



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

EDUARDO MARTINS TOLEDO

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DA CURCUMINA NO
VÁCUO USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Anápolis – GO
2013

EDUARDO MARTINS TOLEDO

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DA CURCUMINA NO
VÁCUO USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares (nível mestrado) da Universidade Estadual de Goiás, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.
Orientador: Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira.

Anápolis – GO
2013

ESTUDO DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DA CURCUMINA NO VÁCUO
USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

EDUARDO MARTINS TOLEDO

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

Aprovada por:



Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)



Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)



Profa. Dra. Alessandra Ferreira Albernaz (UnB)

ANÁPOLIS – GO
SETEMBRO 2013

Dedico este trabalho:
aos meus pais, Braz e Ângela;
aos meus irmãos, Aline e Murillo e
à minha avó Maria Amélia (in memórian).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder paciência, perseverança, força e inspiração durante este período. Aos meus pais Ângela e Braz que me deram a vida e sempre foram para mim exemplos de dignidade, honestidade, responsabilidade e comprometimento. A minha irmã, Aline, pelo carinho e amor. Ao meu irmão, Murillo, por ser o maior incentivador deste trabalho, da minha carreira e por sempre dispensar muita atenção nos momentos mais difíceis. A minha namorada, Andressa, pelo apoio, compreensão, carinho, amor e principalmente pela paciência e por sempre relevar os meus momentos de ausência. Aos demais familiares, tios, tias, primas e primos que sempre torceram por mim.

Ao Prof. Dr. Solemar Silva de Oliveira pela orientação, incentivo, confiança, dedicação e principalmente amizade. Ao Prof. Dr. Ademir João Camargo pela disposição em ajudar, pelas sugestões e pelo apoio demonstrado durante o período do mestrado. A Ediléia Silva, Assistente Administrativa do Programa de Mestrado em Ciências Moleculares, pela amizade e pelos inúmeros favores prestados.

Aos meus amigos de graduação em Física, André Antunes e Flaviane que sempre me incentivaram, em especial, a Lauriane Santin, pelo companheirismo, carinho e pelos momentos de alegria e descontração. A minha amiga, Jeane Silveira, por me auxiliar na minha carreira de docente e por estar sempre disposta a me ajudar e me ouvir. A Christina Miranda, aluna muito dedicada e amiga muito querida cuja trajetória no mestrado, cheia de percalços e dificuldades, tive a satisfação de acompanhar de perto. Aos meus amigos QTEA, José Elias, Anderson Catão, Flávio Antônio, Arsênio e Tayane.

A capes pelo apoio financeiro concedido para a realização deste trabalho.

*“Não sobrecarregues os teus dias com preocupações desnecessárias,
a fim de que não percas a oportunidade
de viver com alegria”*

André Luiz

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Plantas conhecidas como açafrão. A) açafrão-da-terra (<i>Curcuma longa</i> L.), B) açafrão-verdadeiro (<i>Crocus sativus</i> L.).	1
Figura 2. Partes das plantas utilizadas na produção da especiaria. A) Raiz da cúrcuma (estrutura química da curcumina, pigmento de maior quantidade no rizoma da planta), B) Estigmas da flor do açafrão-verdadeiro (estrutura química do safranal, pigmento presente em maior quantidade nos estigmas da planta).....	2
Figura 3. Estruturas químicas dos pigmentos curcuminóides. A) Curcumina, B) Desmetoxicurcumina e C) Bisdesmetoxicurcumina.....	4
Figura 4. Tautomerismo da curcumina. A) Forma cetônica e B) Forma enólica.	5
Figura 5. Variedade de doenças humanas contra as quais o potencial terapêutico da curcumina foi revelado por numerosos ensaios clínicos.	7
Figura 6. Estrutura química da curcumina cetônica com os átomos rotulados.	36
Figura 7. Estrutura química da curcumina enólica com os átomos rotulados.	36
Figura 8. Parte central da estrutura química dos isômeros planos da curcumina. As siglas A1, A2 e A3 correspondem respectivamente aos ângulos $C_{(9)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(11)}-C_{(10)}-H_{(34)}$ e $C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Quantidade de artigos publicados listados no <i>Web of Science</i> sobre a curcumina (keyword usada na busca: <i>curcumin</i>).....	6
Gráfico 2. Separação adiabática dos subsistemas nuclear e eletrônico para a simulação da molécula de cafeína ($C_8H_{10}N_4O_2$).....	18
Gráfico 3. Descontrole de adiabaticidade entre os subsistemas moleculares para a simulação da molécula de metanol (CH_4O).....	18
Gráfico 4. Perda de adiabaticidade dos subsistemas nuclear e eletrônico para a simulação do composto iônico cloreto de sódio (NaCl).	19
Gráfico 5. Oscilação da temperatura na simulação de DMCP para a molécula de metanol no vácuo.....	21
Gráfico 6. Oscilação da temperatura entorno do valor médio (300K, linha vermelha) na simulação de DMCP para a molécula da cafeína no vácuo.....	21
Gráfico 7. Valores da energia potencial (energia de KS) em função da energia cinética de corte para a função de onda para forma cetônica.	30
Gráfico 8. Valores da energia potencial (energia de KS) em função da energia cinética de corte para a função de onda para forma enólica.	30
Gráfico 9. Evolução temporal da energia cinética eletrônica e nuclear para a forma cetônica (sistema I).	33
Gráfico 10. Evolução temporal da energia cinética eletrônica e nuclear para a forma enólica (sistema II).	34
Gráfico 11. Energias em função do tempo de simulação para a forma cetônica (sistema I). A reta de regressão para energia conservada tem equação $y = -226,82 + 4,62 \times 10^{-4} t$ e para energia física $y = -226,82 + 1,78 \times 10^{-4} t$	35
Gráfico 12. Energias em função do tempo de simulação para a forma enólica (sistema II). A reta de regressão para energia conservada tem equação $y = -226,75 + 2,94 \times 10^{-4} t$ e para energia física $y = -226,76 + 6,29 \times 10^{-5} t$	35

Gráfico 13. Valores médios dos comprimentos de ligação que apresentaram diferenças significativas na comparação entre a forma cetônica e a forma enólica da curcumina. O rótulo acima de cada par de barras corresponde à diferença percentual.	50
Gráfico 14. Comparação entre a distribuição do comprimento de ligação dos átomos $C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}$, $C_{(11)}-O_{(23)}$ e $C_{(9)}-O_{(22)}$	51
Gráfico 15. Comparação entre a variação dos comprimentos de ligação $C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}$, $C_{(11)}-O_{(23)}$ e $C_{(9)}-O_{(22)}$ dos dois isômeros. As linhas tracejadas correspondem às retas de regressão, quanto maior a distância entre estas retas (linhas preta e vermelha), maior a diferença entre os valores médios comparados.	52
Gráfico 16. Valores médios dos ângulos de ligação que apresentaram as maiores diferenças na comparação entre a forma cetônica e a forma enólica da curcumina. O rótulo acima de cada par de barras corresponde à diferença percentual.....	56
Gráfico 17. Comparação entre a função distribuição para os ângulos de ligação $C_{(9)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(11)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(8)}-C_{(9)}-C_{(10)}$ e $C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(12)}$ dos dois isômeros.	57
Gráfico 18. Comparação entre a variação dos ângulos de ligação $C_{(9)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(11)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(8)}-C_{(9)}-C_{(10)}$ e $C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(12)}$ dos dois isômeros.	58
Gráfico 19. Evolução dos comprimentos de ligação envolvidas na transferência de próton na ligação intramolecular de hidrogênio $O_{(23)}-H_{(47)}\cdots O_{(22)}$	59
Gráfico 20. Evolução dos comprimentos de ligação envolvidos na transferência de próton para alguns intervalos de tempo da simulação. A) 0 a 1ps, B) 6 a 7 ps e C) 22 a 23 ps.	60
Gráfico 21. Distribuição dos comprimentos de ligação envolvidos na transferência de próton.	61
Gráfico 22. Evolução da variação dos ângulos de ligação envolvidos na transferência de próton.	62
Gráfico 23. Distribuição dos ângulos de ligação envolvidos na transferência de próton.....	63
Gráfico 24. Tempo médio de residência para os sítios $O_{(22)}$ e $O_{(23)}$. A camada considerada possui $r_{int} = 0 \text{ \AA}$ e $r_{ext} = 1,280 \text{ \AA}$	64
Gráfico 25. Superposição entre o tempo médio de residência do sítio $O_{(22)}$ e $O_{(23)}$ para alguns intervalos de tempo da simulação. A) 0 a 2 ps, B) 6 a 8 ps e C) 16 a 18 os e C) 22 a 24 ps. A camada considerada possui $r_{int} = 0 \text{ \AA}$ e $r_{ext} = 1,250 \text{ \AA}$	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores dos comprimentos de ligação obtidos pelo método de DMCP (valores médios), HF e DFT, para a forma cetônica da curcumina. A diferença percentual refere-se apenas a comparação entre os valores obtidos pelo método de DMCP e DFT. Para a rotulagem dos átomos ver Figura 6.	37
Tabela 2. Comparação entre os valores médios dos comprimentos de ligação calculado pelo método de DMCP e dados experimentais, para a forma enólica da curcumina. Para a rotulagem dos átomos ver Figura 7.	39
Tabela 3. Valores dos ângulos de ligação obtidos pelo método de DMCP (valores médios), HF e DFT, para a forma cetônica da curcumina. A diferença percentual é relativa apenas a comparação entre os resultados de DMCP e DFT.....	41
Tabela 4. Comparação entre os valores médios dos ângulos de ligação calculado pelo método de DMCP com dados experimentais, para a forma enólica da curcumina.	43
Tabela 5. Valores médios dos ângulos diedrais da forma cetônica da curcumina obtidos pelo método DMCP.....	46
Tabela 6. Valores médios dos ângulos diedrais da forma enólica da curcumina obtidos pelo método DMCP.....	47
Tabela 7. Comparação entre os valores médios das distâncias entre os átomos da forma cetônica (sistema I) e forma enólica (sistema II) da curcumina obtidos pelo método DMCP.	48
Tabela 8. Comparação entre os valores médios dos ângulos da forma cetônica e forma enólica da curcumina.....	53
Tabela 9. Valores dos parâmetros geométricos (comprimento de ligação em angstrom, ângulo de ligação em graus) efetivamente envolvidos na transferência de próton.	63

LISTA DE ABREVIATURAS

ABO – Aproximação de Born-Oppenheimer
ACN – acetonitrila
AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*
CP – Car-Parrinello
CPU – *Central Processing Unit*
DFT – *Density Functional Theory*
DM – Dinâmica Molecular
DMAI – Dinâmica Molecular *Ab Initio*
DMBO – Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer
DMC – Dinâmica Molecular Clássica
DMCP – Dinâmica Molecular de Car-Parrinello
DME – Dinâmica Molecular de Ehrenfest
DMF – dimetilformaldeído
DMPP – Dinâmica Molecular de Primeiros Princípios
DMSO – dimetilsufóxido
EAMP – Erro Absoluto Médio Percentual
FFT – *Fast Fourier Transform*
GGA – *Generalized Gradient Approximation*
GTO – *Gaussian Type Orbitals*
HF – Hartree-Fock
KS – Kohn-Sham
LDA – *Local Density Approximation*
OS – *Open Source*
PBE – Perdew, Burke e Ernzerhof
pH – potencial hidrogeniônico
PP – Pseudopotenciais
PW – *Plane Wave*
PWO – *Orthogonalized Plane Waves*
QE – *Quantum Espresso*
STO – *Slater Type Orbital*
THF – Tetraidrofurano
TMR – Tempo Médio de Residência

