões de deficiência em életrons o que levou os grupos a transferir mais cargas na tentativa de estabilizar estas regiões, além do encurtamento destas ligações visto no item 6.3.2.

6.4.5 Análise do |HOMO-LUMO|

Um gap grande representa uma grande energia para que um elétron de valência seja excitado do orbital molecular HOMO para o orbital molecular LUMO, logo um gap estreito representa menor energia para a excitação dos elétrons de valência do orbital molecular HOMO para o orbital molecular LUMO (banda de condução). Na Quadro 6.9 temos a diferença HOMO-LUMO dos nanotubos puros e na Quadro 6.10 o HOMO-LUMO dos nanotubos funcionalizados.

Quadro 6.9. Valores de |Homo-Lumo| dos SWNTs puros

SWNTs	|Homo-Lumo| (eV)
(10,10)	4,56
(20,0)	3,60
(12,12)	4,55
(24,0)	3,62

Quadro 6.10. Valores de |Homo-Lumo| na funcionalização de SWNT

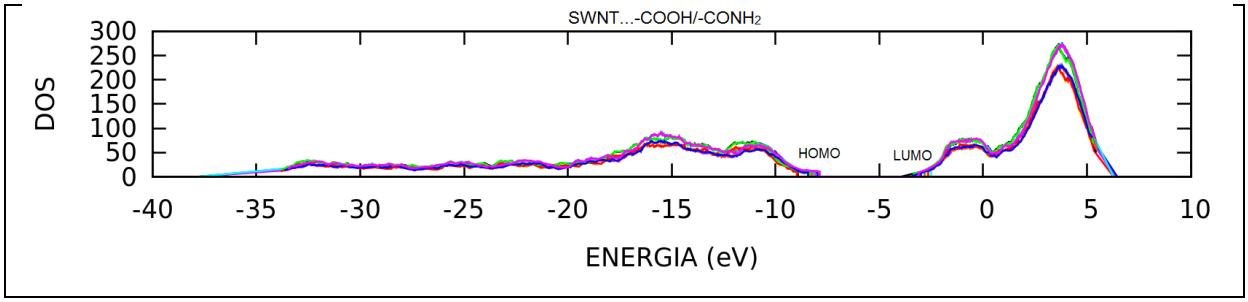
Clusters	|Homo-Lumo| (eV)
(10,10)-ext-COOH	6,319
(10,10)-int-COOH	6,318
(10,10)-pont-COOH	4,891
(20,0)-ext-COOH	5,149
(20,0)-int-COOH	4,958
(20,0)-pont-COOH	5,970
(12,12)-ext-COOH	5,024
(12,12)-int-COOH	5,024
(12,12)-pont-COOH	6,209
(24,0)-ext-COOH	5,258
(24,0)-int-COOH	4,786
(10,10)-ext-$CONH_2$	6,314
(10,10)-pont-$CONH_2$	4,878
(20,0)-ext-$CONH_2$	5,611
(20,0)-int-$CONH_2$	4,827
(12,12)-ext-$CONH_2$	6,271
(12,12)-int-$CONH_2$	6,225
(12,12)-pont-$CONH_2$	4,826
(24,0)-ext-$CONH_2$	4,975
(24,0)-int-$CONH_2$	5,742
(24,0)-pont-$CONH_2$	4,647

Vimos que a funcionalização alterou significativamente o gap do nanotubo. O gap esta variando de 4,6 a 6,3 eV intervalo próximo de material isolante. A funcionalização covalente reduz a condutividade elétrica dos tubos em fatores de até sete ordens de grandeza (BURCHARD, 2005) sendo esse efeito proporcional a quantidade de ligações covalentes. O aumento da resistência elétrica observado após a funcionalização covalente é uma consequência direta da transformação parcial dos estados ligados π deslocalizados em ligações δ localizadas.

Mesmo com a funcionalização os nanotubos *armchair* apresentam gap maior do que na conformação *zigzag* em função da diferença de polaridade ou diferenças das extremidades do tubo devido as diferentes conformações.

Analisou-se o DOS dos modelos de funcionalização dos nanotubos com os grupos amida e carboxílico para entender os valores de |HOMO-LUMO| (Figura 6.22). Há um maior número de estados para serem preenchidos na banda de condução demonstrando que não conduzem eletricidade, e como o |HOMO-LUMO| esta na ordem de 5 a 6 eV é característica de material isolante.

Figura 6.22. Densidade de estados para a funcionalização dos SWNTs com os grupos COOH e $CONH_2$.



7.5 Interação dos derivados 1,4-DHPs com nanotubos funcionalizados

7.5.1 Análise das Variações de Energias, Distâncias e HOMO-LUMO

Realizou-se as interações externas e internas dos derivados 1,4-DHPs com nanotubos funcionalizados com amida e carboxílico na ponta, e meio (externo, interno) (Apêndice A), colocou-se multiplicidade DOUBLET e observou-se um elevado tempo computacional, então duplicou-se os grupos amida e carboxílico na estrutura e alterou-se a multiplicidade para SINGLET, observou-se a redução no tempo computacional.

Calculou-se a variação de energia das interações conforme a equação 5.4, e os resultados encontram-se no quadro 6.11.

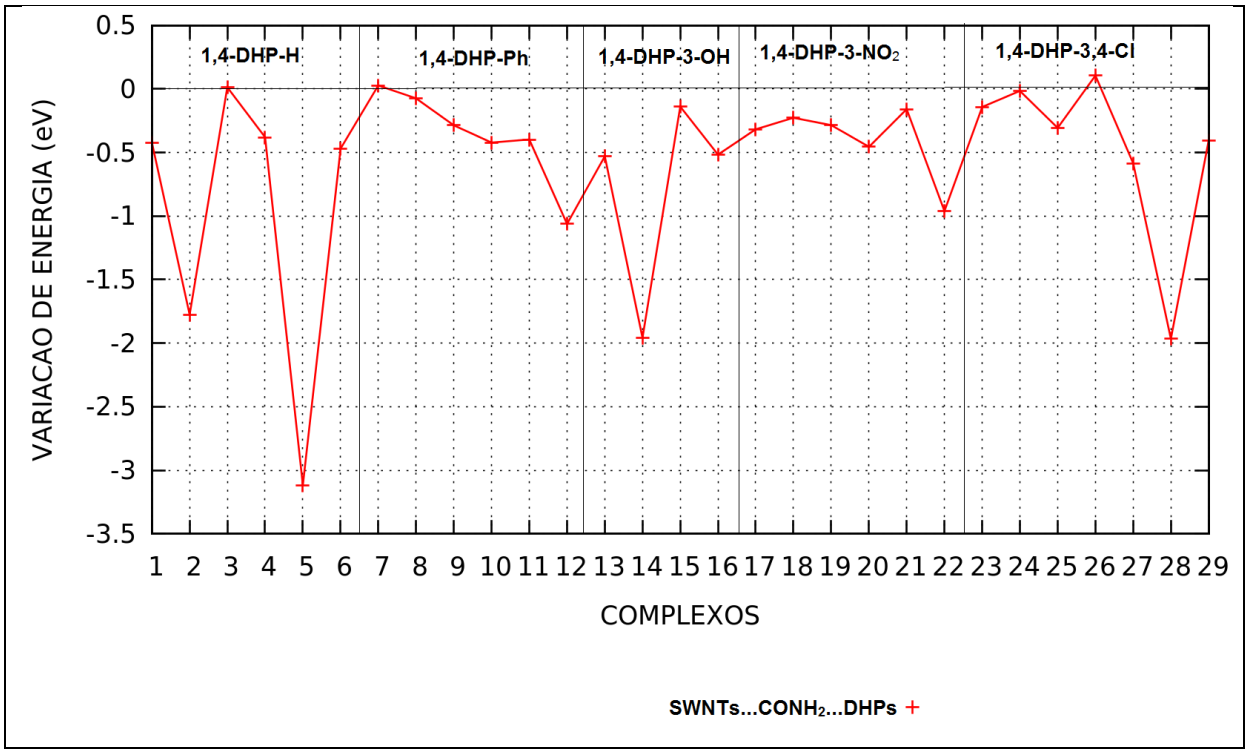
As variações foram entre 0 e 3,7 eV o que indica que não houve ligação química entre os derivados porém observa-se que houve uma maior variação de energia na interação com os nanotubos funcionalizados se comparado com os nanotubos sem funcionalização (Figura 6.7), o que indica que a funcionalização aumenta a reatividade do nanotubo frente os derivados 1,4-DHPs. Com os $\Delta E<0$ para todos os complexos houve interação física algumas mais fortes outras mais fracas, dependendo da afinidade entre as estruturas interagidas e da polarização das regiões.

Quadro 6.11. Variação de energia e |HOMO-LUMO| da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados externamente, internamente e ponta.

	Complexo	DeltaE (eV)	|HOMO-LUMO| (eV)
1	(10,10)-amida-meio-ext-dhp-H	-0,42047	3,437
2	(12,12)-amida-meio-ext-dhp-H	-1,77582	4,663
3	(20,0)-amida-meio-ext-dhp-H	0,01370	3,775
4	(24,0)-amida-meio-ext-dhp-H	-0,37956	3,696
5	(12,12)-amida-meio-int-dhp-H	-3,11773	4,538
6	(24,0)-amida-meio-int-dhp-H	-0,46820	3,627
7	(10,10)-amida-meio-ext-dhp-Ph	0,02836	2,903
8	(20,0)-amida-meio-ext-dhp-Ph	-0,07385	3,786
9	(24,0)-amida-meio-ext-dhp-Ph	-0,28554	3,771
10	(12,12)-amida-meio-int-dhp-Ph	-0,42153	3,085
11	(20,0)-amida-meio-int-dhp-Ph	-0,39704	3,838
12	(24,0)-amida-meio-int-dhp-Ph	-1,06166	3,754
13	(10,10)-amida-meio-ext-dhp-3-OH	-0,52938	3,467
14	(12,12)-amida-meio-ext-dhp-3-OH	-1,95797	4,232
15	(20,0)-amida-meio-ext-dhp-3-OH	-0,13810	3,748
16	(24,0)-amida-meio-ext-dhp-3-OH	-0,51672	3,729
17	(12,12)-amida-meio-ext-dhp-3-NO2	-0,31680	3,477
18	(20,0)-amida-meio-ext-dhp-3-NO2	-0,22637	3,797
19	(24,0)-amida-meio-ext-dhp-3-NO2	-0,28408	3,737
20	(12,12)-amida-meio-int-dhp-3-NO2	-0,45505	3,047
21	(20,0)-amida-meio-int-dhp-3-NO2	-0,15917	3,712
22	(24,0)-amida-meio-int-dhp-3-NO2	-0,96087	3,711
23	(10,10)-amida-meio-ext-dhp-3,4-Cl	-0,14139	2,984
24	(12,12)-amida-meio-ext-dhp-3,4-Cl	-0,01498	2,911
25	(20,0)-amida-meio-ext-dhp-3,4-Cl	-0,30545	3,873

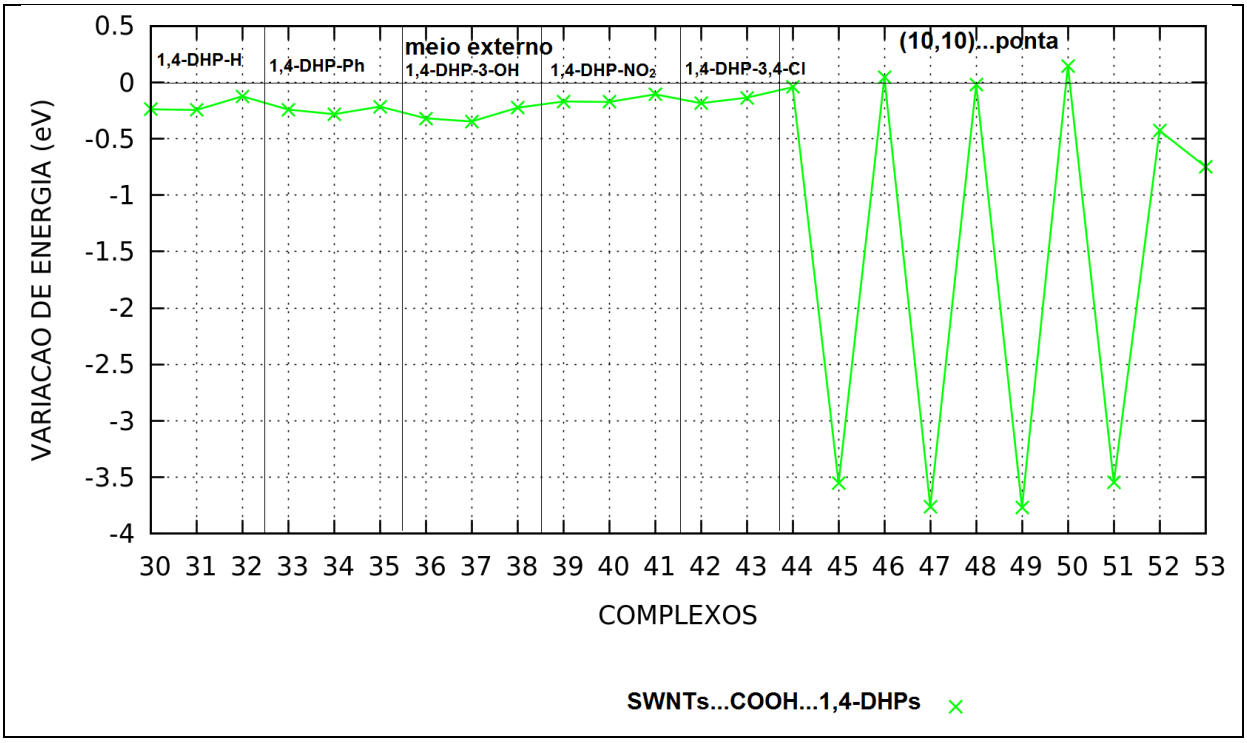
26	(24,0)-amida-meio-ext-dhp-3,4-Cl	0,10614	3,675
27	(12,12)-amida-meio-int-dhp-3,4-Cl	-0,58464	2,709
28	(20,0)-amida-meio-int-dhp-3,4-Cl	-1,96626	3,802
29	(24,0)-amida-meio-int-dhp-3,4-Cl	-0,40570	3,439
30	(10,10)-carbox-meio-ext-dhp-H	-0,23826	3,539
31	(12,12)-carbox-meio-ext-dhp-H	-0,24442	3,501
32	(24,0)-carbox-meio-ext-dhp-H	-0,12294	3,695
33	(10,10)-carbox-meio-ext-dhp-Ph	-0,24093	3,57
34	(12,12)-carbox-meio-ext-dhp-Ph	-0,28198	3,524
35	(24,0)-carbox-meio-ext-dhp-Ph	-0,21475	3,697
36	(10,10)-carbox-meio-ext-dhp-3-OH	-0,31903	3,568
37	(12,12)-carbox-meio-ext-dhp-3-OH	-0,34618	3,549
38	(24,0)-carbox-meio-ext-dhp-3-OH	-0,22487	3,717
39	(10,10)-carbox-meio-ext-dhp-3-NO2	-0,16945	3,553
40	(12,12)-carbox-meio-ext-dhp-3-NO2	-0,1737	3,553
41	(24,0)-carbox-meio-ext-dhp-3-NO2	-0,10574	3,73
42	(12,12)-carbox-meio-ext-dhp-3,4-Cl	-0,18495	3,57
43	(24,0)-carbox-meio-ext-dhp-3,4-Cl	-0,13586	3,709
44	(10,10)-carbox-ponta-dhp-H-meio-ext	-0,04266	4,487
45	(10,10)-carbox-ponta-dhp-H-meio-int	-3,5544	4,499
46	(10,10)-carbox-ponta-dhp-Ph-meio-ext	0,04398	4,481
47	(10,10)-carbox-ponta-dhp-Ph-meio-int	-3,76058	4,489
48	(10,10)-carbox-ponta-dhp-3-OH-meio-ext	-0,02143	4,482
49	(10,10)-carbox-ponta-dhp-3-OH-meio-int	-3,768	4,483
50	(10,10)-carbox-ponta-dhp-3-NO2-meio-ext	0,14405	4,485
51	(10,10)-carbox-ponta-dhp-3-NO2-meio-int	-3,54732	4,491
52	(10,10)-carbox-ponta-dhp-3,4-Cl-meio-ext	-0,42829	4,493
53	(10,10)-carbox-ponta-dhp-3,4-Cl-meio-int	-0,74776	4,568

Figura 6.23. Análise de variação de energia da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados com amida externa e interna.