VMD – *Visual Molecular Dynamic*

RESUMO

A curcumina é um pigmento amarelo-laranja extraído do rizoma da planta *Curcuma longa* L., composto por dois anéis metoxifenois, simetricamente ligados em conjugação através da porção β -dicetona e apresenta um tautomerismo ceto-enólico. Tem-se destacado por apresentar um amplo potencial terapêutico, com atividade antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, pró-apoptótica, quimiopreventiva, anticarcinogênica entre outras. Apesar das diversas propriedades biológicas identificadas, existem poucos estudos teóricos sobre este candidato a fármaco. Um estudo teórico, em especial sobre as propriedades estruturais, é fundamental para à compreensão inicial da relação entre a estrutura e a atividade biológica de um possível fármaco. Nesse sentido, o presente trabalho objetivou-se no estudo das propriedades estruturais dos isômeros planos da curcumina no vácuo, utilizando o método de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Para os cálculos, cada isômero foi localizado em uma caixa cúbica, com dimensões de 23 Å para a forma cetônica e de 27 Å para a forma enólica. O funcional de energia de troca e correlação foi modelado usando o funcional do gradiente corrigido PBE. Os elétrons do núcleo foram tratados com pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt, e os de valência foram representados pelo conjunto de funções de base em ondas planas, truncadas em energia cinética de corte de 20 Ry. As simulações de DMCP foram realizadas a 300 K, com um passo de integração de 6,0 a.t.u. e massa fictícia de 500 a.u. Os resultados mostram uma boa concordância com as propriedades estruturais da curcumina determinadas por outros métodos. Na comparação entre os isômeros, identificamos uma grande semelhança entre os valores dos comprimentos de ligação da forma cetônica e da forma enólica, bem como dos ângulos de ligação. A dinâmica de transferência do próton na ligação intramolecular O–H $\cdots$ O para a forma enólica da curcumina, caracteriza-se por interações de curta duração e de elevada frequência de troca. Este estudo contribui para a compreensão das propriedades estruturais dos isômeros planos da curcumina, assim como da transferência de próton na ligação intramolecular de hidrogênio, identificada na forma enólica.

Palavras chave: Car-Parrinello, propriedades estruturais, transferência de próton, curcumina.

ABSTRACT

Curcumin is a yellow-orange pigment extracted from the rhizomes of the plant *Curcuma longa* L., metoxifenois comprises two rings, in conjunction symmetrically connected by β - diketone moiety and has a keto-enol tautomerism. Has been highlighted by presenting a broad therapeutic potential, with antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, proapoptotic, chemopreventive, anticarcinogenic and others. Despite the diverse biological properties identified, there are few theoretical studies on this drug candidate. A theoretical study, especially on the structural properties, is critical to the initial understanding of the relationship between structure and biological activity of a potential drug. In this sense, the present work aimed to study the structural properties of the isomers of curcumin plans in a vacuum, using the method of molecular dynamics Car-Parrinello. For the calculations, each isomer was located in a cubic box with dimensions of 23 Å to form keto and 27 Å for the enol form. The energy functional exchange-correlation functional was modeled using the gradient corrected PBE. The core electrons were treated with pseudopotentials ultrasolf Vanderbilt, and valence were represented by the set of basis functions in plane waves, truncated into kinetic energy cutoff of 20 Ry . DMCP simulations were performed at 300 K with an integration step of 6,0 a.tu. and fictitious mass of 500 a.u. The results show a good agreement with the structural properties of curcumin determined by other methods. In comparing the isomers, we identified a great similarity between the values of bond lengths keto form and enol form as well as the bond angles. The dynamics of the proton transfer in the intramolecular O–H $\cdots$ O to the enol form of curcumin, characterized by interactions of short duration and high frequency switch. This study contributes to the understanding of structural isomers of curcumin plans, as well as the proton transfer in the intramolecular hydrogen bond, identified in the enol form.

Keywords: Car-Parrinello, structural properties, proton transfer, curcumin.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE GRÁFICOS	viii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT	xiv
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL	1
1.1 Características Gerais da Cúrcuma.....	1
1.2 Composição Química da Cúrcuma	3
1.3 Curcumina	4
1.3.1 Propriedades Físico-químicas.....	4
1.3.2 Potencial Terapêutico	6
1.5 Organização da Dissertação.....	8
CAPÍTULO 2 – FORMALISMO FÍSICO-MATEMÁTICO DA DINÂMICA	
MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO	9
2.1 Introdução.....	9
2.2 Lagrangeana Estendida.....	11
2.2.1 Energias Cinéticas Nuclear e Eletrônica	11
2.2.2 Funcional de Energia de Kohn-Sham.....	12
2.2.3 Restrição de Ortonormalidade	14
2.3 Equações de Movimento	14
2.4 Integração das Equações de Movimento	15
2.5 Forças	17
2.6 Controle da Adiabaticidade	18
2.7 Controle de Temperatura	20
2.8 Funções de Base de Ondas Planas	24
2.9 Interação Elétron-Núcleo – Pseudopotenciais	26
CAPÍTULO 3 – PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS	28
3.1 Introdução.....	28
3.2 Método e Softwares Utilizados.....	28

3.3 Condições Iniciais	29
3.4 Funcional de Troca e Correlação, Funções de Base, Pseudopotenciais, Massa Fictícia e Passo de Integração	29
3.5 Ensemble Estatístico.....	29
3.6 Parâmetros de Ajuste.....	30
3.6.1 Energia Cinética de Corte de Ondas Planas	30
3.6.2 Energia de Corte de Ondas Planas para a Densidade de Cargas	31
3.6.3 Caixa de Integração	31
3.7 Minimização da Função de Onda	31
3.8 Integração Numérica.....	32
3.9 Equilibração.....	32
CAPÍTULO 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1 Introdução	33
4.2 Energias	33
4.3 Parâmetros Geométricos.....	36
4.3.1 Comprimento de Ligação	36
4.3.2 Ângulo de Ligação.....	41
4.3.3 Ângulos Diedrais	46
4.4 Comparação entre os Parâmetros Geométricos dos Isômeros.....	47
4.5 Transferência de Próton.....	59
CAPÍTULO 5. CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
APÊNDICE A	75
A.1. Arquivo de Entrada da DMCP.....	75
A.1.1. restart_mode	77
A.1.2. eletron_dynamics e ion_dynamics.....	78
A.1.3. eletron_temperature e ion_temperature	78

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL

Nos últimos anos, um amplo número de plantas e seus compostos, tais como os polifenóis, tem recebido grande atenção por apresentarem propriedades que os fazem atuar sobre sistemas biológicos provocando efeitos específicos. Dentre os diversos compostos que compõem o grupo dos polifenóis, a curcumina, que é um pigmento amarelo-laranja extraído em maior proporção dos rizomas secos da planta cúrcuma, tem se destacado por apresentar um grande potencial na prevenção e no tratamento de uma variedade de doenças.

1.1 Características Gerais da Cúrcuma

A Cúrcuma (*Curcuma longa* L.¹) (Figura 1, A) é uma planta do tipo herbácea pertencente à família das Zingiberaceae, sendo originária do sul e sudeste asiático (GOVINDARAJAN, 1980). O gênero *Curcuma* engloba um número muito grande de espécies de ampla ocorrência, sendo que a *Curcuma longa* L. é a espécie deste gênero que apresenta maior destaque comercial. Além do nome científico, *Curcuma longa* L., e da nomenclatura usual, cúrcuma, esta planta também é conhecida como açafrão, açafrão-da-terra, açafrão-da-índia, açafroeira, batatinha amarela, gengibre dourado, entre outras (FILHO et al., 2000).



(A)



(B)

Figura 1. Plantas conhecidas como açafrão. A) açafrão-da-terra (*Curcuma longa* L.), B) açafrão-verdadeiro (*Crocus sativus* L.).

¹ Em algumas espécies é comum acrescentar após o nome científico da planta a letra L. (“ele” maiúsculo seguido de ponto) em homenagem ao botânico Carl Von Linné, considerado pai da Taxonomia.

Devido a sua denominação popular de açafrão, a espécie é frequentemente confundida com o açafrão-verdadeiro (*Crocus sativus* L.²) (Figura 1, B), embora sejam taxonomicamente distintas. Apesar de ambas produzirem pigmentos que são empregadas na indústria alimentícia, o açafrão-verdadeiro é utilizado apenas no preparo de pratos em restaurantes refinados. É item essencial a *paella* espanhola. É tida como a especiaria mais cara do mundo, onde um quilograma de açafrão-verdadeiro custa o equivalente a um quilograma de ouro (SIGRIST, 2009).

Para a cúrcuma, o pó amarelo-laranja é obtido através da secagem e moagem dos rizomas da planta (Figura 2, A). No caso do açafrão-verdadeiro, a especiaria de coloração avermelhada é obtida dos estigmas secos da planta (Figura 2, B), em um processo inteiramente manual. Estima-se que para obter um quilo de açafrão seco, são processadas cerca de 150.000 flores, e é preciso cultivar uma área de aproximadamente 2.000 m².



Figura 2. Partes das plantas utilizadas na produção da especiaria. A) Raiz da cúrcuma (estrutura química da curcumina, pigmento de maior quantidade no rizoma da planta), B) Estigmas da flor do açafrão-verdadeiro (estrutura química do safranal, pigmento presente em maior quantidade nos estigmas da planta).

A cúrcuma tem sido comercializada para uso como suplemento em vários países. Por exemplo, na Índia, o açafrão tem sido utilizado na preparação do *curry* e também como medicamento pela medicina tradicional do país; no Japão, é popularmente servido no chá; na Tailândia, é usado em produtos cosméticos; na China, é utilizado como um corante; na Coreia, é servido em bebidas; na Malásia, é usado como um antisséptico; no Paquistão, como um agente

² Pertence à família da Iridáceas, cultivada amplamente no Irã, Índia e Grécia. Os principais componentes químicos presentes na planta são a crocina (responsável pela cor), picrocrocina (responsável pelo sabor amargo) e safranal (responsável pelo odor e aroma). A *Crocus sativus* L. apresenta atividades medicinais importantes, como anti-hipertensiva, anticonvulsiva, afrodisíaca, antioxidante e antidepressiva.

anti-inflamatório para obter alívio no desconforto gastrointestinal e; nos EUA, é usado em molho de mostarda, queijo, manteiga e batatas fritas, além de ser usado como agente de coloração (GUPTA et al., 2012).