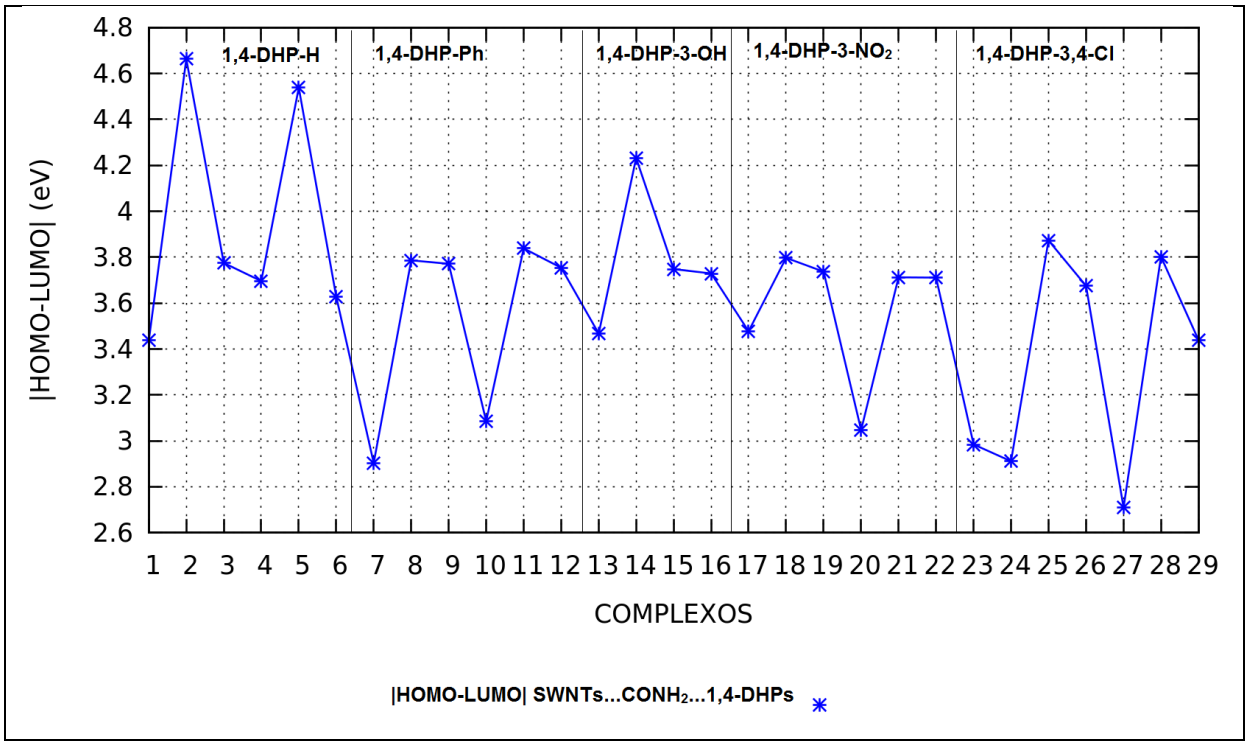
Na figura 6.24 observa-se que as interações internas tiveram as menores variações de energia, o que pode ser justificado pela maior proximidade dos átomos do derivado com os grupos amidas na parede do nanotubo. Para o derivado 1,4-DHP-H as menores energias foram para as interações com o nanotubo na conformação armchair. As variações mais negativas nas interações com o nanotubo funcionalizado foram para o complexo com o grupo H, para os nanotubos puros foram o Cl. Grupos elétrons doadores apresentaram maior interação do que complexos com grupos elétrons retiradores.

Figura 6.24. Análise de variação de energia da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados com carboxílico externo e ponta.



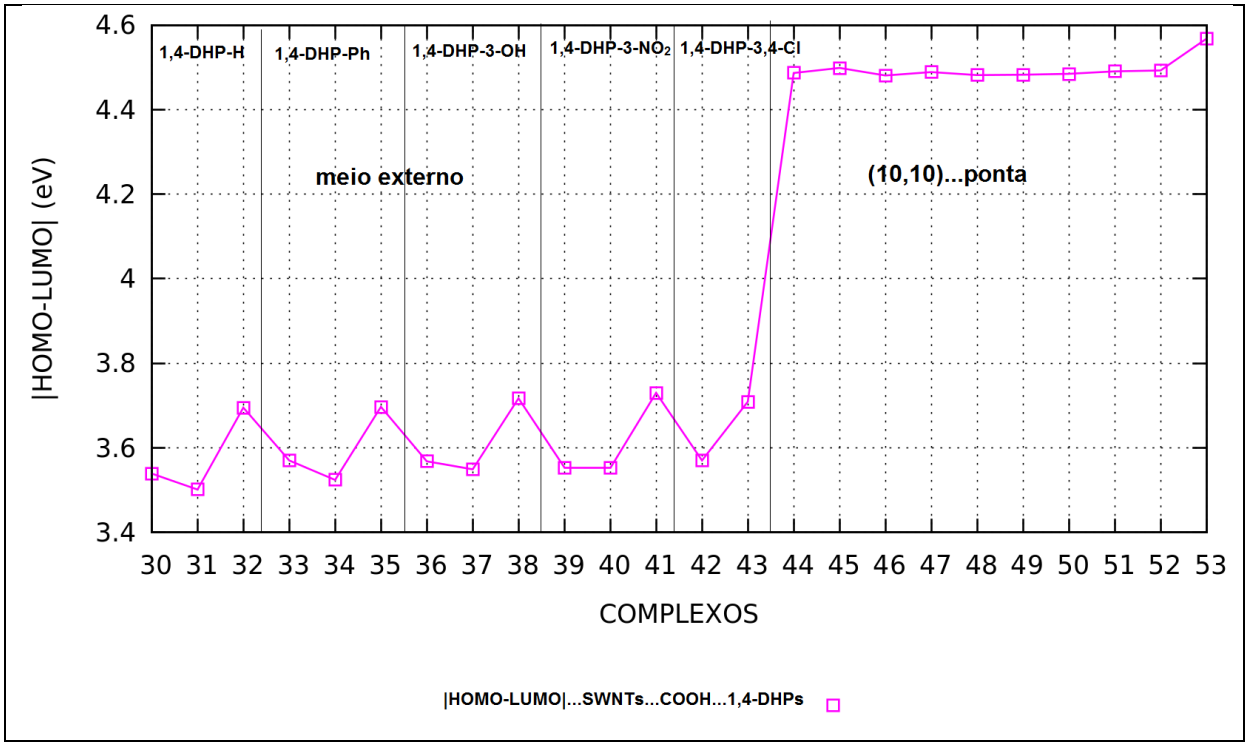
Na figura 6.24 observou-se que as variações de energias foram menores para as interações com os nanotubos funcionalizados com o grupo carboxílico que se comparado com a Figura 6.23 com os nanotubos funcionalizados com amida. Nas funcionalizações na ponta as interações para os derivados no interior do nanotubo apresentaram as variações de energia mais negativa com ΔE entre -3,5 e -4 eV demonstrando serem mais estáveis do que nos complexos com os derivados na parte externa do nanotubo. Ao preencher valências livres na ponta do nanotubo *armchair* com grupos carboxílico observou-se que a reatividade que antes se encontrava na parte externa do nanotubo *armchair* desloca-se para o interior.

Figura 6.25. Análise de |HOMO-LUMO| da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados com amida externa e interna.



Os clusters com nanotubos na conformação *zigzag* apresentaram os menores valores de |HOMO-LUMO|, ao comparar os valores com os nanotubos na funcionalização com o grupo amida observa-se a diminuição da ordem de 1 eV.

Figura 6.26. Análise de |HOMO-LUMO| da interação entre as 1,4-DHPs e os SWNTs funcionalizados com carboxílico externo e ponta.



Como todas as interações com funcionalização na ponta os nanotubos possuem conformação armchair apresentaram |HOMO-LUMO| com valores mais altos do que os demais. O nanotubo (10,10) puro apresentou |HOMO-LUMO| 4,56 eV, com a funcionalização na ponta esse número elevou-se para 4,89 eV na interação apresentou 4,5 eV, os valores são muito próximos o que nos auxilia prever que não houve ligação química na formação do complexo. Os nanotubos na conformação *zigzag* funcionalizados externamente no meio com o grupo carboxílico apresentaram maiores variações do que os nanotubos na conformação armchair, fato inverso ocorria nas interações com os nanotubos puros. Houve diminuição do |HOMO-LUMO| na funcionalização (~6 eV) para a interação com os derivados (~3,6 eV).

8. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

- Os modelos de derivados 1,4-diidropiridinas e de nanotubos construídos se mostraram satisfatório para as análises de energia, HOMO-LUMO, cargas, distâncias e ângulos;
- Os nanotubos *armchair* apresentaram menor energia do que os nanotubos *zigzag* antes e após a interação, portanto são mais estáveis;
- As menores variações de energia foram para os clusters de nanotubos e diidropiridinas em interações com o derivado 1,4-DHP-3,4-Cl, mostrando que há uma maior interação entre os carbonos da parede do nanotubo com o átomo de cloro.
- As interações externas apresentaram as menores energias devido a reatividade apresentada na superfíce do tubo pela sua curvatura;
- Os nanotubos na conformação *armchair* apresentaram os menores diâmetros, e as maiores alterações foram para os tubos nas conformação *zigzag* com interação interna;
- As distâncias de ligação nas interações entre os derivados 1,4-DHPs e o SWNT puros foram maiores que 2,5 Å, e não houve alterações significativas no |HOMO-LUMO|, nem transferência de cargas, demonstrando que não houve ligação covalente;
- Na interação entre os derivados 1,4-DHPs e o SWNT puros o somatório de cargas foi próximo de zero, com os nanotubos com cargas parciais positivas e os derivados com cargas parciais negativas, através de uma análise de cargas por região observou-se que houve polarização no derivado a região próxima ao nanotubo ficou com carga negativa enquanto que a região distante ficou com carga positiva.
- A coleta dos auto valores auxiliou na elaboração dos DOS, que ilustraram por meio de gráficos as contribuições de todos os orbitais nas bandas de valência, condução e nas regiões do |HOMO-LUMO|;
- A interação física é extremamente interessante de forma que o sistema adsorvedor (1,4-diidropiridina) seja mantido junto ao carreador (neste caso o SWTN) sem modificações nos seus princípios ativos originais e podendo ser facilmente removido dos nanotubos, o que é considerado uma propriedade básica para entrega de fármacos.
- Os nanotubos com funcionalização nas pontas mostram as menores energias do

que as funcionalizações externa e interna devido a presença de valências livres nas pontas dos nanotubos.

- As funcionalizações com o nanotubo na conformação *zigzag* apresentou menores variações de energia, mostrando que apesar de ser nanotubo mais instável a ligação foi mais forte (estável), compostos instáveis tendem a ser mais reativos, logo houve uma maior estabilização dos nanotubos na conformação *zigzag* quando interagidos com os grupos amida e carboxílico do que na conformação *armchair*;
- A funcionalização diminuiu a energia do nanotubo, e alterou significativamente os valores de |HOMO-LUMO| levando a estruturas isolantes;
- Na funcionalização o somatório de cargas foi o inverso da interação, os grupos ficaram com cargas parciais positivas e os nanotubos ficaram com cargas parciais negativas, demonstrando que houve transferência de carga dos grupos para o nanotubo.
- Nas interações entre os nanotubos funcionalizados com os derivados observou-se comportamento semelhante com a interação com os nanotubos puros, apenas as variações de energia se mostraram maiores, podendo se tratar de uma interação pouco mais forte do que apenas com os nanotubos puros.

  Este trabalho teórico contribui para o entendimento de processos de interação entre nanotubos e fármacos.

  Como perspectiva pode-se realizar dopagens dos nanotubos ou funcionalizações com outros grupos para auxiliar na interação com fármacos, além de realizar simulações com solventes, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos para validar seu uso como um sistema de entrega de drogas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCANTARA, A. F. C.; BARROSO, H. S.; PILO-VELOSO, D. Redução de amidas por boranos. *Quím. Nova*. 2002, v.25, n.2, pp. 300-311.

ÁLVAEZ-LUEJE, A.; STURM, J.; SQUELLA, J.A.; NÚÑEZ-VERGARA, L.J. Hydrolytic degradation of nitrendipine and nisoldipine. *J. Pharm. Biomed. Anal*., v. 28, n. 5, p.887-95, 2002.

ARROIO, A.; HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F. Propriedades químico quânticas empregadas em estudo das relações estrutura atividade. Quim. Nova, v. 33, n. 3, 694-699, 2010.

ARSAWANG, U.; SAENGSAWANG, O.; RUNGROTMONGKOL, T.;SORNMEE, P.; WITTAYANARAKUL, K.; REMSUNGNEN, T.; HANNONGBUA, S. How do carbon nanotubes serve as carriers for gemcitabine transport in a drug delivery system? *J. Mol. Graphics Modell*., v. 29, n. 5, p. 591–6, 2011.

BAI, M. S.; CHEN, Y. Y.; NIU, D. L.; PENG, L. Diethyl 2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. Acta Cryst. v.65, 2009.

BURGHARD, M. et al. Carbon SWNTs as wires and structural templates between nanoelectrodes. Synthetic Metals, v.103, n.1-3, p.2540-2542, 1999.

CHIANG, I. W.; Brinson, B. E.; Huang, A. Y.; Willis, P. A.; Bronikowski, M. J.; Margrave, J. L.; Smalley, R. E.; Hauge, R. H.; J. Phys. Chem. B 2001, 105, 8297.

COSTA, R. J. Estudo teórico de nanotubos singlewalls e doublewalls de carbeto de silício. 156 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-graduação em Ciências Moleculares, Anápolis, 2009.

DEWAR, M. J. S.; ZOEBISH, E. G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P. Development and use of quantum mechanical molecular models. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. JACS, n. 107, v. 13, pp. 3902-3909, 1985.

DRESSELHAUS, M. S.; EKLUND, P. C.; DRESSELHAUS, G. Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes. USA: Academic Press, 1996.

DRESSELHAUS, M. S.; DRESSELHAUS, G.; AVOURIS, Ph. Carbon Nanotubes. *Berlim: Springer-Verlag*, p. 297, 2000.

DREXLER, E. Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*. Anchor Books.* New York, p. 100-7, 1986.

DUTRA, L. M. Síntese de diidropiridinas via reação de hantzsch e avaliação biológica de derivados. Monografia (Graduação em Química). Universidade Estadual de Goiás. Anápolis, 2012.

EBBESEN, M.; JENSEN, T. G. Nanomedicine: Techniques, Potentials, and Ethical Implications. *J. Biomed. Biotechnol*., p. 1-11, 2006.

EISNER, U.; KUTHAN, J. The Chemistry of Dihydropyridines. *J. Chem. Rev.*, v. *72*, n. 1, p. 1-42, 1972.

FAGAN, S. B.; BEVILAQUA, R. C. A.; SCHUCH, F. F. Propriedades eletrônicas e estruturais de nanotubos de carbono e aplicação como carreadores de fármacos. Disc. Scientia, v. 8, n. 1, p. 95-105, 2007.

FERREIRA H. S., RANGEL, M. C. Nanotecnologia: aspectos gerais e potencial de aplicação em catálise. Química Nova. Salvador, v. 32, n. 7, 2009, p.1860-1870.

FILHO, A. G. S; FAGAN, S. B. Funcionalização de Nanotubos de Carbono. *Quim. Nova*, v. 30, n. 6, p. 1695-1703, 2007.

FOCK, V. Naherungsmethode zur Losung des quantenmechanischen Mehrkorper problems. Z. Physic, Vol 61, pp. 126, 1930.

FOSSHEIM, R.; SVARTENG, K.; MOSTAD, A.; ROMMING, C.; SHEFTER, E.; TRIGGLE, D.J. The structure of ethyl allyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[4-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-3,5-pyridine dicarboxylate. *J. Chem. Crystallogr*. v. 24, p. 747-51, 1994.

GARCIA, F. M. Avanços da nanomedicina: a nova fronteira da medicina. Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança. v. 12, n. 1, 2014, p.110-117.

GAUDIO, A. C. Estudo Teórico das relações entre estrutura química e atividade biológica de antagonistas de cálcio da classe 1,4-diidropiridinas. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1992.

GOLDMANN, S.; BORN, L.; KAZDA, S.; PITTEL, B.; SCHRAMM, M. Synthesis, pharmacological effects, and conformation of 4,4-disubstituted 1,4-dihydropyridines. *J. Med. Chem.,* v. *33*, n. 5, p. 1413-18, 1990.

HARTREE, D.R e HARTREE, W. Proc. Roy Soc. Vol. 9, pp. A150, 1935.

HERBST, M. H.; MACÊDO, M. I. F.; ROCCO, A. M. Tecnologia dos nanotubos de carbono: Tendências e perspectivas de uma área multidisciplinar. *Quim. Nova*, v. 27, n. 6, p. 986-992, 2004.

HERMOSILLA, L.; CHARLES, M. O futuro da medicina: Nanomedicina. *Rev. Científica Elet. Med. Vet.*, n. 10, p. 1-7, 2008.

HERNADI, K.; Fonseca, A.; Nagy, J. B.; Bernaerts, D.; Fudala, A.; Lucas, A. A.; Zeolites 1996, 17, 416.