O uso da cúrcuma foi trazido da Índia para o mundo através das rotas dos mercadores árabes e das caravelas quinhentistas dos portugueses (FILHO et al., 2000). No Brasil, seu cultivo foi introduzido no período colonial pelos bandeirantes, que usavam a planta para demarcar áreas de garimpo e temperar alimentos. O seu cultivo permaneceu muito baixo até a década de 1960, quando a produção não era capaz de atender nem mesmo o mercado condimentar nacional (SIGRIST, 2009). Entretanto, com a restrição e proibição da utilização de pigmentos sintéticos na maioria dos países da América do Norte e Europa o emprego da cúrcuma deixa de atender apenas o mercado condimentar e passa a disputar espaço no mercado de aditivos naturais de alimentos, visto que apresenta cor semelhante a do corante artificial amarelo tartrazina³, podendo ser empregada como um substituto natural (MARTINS & RUSIG, 1992; CARVALHO et al., 2001).

Nesse âmbito, a produção de cúrcuma no Brasil cresceu com intuito de atender o mercado nacional e em longo prazo o mercado mundial de corantes naturais. No Brasil, é cultivada principalmente nos Estados de Goiás, Mato Grosso e São Paulo com uma produtividade ainda tímida se comparada aos produtores mundiais de especiarias. O município de Mara Rosa–GO apresenta maior produção em nível nacional, sendo a Índia o principal produtor e exportador de cúrcuma no mundo. Contudo, a produção brasileira ocorre no período de entressafra da produção indiana (BARTHOLO et al., 2005).

1.2 Composição Química da Cúrcuma

A cúrcuma comercial possui, na composição química de seus rizomas, em maior teor o amido, seguido de proteínas, fibras e cinzas, pigmentos curcuminóides e óleos essenciais (GOVINDARAJAN, 1980). Os principais pigmentos curcuminóides presentes na raiz da planta são a curcumina (~77%), a desmetoxicurcumina (~17%) e a bisdesmetoxicurcumina (~6%) (Anand *et al.*, 2007). Estes três pigmentos são análogos estruturalmente, diferenciando-se apenas pela quantidade de grupos metoxila (OCH₃) na estrutura química. A curcumina (Figura 3, A) possui dois grupos metoxila, a desmetoxicurcumina (Figura 3, B) somente um e a bisdesmetoxicurcumina (Figura 3, C) nenhum. Sendo que a curcumina é o pigmento mais ativo

³Pigmento sintético que proporciona cor amarela, utilizado principalmente como corante alimentar. Tem uso proibido ou restrito em muitos países. No Brasil seu uso é regulado pela ANVISA.

da cúrcuma e também é o que está presente em maior concentração (2,8–8%) (GOVINDARAJAN, 1980).

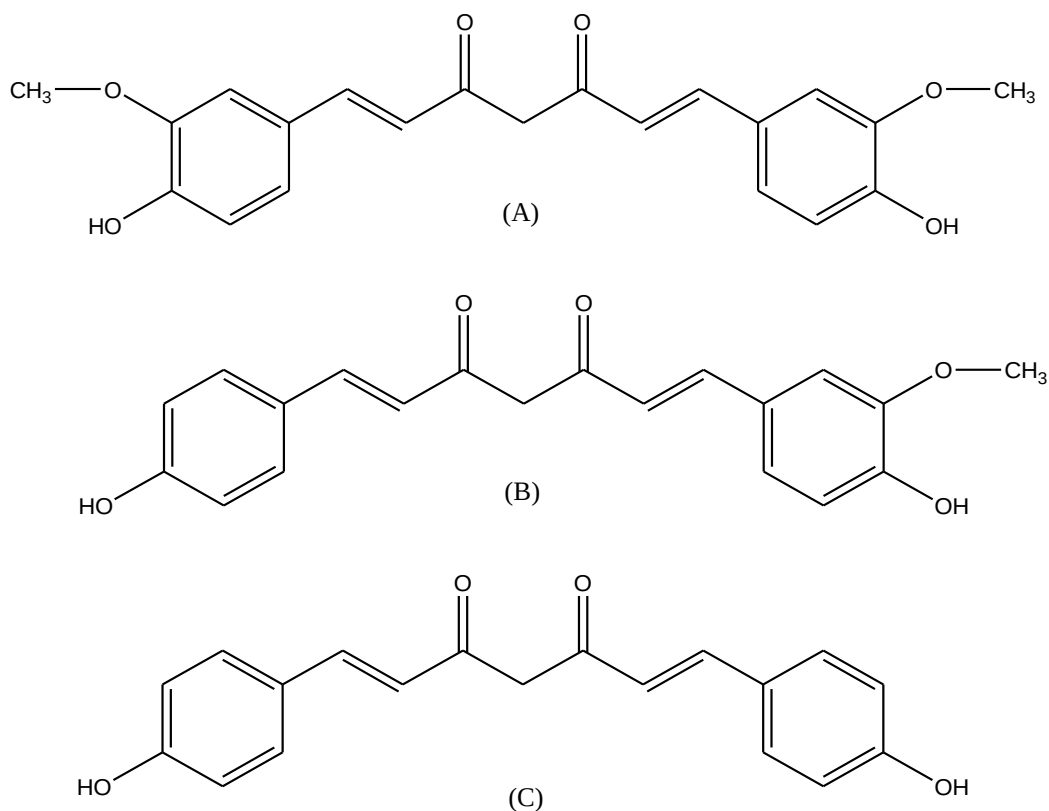


Figura 3. Estruturas químicas dos pigmentos curcuminóides. A) Curcumina, B) Desmetoxicurcumina e C) Bisdemeticurcumina.

1.3 Curcumina

A curcumina foi isolada pela primeira vez em 1815 por Vogel e Pelletier (VOGEL & PELLETIER, 1818) do rizoma da planta *Curcuma longa* L. e obtida na forma cristalina em 1870 por Daube (DAUBE, 1870). Nas décadas seguintes, vários químicos relataram possíveis estruturas para a curcumina. Entretanto, foi apenas em 1910, através de estudos realizados por Lampe e Milobedzka (LAMPE & MILOBEDZKA, 1910) que a estrutura química da curcumina foi identificada e confirmada como [1,7-bis-(hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] ou diferuloilmetano. Mais tarde, posteriores trabalhos de Lampe e Milobedzka (LAMPE & MILOBEDZKA, 1913) resultaram na síntese do composto.

1.3.1 Propriedades Físico-químicas

A curcumina possui fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$, massa molecular de 368,38 g/mol e ponto de fusão de 179-183°C (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011). É um pó praticamente

insolúvel em água a pH neutro e parcialmente solúvel em pH alcalino. É solúvel em metanol, etanol, acetona, dimetilformoldeído (DMF), dimetilsufóxido (DMSO), clorofórmio, acetonitrila (ACN) entre outros e é moderadamente solúvel em hexano, ciclohexano, tetracloreto de carbono e tetraidrofurano (THF) (CHIGNELL et al., 1994). Sua estrutura química é composta por dois anéis metoxifenóis, que são simetricamente ligados em conjugação através da porção β -dicetona, que confere propriedades interessantes para esta molécula. A estrutura β -dicetona é responsável pela transferência intramolecular do átomo de hidrogênio que conduz esta molécula a um tautomerismo ceto-enol (Figura 4) (PRIYADARSINI, 2009).

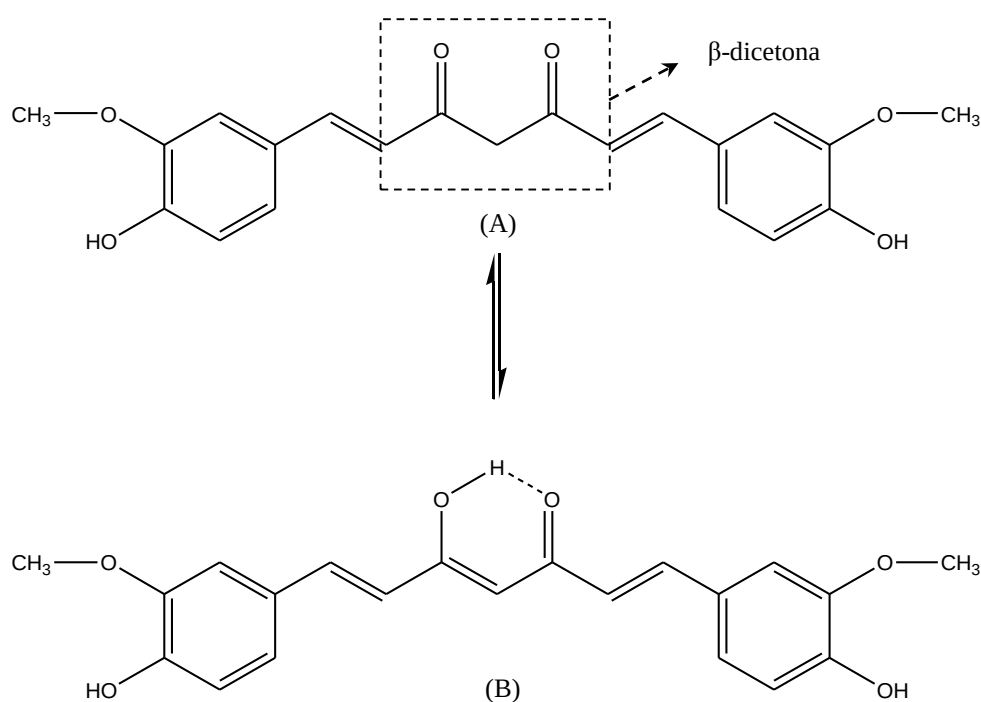


Figura 4. Tautomerismo da curcumina. A) Forma cetônica e B) Forma enólica.

Sua forma cetônica predomina em soluções aquosas ácidas e neutras. Nesta faixa de pH, a curcumina atua como um potente doador de hidrogênio. Em pH básico ($\text{pH} \geq 8$) a forma enólica está presente em maior quantidade, atuando principalmente como um doador de elétrons, em um mecanismo típico de atividade de captura de antioxidantes fenólicos (WANG et al., 1997). Além da tautomeria⁴, a curcumina também apresenta isomeria geométrica. Assim, essas formas tautoméricas também podem existir em formas “cis” e “trans” diferentes.

⁴ A tautomeria é um caso particular de isomeria funcional em que dois isômeros ficam em equilíbrio químico dinâmico. Quando este equilíbrio ocorre entre uma forma ceto (uma cetona) e um enol, temos um tautomerismo ceto-enol.

Ainda não está completamente claro qual forma efetivamente representa o estado fundamental da curcumina em solução. No entanto, estudos de difração de raios-X no estado sólido, estudos RMN em solução e estudos Teóricos utilizando a Teoria do Funcional Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) no vácuo e em solução, indicam que a forma enólica é mais estável (PRIYADARSINI, 2009). Especificamente nos estudos de difração de difração de raios-X (PARIMITA et al., 2007), identificou-se que o átomo de hidrogênio da forma enólica está posicionado entre os dois átomos de oxigênio, possibilitando que esta molécula se estabilize por meio de uma ressonância de ligação de hidrogênio.

1.3.2 Potencial Terapêutico

Apesar da curcumina ser utilizada como medicamento para prevenção de doenças, bem como manutenção da juventude e longevidade, há muitos anos pela medicina tradicional indiana e chinesa, as primeiras propriedades biológicas só foram identificadas cientificamente em meados do século XX (SCHRAUFSTÄTTER & BERNT, 1949). Entretanto, o interesse pelo estudo destas propriedades só ganhou efetivo destaque a partir de 1990, quando estudos científicos indicaram que a curcumina é um importante agente anticancerígeno (SINGH & AGGARWAL, 1995).