HILDER, T. A. HILL, J. M. Modeling the Loading and Unloading of Drugs into Nanotubes. Small, 2009, v.5, n. 3, p.300–308.

HOLT, B.D.; SHAMS, H.; HORST, T. A.; BASU, S.; RAPE, A. D., WAMG, Y. ROHDE, G. K.; MOFRAD, M. R. K.; ISLAM, M. F., DAHL, K. N. Altered Cell Mechanics from the Inside: Dispersed Single Wall Carbon Nanotubes Integrate with and Restructure Actin. *J. Funct. Biomater.* 2012, *3*, p.398-417.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. “Inhomogeneous Electron Gas”. American Physical Society. v. 136, pp. 864-871, 1964.

IIJIMA, S.; ICHIHASHI. T. Single Shell carbon nanotubes of 1nm diameter. *Nature*. v. 363, p. 603-5, 1993.

IIJIMA, S.; Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature.* v. 354, p. 56-8, 1991.

IVANOV, V.; Nagy, J. B.; Lambin, Ph.; Lucas, A.; Zhang, X. B.; Zhang, X. F.; Bernaerts, D.; Van Tendeloo, G.; Amelinckx, S.; Van Landuyt, J.; Chem. Phys. Lett. 1994, 223, 329.

KAMALAKAR, G.; Hwang, D. W.; Hwang L-P.; J. Mater. Chem. 2002, 12, 1819.

KAPPE, C. O., FABIAN, W. M. F., SEMONES, M. A., Tetrahedron. Vol. 53, No. 8, p. 2803-2816. 1997.

KIM, BETTY Y. S ; RUTKA, JAMES T ; CHAN, WARREN C. W. Nanomedicine.The New England Journal of Medicine, v. 363, n. 25, 2010, p.2434-2443.

KIRCH, A. Propriedades eletrônicas em nanossistemas baseados em nanotubos de carbono. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo. Instituto de Física, São Paulo, 2014.

KOHN, W.; SHAM, L.J. “Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects”. American Physical Society, v. 140, n. 04A, 1965.

KOROLKOVAS, A.; ARAÚJO M.B.; LIMA, F. Novos diidropiridínicos bloqueadores do canal de cálcio. *Rev. Bras. Med*. v. 48, n. 9, p. 597, 1991.

LATOSIŃSKA, J. N.; LATOSIŃSKA, M.; KASPRZAK, J. Cl-NQR and DFT study of electronic structure of amlodipine and felodipine vascular-selective drugs from the dihydropyridine Ca++antagonists group. V.462, p.295-299, 2008.

LEUSTRA, A.; PETIT G.; DOMMISSE R. *Bull Soc. Chim. Belg*. p. 133, 1979.

LI, W. Z.; Xie, S. S.; Qian, L. X.; Chang, B. H.; Zou, B. S.; Zhou, W. Y.; Zhao, R. A.; Wang, G.; Science 1996, 274, 1701.

LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem . *Quím. Nova* [online]. 1997, v.20, n.6, p. 657-663.

LÓPEZ-ALARCÓN, C.; NÚÑEZ-VERGARA, L.; SQUELLA, J. A. Voltammetric oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in protic and aprotic media: relevance of the substitution on N position. *Electrochim. Acta. v. 48*, p. 2505-16, 2003.

MARIA, D. A. Funcionalização de Nanotubos de Carbono contendo nitrogênio e enxofre. 164 f. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais, Belo Horizonte, 2007.

MARQUES, M. V.; RUSSOWSKY, D.; FONTOURA, L. A. M. Análise conformacional de compostos de Biginelli com atividade antineoplásica. Eclet. Quím. V.35, n.4, São Paulo, 2010, p.33-38.

MARQUES, E. F. Da Nanociência à nanotecnologia. Rev. de Ciência Elementar. v. 2, n. 3, 2014.

MARTINEZ, D. S. T.; ALVES, O. L. Interação de nanomateriais com biossistemas e a nanotoxicologia: na direção de uma regulamentação. Cienc. Cult. v.65, n.3, São Paulo, 2013.

MARULANDA, J. M. Carbon Nanotubes. India: In-tech, 2010, 766

MCCARTHY, J. R.; KELLY, K. A.; SUN, E. Y.; WEISSLEDER, R. Targeted delivery of multifunctional magnetic nanoparticles. *Nanomedicine*. v. 2, n. 2, p.153-167, 2007.
MENEZES, V. M. Nanotubos de carbono interagindo com vitaminas B3 e C: um estudo de primeiros princípios. 85 f. Dissertação (Mestrado em Física) - Programa de Pós Graduação em Física, Santa Maria, 2008.

MENG, L.; FU, C.; LU, Q. Advanced technology for functionalization of carbon nanotubes. Progress in Natural Science. v.19, 2009, p. 801–810.

MONTANARI, Maria Luiza C. et al. Sistemas transportadores de drogas.*Quím. Nova* [online]. 1998, vol.21, n.4, pp. 470-476. ISSN 0100-4042.

OIGMAN, W.; FRITSC, M.T. Antagonistas de canais de cálcio. *Hiper Ativo.* v. 5, n. 2, p. 104-9, 1998.
NAVARRETE-ENCINA, P. A. *Synth. Commun.* 2007, *37*, 2051.

OLIVEIRA, V.; RAPOSO, N. R. B.; GATTAZ, W. F.; BRANDÃO, M. A. F.; BRANDÃO, H. M.; PEREIRA, M. M. Nanotubos de Carbono aplicados à neurociências: perspectivas e desafios. *Rev. Psiq. Clín.* v. 38, n. 5, p. 201-6, 2011.

OTRANTO, G.; GOLDMAN, A. Nanotecnologia. *Grenoble ime usp.* p. 1-14, 2012.
PARADISE, M.; GOSWAMI, T. Carbon nanotubes – Production and industrial applications. *Materials and Design*. v. 28, n. 5, p. 1477-89, 2006.

PARR, R. G.; CRAIG, D. P.; ROSS, I. G. Molecular orbital calculations of the lower excited electronic levels of Benzene, configuration interaction included. Journal of Chemical Physics, n. 12, v. 18, pp. 1561-1564, 1950.

PIEDIGROSSO, P.; Konya, Z.; Colomer, J-F.; Fonseca, A.; Van Tendeloo, G.; Nagy, J. B.; Phys. Chem. Chem. Phys. 2000, 2, 163.

PONOMARENKO, O.; RADNY, M. W.; SMITH, P. V. Energetics and stability within the microscopic, empirical model for finite, open-ended, single-walled carbon nanotubes. Physics Letters A, p. 203-206, 2003.

QIN, L. et al. The Smallest Carbon Nanotube. *Nature*, v. 408, 2000
RAMANATHAN, T.; Fischer, F. T.; Ruoff, R. S.; Brinson, L. C.; Chem. Mater. 2005, 17, 1290.

ROOTHAAN, C.C.J. New Developments in Molecular Orbital Theory. Reviews of Modern Physics, v.23, n.2, p. 69, 1951.

ROVNYAK, G.; ANDERSEN, N.; GOUGOUTAS, J.; HEDBERG, A.; KIMBALL, S. D.; MALLEY, M.; MORELAND, S.; PORUBCAN, M.; PUDZIANOWSKI, A. J . Med. Chem. 1991,34, 2521-2524.

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. Recent advances in the chemistry of dihydropyridines. v. 67, p.95-111, 2008.

SANTOS, N. C. Nanomedicina – Ciência, tecnologia e educação. *Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida*. p. 27-34, 2011.

SILVA, L. B. Funcionalização de nanotubos de carbono: uma abordagem computacional. *Ciência e Natura.* v. 29, p. 59-65, 2007.

SILVA, V. H. C.; PAULO, S. C.; HEIBBE. C. B. O.; CAMARGO. A, J. Aproximações da Mecânica Quântica no Estudo de Propriedades Moleculares. Revista Processos Químicos. v.5, n. 10, p. 9-16, 2009.

SCHWARTZ, A.; MCKENNA, E.; VAGHY, P. L. Receptors for calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.* v. 62, p. 3-6, 1988.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. New York: McGraw-Hill, p. 40-8, 1989.

THESS, A.; Lee, R.; Nikolaev, P.; Daí, P.; Petit, P.; Robert, J.; Xu, C.; Lee, Y. H.; Kim, S. G.; Rinzler, A. G.; Colbert, D. T.; Scuseria, G. E.; Tomanek, D.; Fisher, J. E.; Smalley, R. E.; Science 1996, 273, 483.

THOMAS, L.H. "The calculation of atomic fields". Proc. Cambridge of the Philosophical Society. v. 23, pp. 542-548, 1927.

VARGAS, M. R. Estudo teórico de nanotubos de carbono, germânio e silício. 2009. 114 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-graduação em Ciências Moleculares, Anápolis, 2009.

ZANELLA, I.; FAGAN, S. B.; ROSSATO, J.; MICHELON, E. Simulação Ab Initio de fulerenos puros e carboxilados interagindo com vitaminas. Disc.Scientia, v.12, n.1, p.113-123, 2011.

ZARBIN, A. J. G. Quimica de (Nano)Materiais. *Quim. Nova*, v. 30, n 6, p. 1469-79, 2007.

ZARBIN, A. J. G.; OLIVEIRA, M. M. NANOESTRUTURAS DE CARBONO (NANOTUBOS, GRAFENO): *QUO VADIS*? *Quim. Nova*, v.36, n 10, p.1533-39, 2013.

WANG, X.; GONG, H.; QUAN, Z.; LI, L.; YE, H. *Synth. Commun.* 2011, *41*, 3251.

Páginas da internet:

FEYNMAN, R. **There is plenty of room at the bottom**. Pasadena: California Institute of Technology, 1960. Disponível em: < http://www.zyvex.com/nano/feynman/html>. Acesso em: 07 out. 2014.

GNUPLOT. Version 4.6. Disponivel em: http://www.gnuplot.info/. Acesso em 10/03/13.

MOLDEN. Version 4.4. Disponível em: http://www.cmbi.ru.nl/molden/. Acesso em 05/04/13.

MOPAC. Version PM7. Disponível em: openmopac.net/Mopac2012brochure.pdf. Acesso em 20/06/14.

APÊNDICE A - Construção das interações por coordenadas internas

Cálculos com método semi-empírico PM7

Recorte de interação do SWNT c(20,5) com 1,4-dhp-H com total de 237 átomos

Átomo	Distância de Ligação		Ângulo de Ligação		Ângulo de Torção		Conectividade		
C	0.00000000	0	.0000000	0	.0000000	0	0	0	0
C	1.38392385	1	.0000000	0	.0000000	0	1	0	0
C	1.41175238	1	130.6738768	1	.0000000	0	2	1	0
C	1.38400204	1	130.6927249	1	.2754989	1	3	2	1
C	1.24964726	1	128.9974412	1	156.6087878	1	4	3	2
C	1.38395208	1	128.9632007	1	.2291944	1	5	4	3
			.		.				
			.		.				
			.		.				
C	1.35914640	1	120.9625939	1	-169.4648262	1	209	208	205
N	1.39540392	1	120.6765135	1	-177.3930962	1	211	209	208
C	1.40027542	1	121.1871447	1	3.8053463	1	212	211	209
H	1.00975096	1	119.3197793	1	178.9763332	1	212	211	209
C	1.35664139	1	120.5169874	1	-4.3170966	1	213	212	211
C	1.49616175	1	116.8270694	1	10.7648079	1	209	208	205
C	1.48772180	1	124.1649549	1	2.1878430	1	211	209	208
H	1.10738129	1	111.2479171	1	48.3603170	1	217	211	209
H	1.09505000	1	114.9305397	1	170.5457938	1	217	211	209
H	1.10704984	1	110.0632612	1	-67.3628368	1	217	211	209
C	1.49006648	1	114.3403183	1	175.7105027	1	213	212	211
H	1.10638730	1	110.8690182	1	123.2890284	1	221	213	212
H	1.10666772	1	110.7886172	1	-120.0750433	1	221	213	212
H	1.09589855	1	114.7516344	1	1.6551469	1	221	213	212
H	1.11748914	1	109.9198955	1	-64.7994546	1	216	209	208
C	1.45767061	1	125.1244522	1	179.0269279	1	215	213	212

Parâmetros utilizados nas otimizações por coordenadas internas para interação entre SWNTs e DHPs, 3ª, 5ª e 7ª colunas 1(um) libera ou 0 (zero) fixa os respectivos parâmetros.

PROGRAMAS DESENVOLVIDOS NA LINGUAGEM SHELL BASH DO LINUX PARA COLETA DE DADOS

```
#!/bin/bash
#Calculo distancia entre todos os atomos
#Loraine Morete v.1  20/03/2014
#Orientador: José Divino dos Santos

nome=$1      #arquivo.XYZ sem dat
nC=$2        #numero de atomos do nanotubo
dint=$3      #distancia de coleta interacao fisica

 echo "c     atni    atdj    dnd" > distintfis-${nome}

nl=` wc -l ${nome}.dat | awk '{ print $1 } ' `
#echo "${nl}"
nat=` echo "${nl} - 4"|bc -l`
#echo "${nat}"

tail -${nat} ${nome}.dat|awk '{ print $1"   "$2"   "$4"   "$6"   "}' > dadosxyz

c=1          #contador de distancia

i=1
while [ ${i} -le ${nC} ]
do

    atn=` head -${i} dadosxyz| tail -1|awk '{ print $1 }' `
    xn=` head -${i} dadosxyz| tail -1|awk '{ print $2 }' `
    yn=` head -${i} dadosxyz| tail -1|awk '{ print $3 }' `
    zn=` head -${i} dadosxyz| tail -1|awk '{ print $4 }' `

   #echo "${atn}    ${xn}   ${yn}   ${zn}  "
```

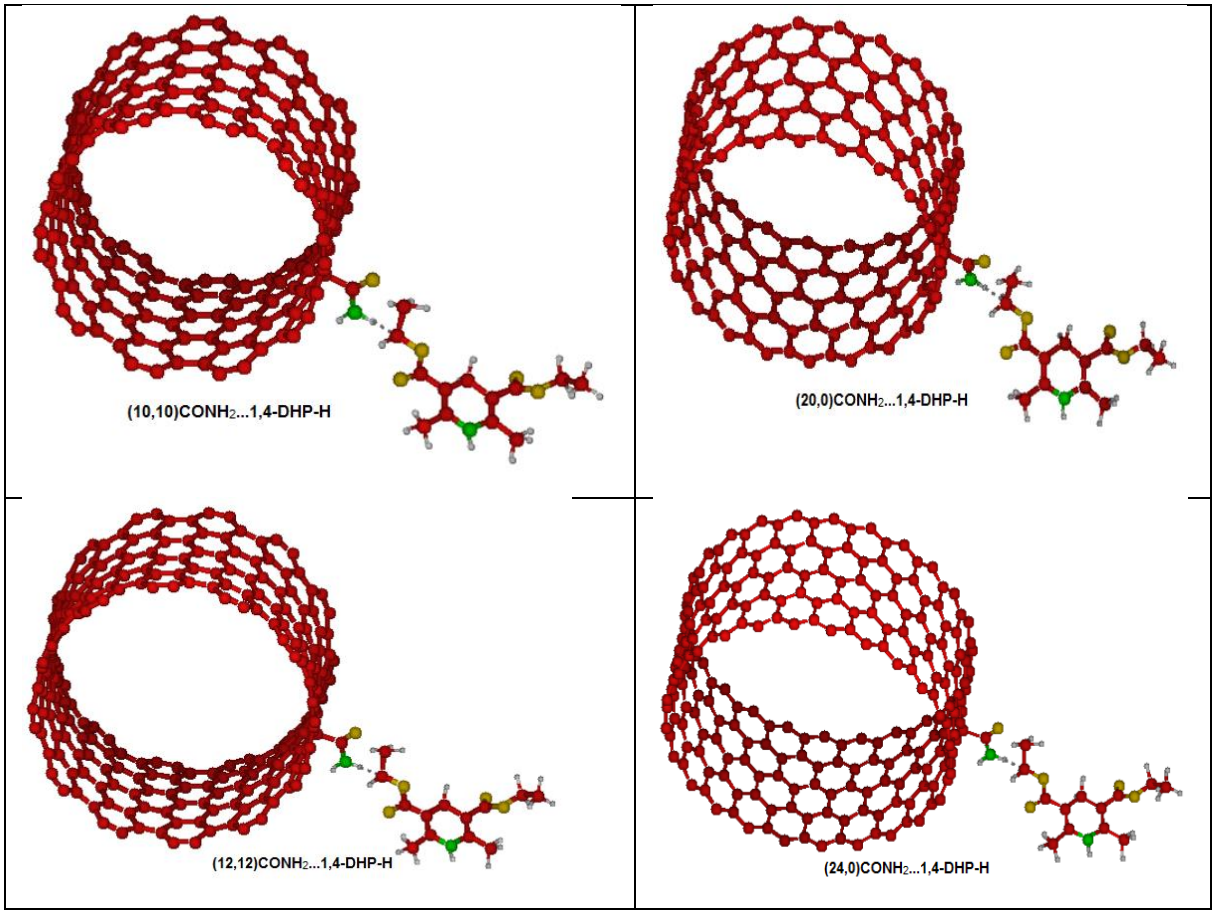
```
j=` expr ${nC} + 1 `
while [ ${j} -le ${nat} ]
do

    atd=` head -${j} dadosxyz| tail -1|awk '{ print $1 }' `
    xd=` head -${j} dadosxyz| tail -1|awk '{ print $2 }' `
    yd=` head -${j} dadosxyz| tail -1|awk '{ print $3 }' `
    zd=` head -${j} dadosxyz| tail -1|awk '{ print $4 }' `


    #echo "${atd}    ${xd}   ${yd}   ${zd}  "

     dnd=` echo "scale=4; sqrt( (${xd} - ${xn})^2 + (${yd} - ${yn})^2 + (${zd} - ${zn})^2 )"|bc -l `

     #x=3; y=2; echo "if ( ${x} > ${y} ) { z=${x} } else { z=${y} }; z" > temp; bc -l < temp
     cond=` echo "if ( ${dnd} < ${dint} ) { z=1 } else { z=0 }; z" > temp; bc -l < temp `
     echo ${c}

     if [ ${cond} -eq 1 ]
     then

          echo "${c}     ${atn}${i}    ${atd}${j}    ${dnd}" >> distintfis-${nome}
     fi


     j=` expr ${j} + 1 `
     c=` expr ${c} + 1 `

done

 i=` expr ${i} + 1 `
```