A partir daí, a atividade de pesquisa relacionada à curcumina cresceu de forma acelerada. Uma pesquisa feita no *Web of Science* revelou que até o ano de 1990 haviam apenas 148 artigos relacionados à curcumina publicados, enquanto que de 1991 até janeiro de 2013 foram publicados 4.455 artigos. O Gráfico 1 mostra a quantidade de artigos publicados em relação ao ano.

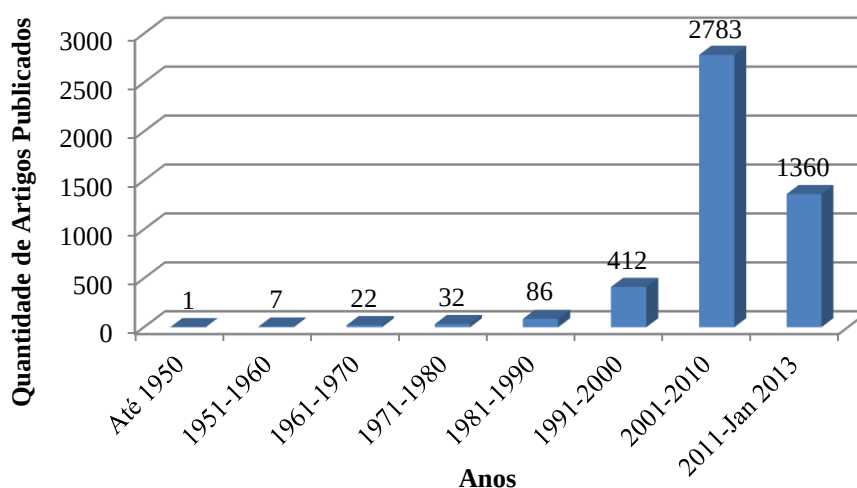


Gráfico 1. Quantidade de artigos publicados listados no *Web of Science* sobre a curcumina (*keyword* usada na busca: *curcumin*).

Uma ampla investigação ao longo das últimas seis décadas indicou que a curcumina possui um grande potencial terapêutico, com atividade anti-inflamatória, antioxidante, pró-apoptótica, quimiopreventiva, quimioterápica e anti-malária (GUPTA et al., 2012). Esse potencial também se estende às doenças crônicas nas quais a inflamação desempenha um papel importante, como doenças neurodegenerativas (mal de *Alzheimer* e mal de *Parkinson*), doenças cardiovasculares, diabetes, alergia, asma, bronquite, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, isquemia renal, psoríase, esclerodermia, AIDS e cânceres (câncer gastrointestinal, genitúrio, cerebrais, ginecológicos, de cabeça e pescoço, melanoma, hematológicos e de osso) (ANAND et al., 2008; AGGARWAL, 2009).

No que diz respeito ao potencial terapêutico da curcumina especificamente para seres humanos, diversos estudos em andamento enumerados no trabalho de Gupta e colaboradores (GUPTA et al., 2012) sugerem que a curcumina é segura e eficaz para uma grande variedade de doenças humanas (Figura 5). Segundo estes estudos, os efeitos mais promissores foram observados para o câncer, doenças inflamatórias, doenças de pele e dos olhos.

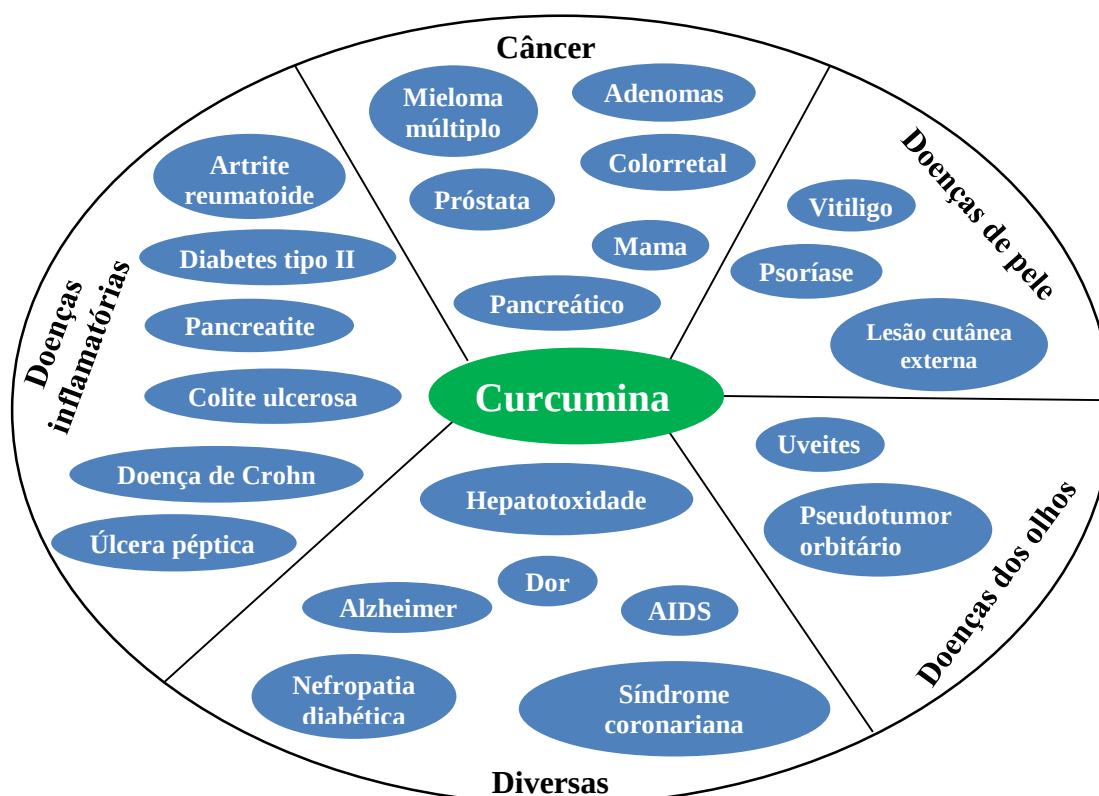


Figura 5. Variedade de doenças humanas contra as quais o potencial terapêutico da curcumina foi revelado por numerosos ensaios clínicos. Adaptado de (GUPTA et al., 2012).

Apesar dos estudos preliminares sobre a curcumina demonstrarem uma eficácia terapêutica contra diversas doenças humanas, ainda existem algumas limitações que precisam ser superadas. A principal limitação da curcumina é a sua fraca biodisponibilidade, que parece estar relacionada principalmente a má absorção, metabolismo rápido e eliminação rápida do organismo (ANAND et al., 2007). Portanto, algumas estratégias têm sido utilizadas com intuito de aumentar a biodisponibilidade da curcumina. Entre elas podemos citar a administração de curcumina associada à piperina (SHOBA et al., 1998), a utilização de nanopartículas (TIYABOONCHAI et al., 2007), lipossomas (LI et al., 2005), micelas (SURESH & SRINIVASAN, 2007), complexos fosfolipídicos (LIU et al., 2006) e análogos estruturais (OHORI et al., 2006; PREETHA et al., 2007).

Embora exista uma grande quantidade de trabalhos publicados sobre a curcumina, poucos envolvem estudos teóricos (SHEN et al., 2005; BARIK et al., 2007; SHEN & JI, 2007; BENASSI et al., 2008; DEVIPRIYA & KUMARADHAS, 2013). Um estudo teórico, em especial sobre as propriedades estruturais, é de fundamental importância para a compreensão inicial da relação entre a estrutura e a atividade biológica de um candidato a fármaco. Assim, este trabalho objetivou-se no estudo das propriedades estruturais dos isômeros planos da curcumina no vácuo, utilizando um método *ab initio* conhecido como Dinâmica Molecular de Car-Parrinello.

1.5 Organização da Dissertação

Este trabalho está organizado em cinco capítulos. No capítulo seguinte, capítulo 2, abordaremos o formalismo físico-matemático da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. No capítulo 3, descreveremos as etapas do procedimento computacional utilizado para a realização da simulação. No capítulo 4, discutiremos os resultados obtidos através da simulação no vácuo dos dois isômeros da curcumina. No capítulo 6, apresentaremos nossas conclusões e perspectivas. E, por fim, no apêndice A, mostraremos os detalhes do *input* utilizado na simulação de um dos sistemas de estudo.

CAPÍTULO 2 – FORMALISMO FÍSICO-MATEMÁTICO DA DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

2.1 Introdução

O método de Dinâmica Molecular (DM) foi introduzido no final de 1950 por Alder e Wainwright (ALDER & WAINWRIGHT, 1957; 1959), usando um modelo de esferas rígidas com choques elásticos para representar as interações atômicas. Mais tarde, no ano de 1974, os pesquisadores Rahman e Stillinger (STILLINGER & RAHMAN, 1974) realizam a primeira simulação de DM de um sistema realista através da simulação de água líquida. Daí por diante, outros estudos na área de DM receberam destaque por proporcionarem importantes percepções sobre o comportamento dos sistemas estudados. Entretanto, até então, o método de DM utilizado nessas simulações não era capaz de descrever o comportamento eletrônico do sistema estudado. Este método está fundamentado exclusivamente nos princípios da mecânica clássica, assim recebe o nome de Dinâmica Molecular Clássica (DMC).

A crescente melhoria da tecnologia computacional e a incessante busca por simulações mais próximas do real têm provocado uma expansão dos métodos de simulação computacional. Existem hoje muitos métodos especializados no tratamento de problemas específicos, incluindo métodos que combinam mecânica quântica e mecânica clássica. Quando combinamos, por exemplo, o método de Dinâmica Molecular Clássica com métodos destinados a resolução da estrutura eletrônica, obtemos um novo método conhecido como Dinâmica Molecular *Ab Initio* (DMAI) ou ainda como Dinâmica Molecular de Primeiros Princípios (DMPP). Nos métodos de DMAI os núcleos são tratados como partículas clássicas (contribuição do método de DMC) e os elétrons como partículas quânticas (contribuição dos métodos de estrutura eletrônica). Dentre os métodos DMAI, podemos destacar os seguintes: a Dinâmica Molecular de Ehrenfest (DME), a Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO) e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP).

A DME foi desenvolvida em 1927 por Paul Ehrenfest (EHRENFEST, 1927). Este método se baseia na resolução das equações de movimento de Newton para o núcleo simultaneamente à equação de Schrödinger dependente do tempo para os elétrons (MARX & HUTTER, 2009). A vantagem deste método é que a função de onda eletrônica é minimizada uma única vez e depois, sem perturbação externa, é propagada dinamicamente, mantendo-se no estado fundamental. Entretanto, possui a desvantagem de apresentar um passo muito pequeno para integração das equações de movimento, uma vez que estas equações são integradas na

escala de tempo dada pelo movimento eletrônico. Como os elétrons são rápidos, o passo de integração deve ser muito pequeno. Por isso, a utilização deste método está basicamente restrita ao estudo de sistemas com poucos graus de liberdade. O método de DME é muito utilizado nos estudos de colisões e espalhamentos (DELOS et al., 1972; MEYER & MILLER, 1979; DELOS, 1981).