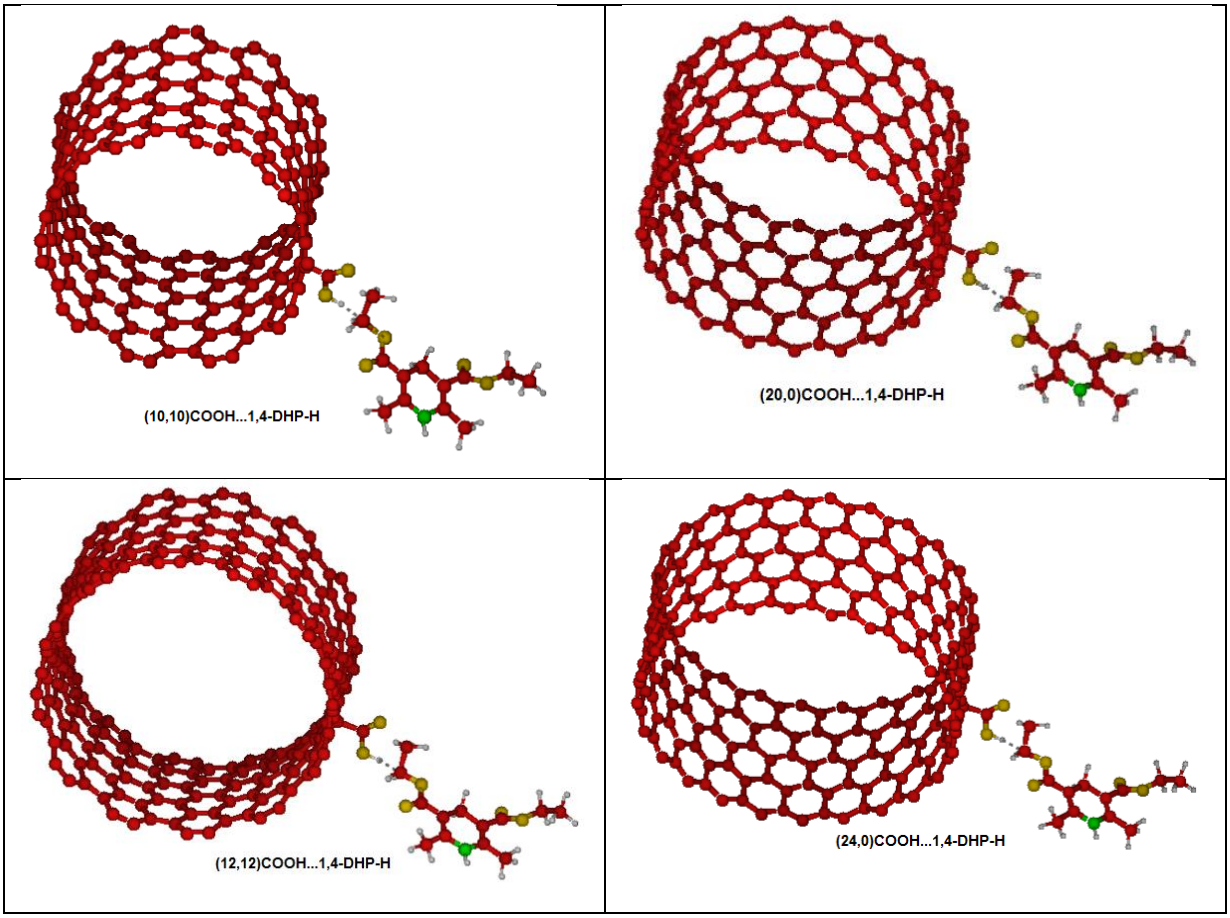
```
done
```

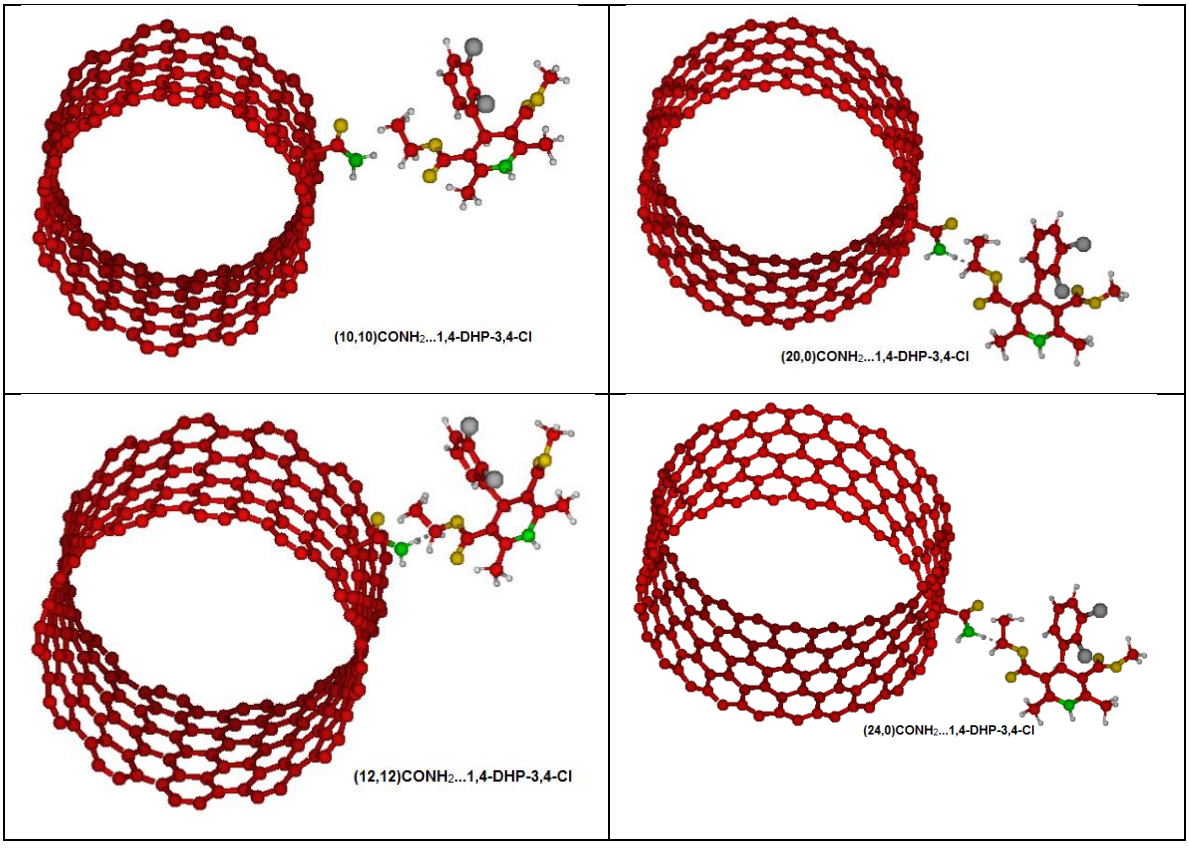
```
#!/bin/bash
#Coleta o Homo-Lumo
#Loraine Morete v.1 25/02/2014
#Orientador: José Divino dos Santos

nome=$1

norb=`grep -n "NO. OF FILLED LEVELS" ${nome}.out  |awk '{print $7}'`
n1=`grep -n "EIGENVALUES" ${nome}.out|cut -d: -f1`; n1=` expr ${n1} + 2 `
n2=`grep -n "NET ATOMIC" ${nome}.out|cut -d: -f1`; n2=` expr ${n2} - 3 `

dn=` expr ${n2} - ${n1} + 1 `

#echo "${norb}   ${n1}    ${n2} "
#echo

head -${n2}  ${nome}.out|tail -${dn}  > temphl
nl=` wc -l temphl|awk '{print $1}'`
echo > autovalores ;rm autovalores

i=1
while [ ${i} -le  ${nl} ]
do
      head -${i} temphl|tail -1|awk '{print $1}' >> autovalores
      head -${i} temphl|tail -1|awk '{print $2}' >> autovalores
      head -${i} temphl|tail -1|awk '{print $3}' >> autovalores
      head -${i} temphl|tail -1|awk '{print $4}' >> autovalores
      head -${i} temphl|tail -1|awk '{print $5}' >> autovalores
      head -${i} temphl|tail -1|awk '{print $6}' >> autovalores
```