A DMBO trata o problema eletrônico de forma independente do tempo através da equação de Schrödinger estacionária (MARX & HUTTER, 2009). Neste método, a função de onda eletrônica é minimizada auto consistentemente a cada passo, o que é desfavorável, pois ocasiona um alto custo computacional. Contudo, como as equações de movimento, nesta dinâmica, são integradas na escala de tempo dada pelo movimento nuclear, que é muito lento, é possível utilizar um passo de integração grande.

De acordo com o que foi observado até aqui, a DME e a DMBO possuem algumas fragilidades que as tornam desfavoráveis sob alguns aspectos para o estudo de determinados sistemas. Com o intuito de eliminar estas fragilidades, dois pesquisadores de Trieste, cidade localizada no nordeste da Itália, Roberto Car e Michele Parrinello (CAR & PARRINELLO, 1985) propuseram, em 1985, um novo método de DMAI que reduz as despesas computacionais e pode ser usada para sistemas com vários graus de liberdade. Assim, em homenagem a estes dois pesquisadores, este novo método ficou conhecido como Dinâmica Molecular de Car-Parrinello e combina as vantagens dos métodos da DME e DMBO.

Na DMCP não é preciso minimizar a função de onda eletrônica a cada novo passo da dinâmica, pois o subsistema eletrônico se mantém minimizado durante a propagação dos núcleos. Também podemos utilizar um passo relativamente grande para integrar as equações de movimento. Deste modo, a DMCP é capaz de (CAR & PARRINELLO, 1985) :

- i) Calcular as propriedades eletrônicas do estado fundamental de sistemas de grande porte e/ou desordens, em nível de cálculo de estrutura eletrônica;
- ii) Realizar simulações de DMAI, onde a mecânica clássica descreve o movimento nuclear do sistema e a Aproximação de Born-Oppenheimer (ABO) separa as coordenadas nuclear e eletrônica.

Nas próximas seções e subseções deste capítulo abordaremos o formalismo físico-matemática da DMCP, bem como as particularidades que permeiam este método de DMAI.

2.2 Lagrangeana Estendida

O método de DMCP consiste em tratar o problema quântico dentro de um formalismo da mecânica clássica, onde as funções de onda eletrônicas ψ_i e coordenadas nucleares $\mathbf{R}_I$ são coordenadas generalizadas da Lagrangeana do sistema. A Lagrangeana do sistemas, postulada por Car e Parrinello (CAR & PARRINELLO, 1985), usando o formalismo do funcional de energia de Kohn-Sham e as restrições de ortonormalidade é dada por

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

A Equação (2.1) apresenta dois termos de energia cinética (energia cinética nuclear e eletrônica), um termo de energia potencial e uma restrição de ortonormalidade. Estes termos serão discutidos separadamente nas três subseções a seguir.

2.2.1 Energias Cinéticas Nuclear e Eletrônica

O primeiro termo da Equação (2.1) descreve a energia cinética dos núcleos, onde M_I é massa atômica real do núcleo e $\dot{\mathbf{R}}_I$ é a coordenada para a velocidade do núcleo. Lembrando que a massa do núcleo M_I deve ser muito maior do que o parâmetro μ para que ABO seja satisfeita. O segundo termo representa a energia cinética eletrônica ou ainda energia cinética eletrônica fictícia, onde $\langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle$, indica a integral do produto escalar da derivada temporal da função de onda ψ_i . Este termo representa a grande novidade apresentada pela DMCP, uma vez que ele não está presente em outro método de Dinâmica Molecular *Ab Initio*. Na prática, este termo que foi literalmente “colocado com a mão”, não representa uma energia cinética física dos elétrons, mas sim, uma dinâmica eletrônica artificial ou fictícia. Por isso, na DMCP, o nome energia cinética eletrônica é comumente substituído por energia cinética eletrônica fictícia. O parâmetro μ recebe diversos nomes, entre eles massa fictícia, parâmetro de adiabaticidade e, ainda, parâmetro de inércia; e tem dimensão de energia vezes tempo ao quadrado ($\text{hartree} \times \text{atu}^2$). Este parâmetro desempenha um papel fundamental na DMCP, pois controla as trocas de energia entre o subsistema eletrônico e o nuclear durante a simulação e será discutido com mais detalhes na seção 2.6 deste capítulo.

2.2.2 Funcional de Energia de Kohn-Sham

O terceiro termo da Equação (2.1) é o funcional de energia de Kohn-Sham, descrito através da DFT. Este termo, convenientemente assume o lugar da energia potencial presente na formulação convencional da lagrangeana clássica. Esta troca proporciona uma abordagem mais eficaz do comportamento eletrônico do sistema. O funcional de energia de Kohn-Sham é dado por

$$\begin{aligned}
 E_{KS}[\{\psi_i, \{\mathbf{R}_I\}\}] = & \\
 = \sum_i^N \left\langle \psi_i(\mathbf{r}) \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i(\mathbf{r}) \right\rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' & \\
 + \int v_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]. & \quad (2.2)
 \end{aligned}$$

Na Equação (2.2), o primeiro termo representa a energia cinética do sistema de elétrons não interagentes. O segundo é um termo de interação coulombiana média entre os elétrons onde $\rho(\mathbf{r})$ é a densidade eletrônica. O terceiro é a energia devido ao potencial externo gerado pelos núcleos. O último termo é a correção não clássica da energia cinética ou funcional da energia de troca e correlação.

O potencial efetivo $v_{eff}(\mathbf{r})$, da Equação (2.2), é dado por

$$v_{eff}(\mathbf{r}) = v_{ext}(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}[\rho(\mathbf{r})], \quad (2.3)$$

sendo que a solução para $\rho(\mathbf{r})$ foi proposta por Walter Kohn e Lu Jeu Sham em 1965 (KOHN & SHAM, 1965) de acordo com a seguinte equação

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2, \quad (2.4)$$

e o potencial de troca e correlação $v_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ é definido como

$$v_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}. \quad (2.5)$$

O funcional da energia de troca e correlação, último termo da Equação (2.2), é o termo de interpretação física mais difícil da DFT, uma vez que a expressão exata deste funcional ainda não é conhecida. Assim, para que seja possível empregar esta teoria para o cálculo da estrutura eletrônica do sistema é preciso utilizar aproximações. Entre as aproximações mais utilizadas para este termo estão a Aproximação da Densidade Local (LDA, do inglês *Local Density Approximation*) e a Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA, do inglês *Generalized Gradient Approximation*).

A LDA é um funcional puramente local da densidade, sendo adequado para descrever sistemas em que a densidade eletrônica é uniforme ou varia suavemente no espaço. Nesta aproximação, a energia de troca e correlação pode ser escrita como

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r}, \quad (2.6)$$

onde $\rho(\mathbf{r})$ é a densidade eletrônica no ponto $\mathbf{r}$ e $\varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ é a energia de troca e correlação em função da densidade.

Já a GGA é um funcional semi-local da densidade. Isto porque a energia de troca e correlação por partícula não depende somente da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ no ponto $\mathbf{r}$, mas também da densidade em uma vizinhança infinitesimal de $\mathbf{r}$ (por meio do gradiente da densidade eletrônica $\nabla\rho(\mathbf{r})$). Esta aproximação é bastante utilizada para descrever sistemas em que a densidade não é homogênea, como átomos e moléculas. Genericamente, o funcional dessa aproximação pode ser escrito como

$$E_{xc}^{GGA}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r}. \quad (2.7)$$

Ao contrário da aproximação LDA, onde existe um único $\varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ correto, na aproximação GGA existem diferentes parametrizações para $\varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})]$ que originam funcionais diferentes. Entre os mais conhecidos e utilizados, destacam-se os funcionais de segunda ordem devido a Becke (B88) (Becke, 1988), Perdew-Wang (PW91) (PERDEW & WANG, 1992) e Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) (PERDEW et al., 1996), e de terceira ordem devido a Lee-Yang-Parr (LYP) (LEE et al., 1988). O funcional GGA-PBE é considerado bastante satisfatório do ponto de vista teórico, uma vez que não contém nenhum parâmetro ajustado experimentalmente. Esse funcional é bastante utilizado em trabalhos que envolvem simulação de DMCP (DURLAK & LATAJKA, 2010; KWIENDACZ et al., 2011; LECTEZ et al., 2012)

2.2.3 Restrição de Ortonormalidade

O quarto e último termo da Lagrangeana de Car-Parrinello, Equação (2.1), representa os multiplicadores de Lagrange (Λ_{ij}), que fornecem as condições de vínculo para as funções de onda $\langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_j(\mathbf{r}) \rangle = \delta_{ij}$, garantindo as restrições de ortonormalidade. Os vínculos são restrições impostas às possíveis configurações do sistema, restringindo, por exemplo, o acesso do sistema a determinados estados, a determinadas posições e velocidades. Quando as condições impostas pelos vínculos sobre o sistema puderem ser expressas em uma forma funcional que envolve as coordenadas das partículas e possivelmente o tempo de forma explícita dizemos que os vínculos são holonômicos (THORNTON & MARION, 2003).

2.3 Equações de Movimento

As equações do movimento da DMCP são obtidas diretamente das equações de Euler-Lagrange

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \dot{\mathbf{R}}_I} \right) = \frac{\partial \mathcal{L}_{CP}}{\partial \mathbf{R}_I}. \quad (2.8)$$

e

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\delta \mathcal{L}_{CP}}{\delta \dot{\psi}_i^*} \right) = \frac{\delta \mathcal{L}_{CP}}{\delta \psi_i^*}, \quad (2.9)$$

como na mecânica clássica, mas agora para as posições nucleares $\mathbf{R}_I$ e orbitais ψ_i^* . Perceba que $\psi_i^* = \langle \psi_i |$.

Seguindo estes argumentos e substituindo a Equação (2.1) nas Equações (2.8) e (2.9) e realizando as devidas operações, obtemos as equações de movimento da DMCP

$$M_I \ddot{\mathbf{R}}_I(t) = - \frac{\partial}{\partial \mathbf{R}_I} E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]. \quad (2.10)$$

e

$$\mu \ddot{\psi}_i(\mathbf{r}, t) = - \frac{\delta}{\delta \psi_i^*(\mathbf{r}, t)} E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j(\mathbf{r}, t), \quad (2.11)$$

onde $M_I \ddot{\mathbf{R}}_I(t)$ representa uma força sobre os núcleos e $\mu \ddot{\psi}_i(\mathbf{r}, t)$ uma espécie de “força” sobre os orbitais. Estes dois termos serão discutidos com mais detalhes na seção 2.5 deste capítulo.

Note, através das Equações (2.10) e (2.11), que temos restrição apenas para os orbitais. Em geral, no entanto, estas restrições podem não ser apenas um funcional do conjunto de orbitais $\{\psi_i\}$, mas também das posições $\{\mathbf{R}_I\}$.

A quantidade $\delta E_{ks}/\delta\psi_i^*(\mathbf{r}, t)$ da Equação (2.10) pode ser escrita de forma equivalente da seguinte maneira

$$\frac{\delta E_{ks}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\delta\psi_i^*(\mathbf{r}, t)} = -\hat{H}_{KS}\psi_i(\mathbf{r}, t), \quad (2.12)$$

onde $\hat{H}_{KS}$ é o Hamiltoniano de Kohn-Sham, que é representado por

$$\hat{H}_{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r}). \quad (2.13)$$

Nas equações de movimento da DMCP existe uma conservação de energia, uma vez que as restrições impostas Λ_{ij} são holonômicas. As energias conservadas são

$$E_{cons} = \frac{1}{2}\sum_I M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + \mu \sum_i \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] \quad (2.14)$$

e

$$E_{física} = \frac{1}{2}\sum_I M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + E_{ks}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]. \quad (2.15)$$

A energia conservada (E_{cons}) é definida como a soma das energias cinéticas (nuclear e eletrônica) e a energia total, e serve como controle da eficiência do algoritmo utilizado na integração numérica das equações de movimento. Já a energia física ($E_{física}$) é definida como a soma da energia cinética nuclear com a energia total. Esta energia é chamada de física, porque possui termos energéticos que realmente apresentam significado físico, uma vez que a energia cinética eletrônica é apenas fictícia.

2.4 Integração das Equações de Movimento

Através da resolução das equações de movimento, as Equações (2.10) e (2.11), podemos calcular as acelerações $\ddot{\mathbf{R}}_I$ e $\ddot{\psi}_i$ do sistema. Uma vez que as acelerações foram determinadas, podemos, com auxílio de algoritmos, integrar as mesmas equações para gerar a dinâmica molecular. Existe uma ampla variedade de algoritmos que podem ser empregados na

integração das equações de movimento, sendo que os mais usados são de Verlet (VERLET, 1967b; a), Velocity Verlet (SWOPE et al., 1982), Leap-Frog (HOCKNEY, 1970) e Beeman (BEEMAN, 1976).

O algoritmo utilizado na primeira simulação de DMCP, no ano de 1985, foi o de Verlet (CAR & PARRINELLO, 1985). Mais tarde, no ano de 1994, foi utilizado o de Velocity Verlet para a integração das equações de movimento (TUCKERMAN & PARRINELLO, 1994). Apesar de ambos algoritmos produzirem a mesma trajetória, o Velocity Verlet determina a velocidade nos mesmos instantes em que determina a posição, mas possui a desvantagem de requerer uma maior quantidade de operações e maior armazenamento de dados do que o algoritmo de Verlet (SCHERER, 2005).

O algoritmo de Verlet utiliza as posições e acelerações no tempo t e as posições do passo anterior, $R_I(t - \Delta t)$ e $\psi_i(t - \delta t)$, para determinar as novas posições no tempo posterior, $R_I(t + \Delta t)$ e $\psi_i(t + \delta t)$, de acordo com as Equações (2.16) e (2.17)

$$R_I(t + \Delta t) = 2R_I(t) - R_I(t - \Delta t) + \ddot{R}_I(t)\Delta t^2. \quad (2.16)$$

e

$$\psi_i(t + \delta t) = 2\psi_i(t) - \psi_i(t - \delta t) + \ddot{\psi}_i(t)\delta t^2, \quad (2.17)$$

onde a Equação (2.16) trata das posições dos núcleos e a (2.17) das posições dos orbitais. Estas equações podem ser obtidas através da expansão em série de Taylor, primeiro para frente, Equação (2.18), e depois para trás, Equação (2.19)

$$R_I(t + \Delta t) = R_I(t) + \dot{R}_I(t)\Delta t + \frac{1}{2}\ddot{R}_I(t)\Delta t^2 + \dots \quad (2.18)$$

$$R_I(t - \Delta t) = R_I(t) - \dot{R}_I(t)\Delta t + \frac{1}{2}\ddot{R}_I(t)\Delta t^2 + \dots \quad (2.19)$$

Somando as duas equações e isolando o termo $R_I(t + \Delta t)$, chega-se a equação (2.16). Note que mostramos a expansão apenas para posição dos núcleos, mas a equação para a posição dos orbitais, Equação (2.17), pode ser obtida de forma análoga. Agora fazendo a operação contrária, ou seja, subtraindo a Equação (2.18) da (2.19) e isolando o termo $\dot{R}_I(t)$, obtemos

$$\dot{R}_I(t) = \frac{R_I(t + \Delta t) - R_I(t - \Delta t)}{2\Delta t}, \quad (2.20)$$

que é uma equação para a velocidade dos núcleos. Para os orbitais, o cálculo da velocidade deve ser realizado pela equação

$$|\dot{\psi}_i(t)\rangle = \frac{|\psi_i(t + \delta t)\rangle - |\psi_i(t - \delta t)\rangle}{2\delta t}. \quad (2.21)$$

Como o algoritmo de Verlet não trata explicitamente a velocidade, devemos obtê-la de forma indireta através da Equação (2.21).

2.5 Forças

Uma componente importante para todos os métodos de DM é o cálculo eficiente das forças que atuam sobre o sistema. Na DMCP as forças são determinadas diretamente da estrutura eletrônica do sistema, sem a inserção de qualquer parâmetro empírico. Dessa forma, o cálculo destas forças se tornam mais precisos em diversas situações (AGUIAR et al., 2011).

A força sobre os núcleos é calculada através da seguinte equação

$$F_I(\mathbf{R}_I) = -\frac{\partial}{\partial \mathbf{R}_I} E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] = -\nabla_I E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]. \quad (2.22)$$

Note que a força sobre o I -ésimo núcleo, $F_I(\mathbf{R}_I)$, é o negativo do gradiente da energia de Kohn-Sham em relação à posição do núcleo $\mathbf{R}_I$. Isto sugere que realizando o mesmo procedimento, mas agora em relação aos orbitais, interpretados como campos escalares, teremos uma espécie de “força” sobre os orbitais. Aqui, esta “força” será chamada de força fictícia. As forças fictícias sobre os orbitais são calculadas a partir da ação do Hamiltoniano de Kohn-Sham sobre os orbitais

$$F_i(\psi_i) = -\hat{H}_{KS}\psi_i(\mathbf{r}, t) + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j(\mathbf{r}, t). \quad (2.23)$$

Note que as Equações (2.22) e (2.23) são equivalentes às equações (2.8) e (2.9), obtidas na seção 2.3 deste capítulo. Na DFT, a Equação (2.23) refere-se à chamada força de Hellmann-Feynman.

2.6 Controle da Adiabaticidade

Uma valiosa questão a ser discutida dentro do método de DMCP é o controle da adiabaticidade do sistema. Controlar a adiabaticidade, para o método de DMCP, significa manter válida a aproximação adiabática quântica. Para tanto, as funções de onda eletrônica devem se manter no estado fundamental ou próximo a ele durante a evolução nuclear. Assim, as oscilações realizadas pelo subsistema eletrônico, os elétrons, são pequenas comparadas às oscilações produzidas pelo subsistema iônico, os núcleos. O Gráfico 2 mostra a simulação de um sistema por DMCP onde houve separação adiabática e os Gráficos 3 e 4, de sistemas que a adiabaticidade foi perdida.

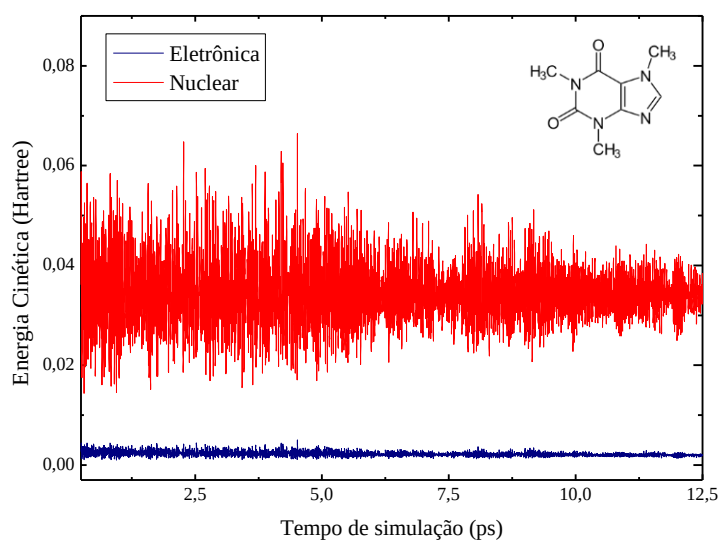


Gráfico 2. Separação adiabática dos subsistemas nuclear e eletrônico para a simulação da molécula de cafeína ($C_8H_{10}N_4O_2$).

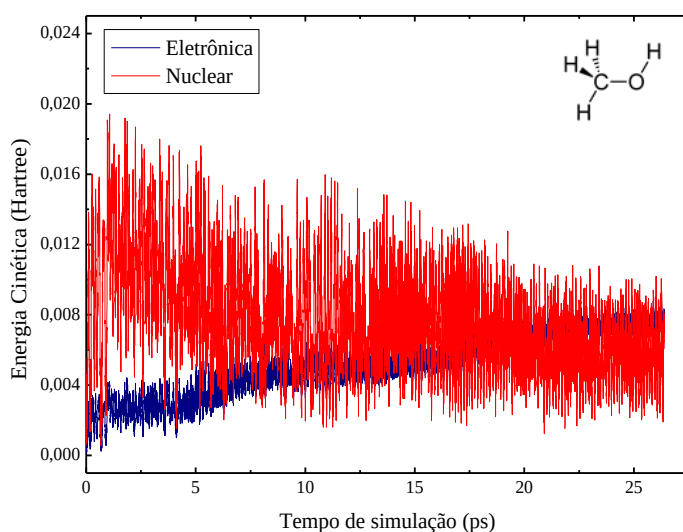


Gráfico 3. Descontrole de adiabaticidade entre os subsistemas moleculares para a simulação da molécula de metanol (CH_4O).

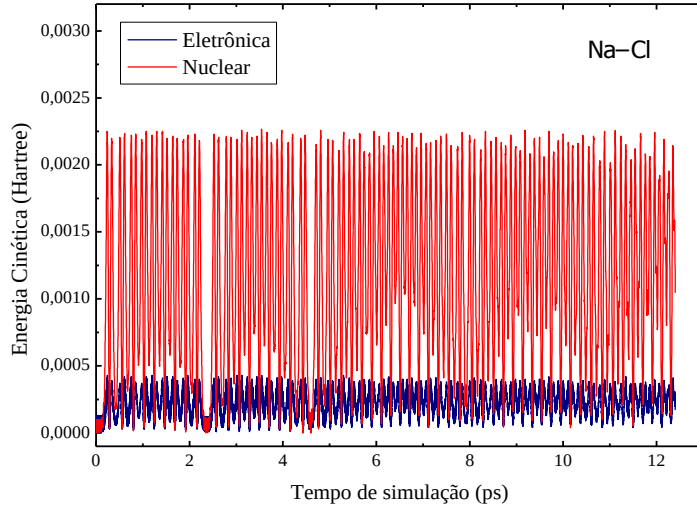


Gráfico 4. Perda de adiabaticidade dos subsistemas nuclear e eletrônico para a simulação do composto iônico cloreto de sódio (NaCl).