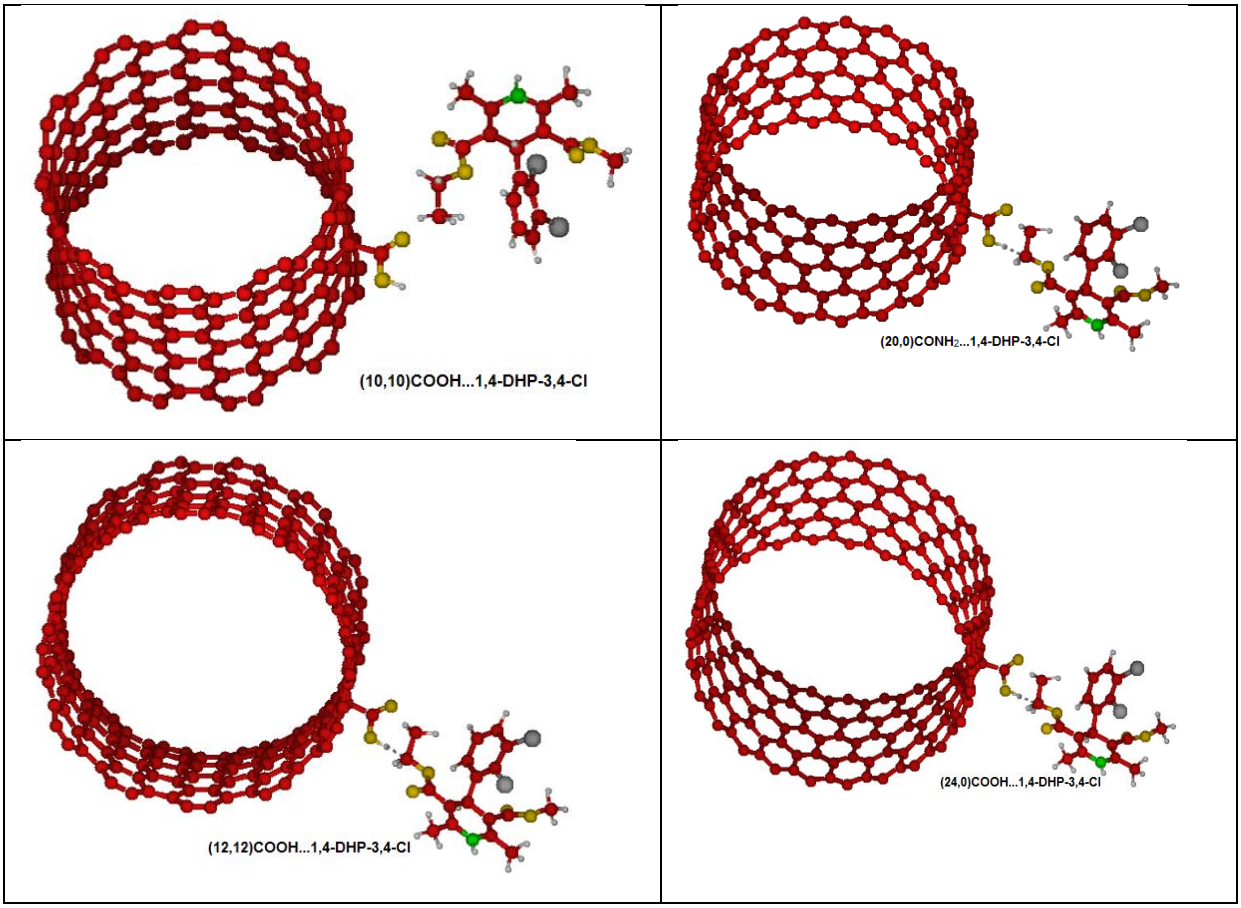
```
      head -${i} temphl|tail -1|awk '{print $7}' >> autovalores
      head -${i} temphl|tail -1|awk '{print $8}' >> autovalores

   i=` expr ${i} + 1 `
done

homo=${norb}
lumo=` expr ${homo} + 1 `

Ehomo=`head -${homo} autovalores |tail -1`
Elumo=`head -${lumo} autovalores |tail -1`

Egap=` echo "scale=6;${Elumo} - ${Ehomo}"|bc -l `

echo "${nome}    Homo=${Ehomo}     Lumo=${Elumo}      E-Gap=${Egap}"
```

Algumas Interações entre os derivados 1,4-DHPs e os SWNT funcionalizados




(10,10)COOH...1,4-DHP-H
(20,0)COOH...1,4-DHP-H
(12,12)COOH...1,4-DHP-H
(24,0)COOH...1,4-DHP-H


(10,10)CONH2...1,4-DHP-3,4-Cl
(20,0)CONH2...1,4-DHP-3,4-Cl
(12,12)CONH2...1,4-DHP-3,4-Cl
(24,0)CONH2...1,4-DHP-3,4-Cl


(10,10)COOH...1,4-DHP-3,4-Cl
(20,0)CONH2...1,4-DHP-3,4-Cl
(12,12)COOH...1,4-DHP-3,4-Cl
(24,0)COOH...1,4-DHP-3,4-Cl

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado **"THEORETICAL STUDY OF CARBON NANOTUBES AND 1,4 DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES FOR INTERACTION"**, tendo como autores **Dutra L.M., Santos J.D., Vargas M.R.** foi apresentado por **LORAINE MORETE DUTRA** na forma de pôster no II Simpósio de Nanomaterias do Centro-Oeste **– II SINACO**, realizado no Campus de Bonito da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul no período de **09/05/2013 a 11/05/2013**.

Bonito/MS, **11 de Maio de 2013**.

Profa. Dra. Angela A. S. T. Delben
UFMS/PROPP/CPQ
Coordenadora do evento

Prof. Dr. Dercir Pedro de Oliveira
UFMS/PROPP
Pró-reitor de pesquisa e pós-graduação

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS

XI SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

VIII JORNADA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Certificado

O Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação confere o presente certificado a

LORAINE MORETE DUTRA

pela apresentação em painel do trabalho intitulado **FUNCIONALIZAÇÃO DE NANOTUBOS DE CARBONO COM AMIDA E INTERAÇÃO COM FELODIPINA**, com autoria de LORAINE MORETE DUTRA, JOSÉ DIVINO DOS SANTOS na **VIII JORNADA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**, realizada na Universidade Estadual de Goiás, nos dias 15 e 16 de outubro de 2013, em Anápolis-GO.

Anápolis, 16 de outubro de 2013.

Ivano Alessandro Devilla
Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação

XII Encontro da SBPMat

Campos do Jordão

2013

Certificate

Hereby we certify that the work

(H-P118) Theoretical study on the interaction of chlorine felodipine on the surface of carbon nanotubes armchair,

having as author(s)

Loraine Morete Dutra, José Divino Santos and Luciana Machado Ramos

was presented as **Poster** form by **Loraine Morete Dutra**

at the XII Brazilian MRS Meeting, in Campos do Jordão-SP, from September 29th to October 3rd 2013.

José Alberto Giacometti
Conference Chair

Julio Ricardo Sambrano
Conference Chair

Roberto Mendonça Faria
Brazil MRS President