Em particular, para pequenos desvios o espectro de frequência é dado por (PASTORE et al., 1991)

$$\omega_{ij} = \left[\frac{2(\varepsilon_i - \varepsilon_j)}{\mu} \right]^{1/2}, \quad (2.24)$$

onde ε_i é o autovalor do i -ésimo orbital desocupado e ε_j é o autovalor do j -ésimo orbital ocupado. Assim, as frequências eletrônicas mínimas e máximas são representadas por

$$\omega_e^{\min} \propto \left(\frac{E_{gap}}{\mu} \right)^{1/2} \quad (2.25)$$

e

$$\omega_e^{\max} \propto \left(\frac{E_{cut}}{\mu} \right)^{1/2}. \quad (2.26)$$

Na Equação (2.25), a intensidade da frequência eletrônica aumenta com a raiz quadrada da energia eletrônica (E_{gap}) entre o mais baixo orbital molecular não ocupado (LUMO) e o mais alto orbital molecular ocupado (HOMO), ou pelo decréscimo do valor de μ . Para a Equação (3.26), o termo E_{cut} corresponde à energia cinética de corte para a expansão das funções de onda em termos do conjunto de bases de ondas planas, quanto maior o valor de E_{cut} maior o número de ondas planas e maior é a separação entre os orbitais LUMO e HOMO.

Para garantir a separação adiabática, a diferença de frequência $\omega_e^{min} - \omega_R^{max}$, onde ω_R^{max} é a mais alta frequência nuclear, deve ser grande o bastante. Como as quantidades ω_R^{max} e E_{gap} são ditados pela física do sistema, o parâmetro que dispomos para conseguir controlar a adiabaticidade é a massa fictícia (μ), que por esse motivo também é chamado de parâmetro de adiabaticidade.

Uma alternativa genérica para controlar a adiabaticidade, sem uma diminuição arbitrária de μ , é ajustarmos o tamanho máximo do passo de tempo (Δt^{max}) ao valor do parâmetro μ . O passo de tempo é dado pela seguinte relação

$$\Delta t^{max} \propto \left(\frac{\mu}{E_{cut}} \right)^{1/2}. \quad (2.27)$$

Comparando as Equações (3.26) e (3.27) percebemos que o passo de tempo máximo é inversamente proporcional a mais alta frequência do sistema. Quando, apesar dos artifícios, o sistema não se comporta de maneira adiabática, os resultados obtidos pela simulação não serão fisicamente significativos.

2.7 Controle de Temperatura

De acordo com o que vimos na seção anterior, a troca de energias entre os dois subsistemas moleculares, faz como que as funções de onda deixem seu estado fundamental, conduzindo a simulação a resultados impróprios. Para que isto não ocorra, além de escolher corretamente o valor de μ e Δt , devemos também controlar a temperatura do sistema. Este controle consiste em impedir que os subsistemas moleculares, o eletrônico e o nuclear, entrem em equilíbrio térmico.

Um método que permite controlar a temperatura individual dos dois subsistemas e minimizar a perturbação do movimento nuclear foi proposto por Shuichi Nosé (Nosé, 1984b; a) e William Graham Hoover (HOOVER, 1985), e ficou conhecido como termostato de Nosé-Hoover. Neste método, uma variável termostática é inserida de forma que seja capaz de gerar um *ensemble* canônico ou NVT a uma temperatura prefixada (AGUIAR et al., 2011). O Gráfico 5 mostra a simulação de um sistema por DMCP em que a temperatura do subsistema nuclear não foi controlada, permitindo grandes flutuações nos valores da temperatura e o Gráfico 6, de um sistema onde a temperatura dos núcleos foi controlada através da inserção do termostato de Nosé-Hoover.

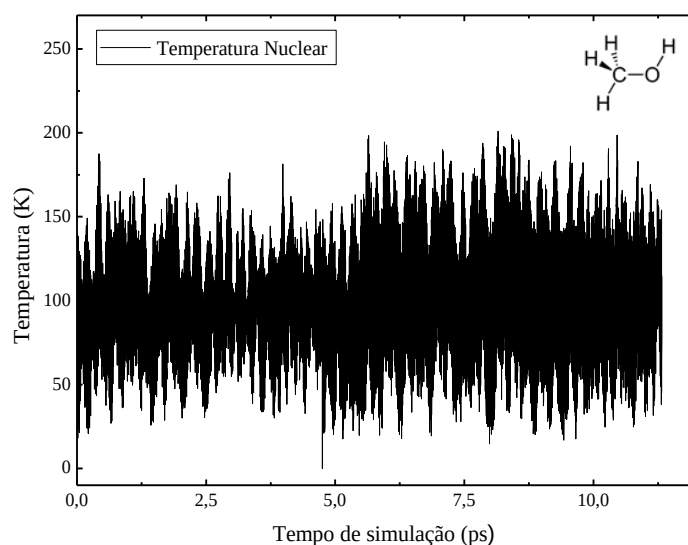


Gráfico 5. Oscilação da temperatura na simulação de DMCP para a molécula de metanol no vácuo.

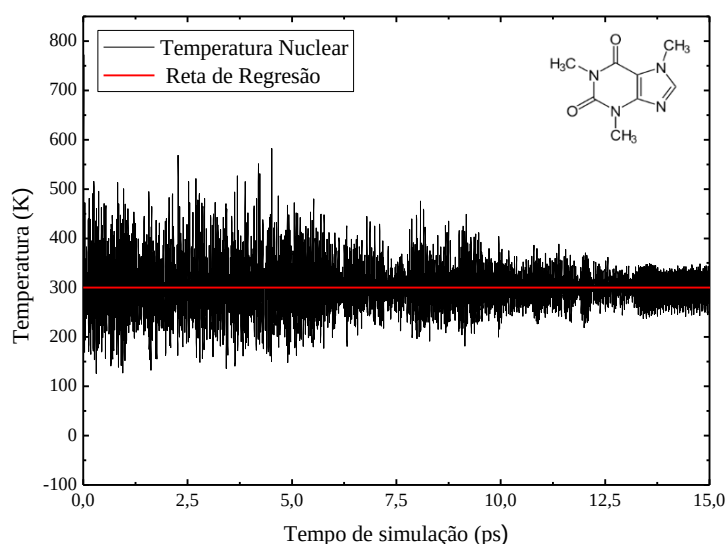


Gráfico 6. Oscilação da temperatura entorno do valor médio (300K, linha vermelha) na simulação de DMCP para a molécula da cafeína no vácuo.

Mais tarde, seguindo a sugestão de estudos realizados por Sprik (Sprik, 1991), os pesquisadores Peter E. Blöchl e Michele Parrinello (BLÖCHL & PARRINELLO, 1992) acoplaram a DMCP a dois termostatos, um para os elétrons e outro para os íons (TUCKERMAN & PARRINELLO, 1994). Este acoplamento representa uma melhoria da ideia original do termostato e permite um contrabalanceio do fluxo de energias dos núcleos para os elétrons de modo que a função de onda permaneça no estado fundamental, mantendo a separação adiabática. Contudo, o controle de temperatura utilizando um termostato simples para cada subsistema ainda sofre alguns problemas, visto que não há como controlar as flutuações

térmicas das próprias variáveis do termostato e, com isso, mantê-los sob aquecimento (TUCKERMAN & PARRINELLO, 1994).

Para superar as dificuldades e limitações do método usual de Nosé-Hoover, os pesquisadores Glenn J. Martyna, Michael L. Klein e Mark Tuckerman (MARTYNA et al., 1992) propuseram o método de cadeia de Nosé-Hoover. Neste método, um conjunto de termostatos é introduzido, de forma a eliminar as flutuações descontroladas nos graus de liberdade dos termostatos e proporcionar um melhor controle de temperatura (TUCKERMAN & PARRINELLO, 1994).

No método de cadeia de Nosé-Hoover para DMCP (TUCKERMAN & PARRINELLO, 1994), as equações de movimento, são reescritas da seguinte forma

$$M_I \ddot{\mathbf{R}}_I(t) = \mathbf{F}_I - M_I \dot{\xi} \dot{\mathbf{R}}_I, \quad (2.28)$$

$$Q_R^{(1)} \ddot{\xi}_1 = \left[\sum_I M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 - g\kappa T \right] - Q_R^{(1)} \dot{\xi}_1 \dot{\xi}_2, \quad (2.29)$$

$$Q_R^{(v)} \ddot{\xi}_v = \left[Q_R^{(v-1)} \dot{\xi}_{v-1}^2 - \kappa T \right] - Q_R^{(v)} \dot{\xi}_v \dot{\xi}_{v+1}, \quad (2.30)$$

com $v = 2, 3, \dots, P - 1$, e

$$Q_R^{(P)} \ddot{\xi}_P = \left[Q_R^{(P-1)} \dot{\xi}_{P-1}^2 - \kappa T \right]. \quad (2.31)$$

onde, na Equação (2.29), o termo $Q_R^{(1)}$ é massa do termostato nuclear, g é o grau de liberdade iônico, κ é a constante de Boltzmann, T é a temperatura iônica desejada e ξ_1 é o coeficiente dinâmico de fricção para os íons. De forma similar, a parte eletrônica fica

$$\mu |\ddot{\psi}_i(t)\rangle = -\hat{H}_{KS} |\psi_i(t)\rangle + \sum_j \Lambda_{ij} |\psi_j(t)\rangle - \mu \dot{\eta} |\dot{\psi}_i(t)\rangle, \quad (2.32)$$

$$Q_e^{(1)} \ddot{\eta}_1 = 2 \left[\mu \sum_i \langle \psi_i | \dot{\psi}_i \rangle - E_e \right] - Q_e^{(1)} \dot{\eta}_1 \dot{\eta}_2, \quad (2.33)$$

$$Q_e^{(1)} \ddot{\eta}_\lambda = \left[Q_e^{(\lambda-1)} \dot{\eta}_{\lambda-1}^2 - \frac{1}{\beta_e} \right] - Q_e^{(\lambda)} \dot{\eta}_\lambda \dot{\eta}_{\lambda+1}, \quad (2.34)$$

com $\lambda = 2, 3, \dots, M - 1$, e

$$Q_e^{(M)} \ddot{\eta}_M = \left[Q_e^{(M-1)} \dot{\eta}_{M-1}^2 - \frac{1}{\beta_e} \right]. \quad (3.35)$$

onde, na Equação (2.33), Q_e é a massa do termostato eletrônico e E_e é a energia cinética eletrônica desejada. Na Equação (2.34), o termo β_e fixa a temperatura da cadeia de termostatos para os elétrons.

As equações de movimento da DMCP após a inserção dos termostatos, Equação (2.28) e (2.32), também têm a energia conservada

$$\begin{aligned} E_{econs}^{NVT} = & \frac{1}{2} \sum_I^N M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 + \mu \sum_i^n \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] + \sum_{\lambda=1}^M \frac{1}{2} Q_e^{(\lambda)} \dot{\eta}_\lambda^2 + \sum_{v=1}^P \frac{1}{2} Q_R^{(v)} \dot{\xi}_v^2 \\ & + 2E_e \eta_1 + gkT \xi_1 + \sum_{\lambda=2}^M \frac{\eta_\lambda}{\beta_e} + \sum_{v=1}^P kT \xi_v. \end{aligned} \quad (2.36)$$

Nas Equação (2.28) e (2.32), há sempre um termostato (o último elemento de cadeia) que não é termostatado. Se as cadeias são suficientemente longas, a presença deste termo não termostatado terá um efeito insignificante sobre a cadeia. No entanto, foi proposto que o final da cadeia seja vinculado ao acoplamento de um P -ésimo termo e um M -ésimo termostato para o $(P-1)$ -ésimo e $(M-1)$ -ésimo termostato, para que as flutuações de temperatura de todos os termostatos sejam controladas (TUCKERMAN & PARRINELLO, 1994). Isto é feito através da modificação nas equações para os dois últimos elementos da cadeia e obtemos

$$Q_R^{(P)} \ddot{\xi}_P = \left[Q_R^{(P-1)} \dot{\xi}_{P-1}^2 - \kappa T \right] - Q_R^{(P)} \dot{\xi}_P \dot{\xi}_{P-1}, \quad (2.37)$$

$$Q_R^{(P-1)} \ddot{\xi}_{P-1} = \left[Q_R^{(P-2)} \dot{\xi}_{P-2}^2 - \kappa T \right] + \left[Q_R^{(P)} \dot{\xi}_P^2 - \kappa T \right] - Q_R^{(P-1)} \dot{\xi}_P \dot{\xi}_{P-1}. \quad (2.38)$$

para os núcleos, e

$$Q_e^{(M)} \ddot{\eta}_M = \left[Q_e^{(M-1)} \dot{\eta}_{M-1}^2 - \frac{1}{\beta_e} \right] - Q_e^{(M)} \dot{\eta}_M \dot{\eta}_{M-1}, \quad (2.39)$$

$$Q_e^{(M-1)} \ddot{\eta}_{M-1} = \left[Q_e^{(M-2)} \dot{\eta}_{M-2}^2 - \frac{1}{\beta_e} \right] + \left[Q_e^{(M)} \dot{\eta}_M^2 - \frac{1}{\beta_e} \right] - Q_e^{(M-1)} \dot{\eta}_M \dot{\eta}_{M-1}. \quad (2.40)$$

para os elétrons.

No que se refere aos parâmetros de massa dos termostatos, estes são muitas vezes considerados da seguinte maneira

$$Q_R^{(1)} = \frac{g\kappa T}{\omega_R^2}, \quad Q_R^{(v)} = \frac{\kappa T}{\omega_R^2}. \quad (2.41)$$

e

$$Q_e^{(1)} = \frac{2E_e}{\omega_e^2}, \quad Q_e^{(\lambda)} = \frac{1}{\beta_e \omega_e^2}. \quad (2.42)$$

onde ω_R e ω_e representam respectivamente as frequências características para o movimento eletrônico e nuclear.

2.8 Funções de Base de Ondas Planas

Uma estratégia comum na resolução da estrutura eletrônica de sistemas de muitos corpos, dentro do formalismo da DFT, é a expansão dos orbitais ou auto estados de Kohn-Sham em um conjunto de funções de base. De modo geral, as funções de base mais utilizadas nestas expansões são as do tipo Slater (STO, do inglês *Slater Type Orbital*), as do tipo gaussianas (GTO, do inglês *Gaussian Type Orbitals*) e as do tipo ondas planas (PW, do inglês *Plane Waves*).

No método de DMCP, o conjunto de funções de base utilizadas originalmente foi de ondas planas (CAR & PARRINELLO, 1985). Este conjunto de base possui a vantagem de apresentar funções com formulação matemática simples, que são ortonormais e independentes das posições nucleares (deslocalizadas), além de permitirem facilmente o uso das transformadas de Fourier para transferir quantidades do espaço real para o espaço recíproco e vice-versa. O conjunto de bases de ondas planas também possui a conveniência de usar a periodicidade do sistema para expandir os orbitais fazendo uso do teorema de Bloch (BLOCH, 1929). Assim, os orbitais de Kohn-Sham $\psi_i(\mathbf{r})$, se tornam funções de Bloch $\psi_{i,k}(\mathbf{r})$. Escrevendo os orbitais de Kohn-Sham na forma geral de Bloch obtemos

$$\psi_{i,k}(\mathbf{r}) = e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} u_{ik}(\mathbf{r}), \quad (2.42)$$

onde $\mathbf{k}$ é o vetor da rede recíproca da 1ª zona de Brillouin. O termo $u_{ik}(\mathbf{r})$ é a parte periódica da função de Bloch. Assim, u se repete para todas as células unitárias e a variação para

diferentes células é dado pelo fator exponencial $e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}}$ (FAZZIO, 2001). Na expansão de bases de ondas planas este termo pode ser escrito na forma

$$u_{i\mathbf{k}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_{\mathbf{G}} C_{i,\mathbf{k}+\mathbf{G}} e^{i\mathbf{G}\cdot\mathbf{r}}, \quad (2.44)$$

onde $1/\sqrt{\Omega}$ é a constante de normalização, com Ω sendo o volume da cela periódica. O termo $\mathbf{G}$ é o vetor da rede recíproca e $C_{i,\mathbf{k}+\mathbf{G}}$ são os coeficientes da expansão de Fourier.

Substituindo a Equação (2.44) na (2.43) obtemos os auto-estados de Kohn-Sham na representação de ondas planas

$$\psi_{i,\mathbf{k}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_{\mathbf{G}} C_{i,\mathbf{k}+\mathbf{G}} e^{i(\mathbf{G}+\mathbf{k})\cdot\mathbf{r}}. \quad (2.45)$$

Quando usamos essas funções como base nas equações de Kohn-Sham, $\hat{H}_{KS}\psi_i(\mathbf{r}) = E_{KS}\psi_i(\mathbf{r})$, após uma integração sobre $\mathbf{r}$, temos uma equação secular dada por

$$\sum_{\mathbf{G}'} \left[\frac{\hbar^2}{2m} |\mathbf{k} + \mathbf{G}|^2 \delta_{\mathbf{G}\mathbf{G}'} + V(\mathbf{G} - \mathbf{G}') \right] C_{i,\mathbf{k}+\mathbf{G}} = \varepsilon_{i,\mathbf{k}} C_{i,\mathbf{k}+\mathbf{G}}, \quad (2.46)$$

onde $V(\mathbf{G} - \mathbf{G}')$ é a transformada de Fourier dos potenciais e a energia cinética nesta representação é diagonal. Em termos práticos, a expansão de Fourier das funções de onda é truncada mantendo somente os vetores de onda plana $(\mathbf{k} + \mathbf{G})$ com energia cinética menor que um valor de corte E_{cut} , de acordo com a equação

$$\frac{\hbar^2}{2m} |\mathbf{k} + \mathbf{G}|^2 \leq E_{cut}, \quad (2.47)$$

onde o parâmetro E_{cut} representa o valor máximo da energia cinética das ondas planas incluídas no cálculo.

A inserção de um parâmetro que determina a energia de corte para o conjunto de bases discreto de ondas planas é extremamente interessante, pois produz um conjunto de bases finitas. Assim, não temos mais um número infinito de ondas planas quando expandimos os auto-estados de Kohn-Sham, o que do ponto de vista do custo computacional é vantajoso. Entretanto, este truncamento do conjunto de base possui o inconveniente de acarretar erro no cálculo da energia total. Na prática, é possível reduzir a magnitude deste erro aumentando o valor da energia de corte até a convergência da energia total calculada.

Apesar das numerosas vantagens descritas acima, o conjunto de bases de ondas planas, também possui desvantagens. Entre elas, o fato de requerer um número muito elevado de ondas planas para uma correta descrição de sistemas onde as funções de onda variam muito rapidamente, como nas regiões próximas ao núcleo. Entretanto, para este caso, podemos contornar esta dificuldade usando a aproximação de pseudopotencial, que trata as interações elétron-núcleo.

2.9 Interação Elétron-Núcleo – Pseudopotenciais

Dentro da formulação de Kohn-Sham da DFT, o problema a ser resolvido é a seguinte equação:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ext}(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right] \psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}), \quad (2.48)$$

onde $v_{ext}(\mathbf{r})$ é o potencial externo e $\rho(\mathbf{r}')$ é a densidade eletrônica dada pela Equação (2.4). Note que o segundo, o terceiro e o quarto termo do lado esquerdo da Equação (2.48) representam o potencial efetivo, descrito na Equação (2.3).

O termo $v_{ext}(\mathbf{r})$, da Equação (2.48), representa a interação elétron-núcleo e é expressa da seguinte maneira

$$v_{ext}(\mathbf{r}) = v_{e-n}(\mathbf{r}) = - \sum_{i=1}^N \sum_{I=1}^M \frac{Z_I}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_I|}, \quad (2.49)$$

sendo N o número de elétrons, M o número de núcleos, Z_I o número atômico do núcleo I e $|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_I|$ é a distância do elétron i para o núcleo I .

Neste ponto, a solução da Equação (2.48) remete à questão de como tratar a interação elétron-núcleo. Do ponto de vista de custo computacional, uma estratégia eficiente é utilizar a aproximação de pseudopotenciais. Esta aproximação se baseia principalmente na distinção entre duas classes de elétrons: aqueles que estão fracamente ligados ao núcleo e por isso participam efetivamente das ligações químicas, chamados elétrons de valência e aqueles que estão mais fortemente ligados aos núcleos devido ao forte potencial atrativo, os elétrons de caroço (JÚNIOR, 2009). Como os elétrons do caroço não participam efetivamente das ligações químicas é possível redefinir o problema, substituindo o potencial real gerado pelo conjunto de prótons e elétrons próximos ao núcleo por um PP. Assim, os estados eletrônicos do caroço são eliminados e os elétrons de valência são descritos por uma pseudofunção de onda mais suave e

sem nós, que é muito mais fácil de ser representada. Com a utilização deste método o número de elétrons tratados diminui significativamente, como isso temos uma diminuição do número de orbitais e do tamanho da base requerida.

Os PP podem ser construídos através da utilização de diversos métodos. No que se refere a esta construção, eles podem ser divididos em dois grupos: os pseudopotenciais empíricos, que envolve um conjunto de parâmetros ajustáveis a partir de dados experimentais e os pseudopotenciais *ab initio*, que são construídos a partir da solução da equação de Schrödinger ou de Dirac para o átomo isolado. O primeiro pseudopotencial do tipo *ab initio* desenvolvido foi proposto por James C. Phillips e Leonard Kleinman (PHILLIPS & KLEINMAN, 1959), inspirados no método de ondas planas ortogonalizadas (PWO, do inglês *Orthogonalized Plane Waves*), proposto em 1940 por Conyers Herring (HERRING, 1940). O trabalho de Phillips e Kleinman está baseado na combinação de pseudofunções de onda de valência com funções de onda do caroço sujeita a condição que cada função seja base ortonormal ao estado de caroço.

A partir da proposição inicial de Phillips e Kleinman diversos pesquisadores fizeram modificações que culminaram no surgimento de duas novas classes de pseudopotenciais: os pseudopotenciais de norma conservada e os de norma não conservada ou *ultrasoft*. O pseudopotencial de norma conservada foi proposto em 1979 pelos pesquisadores por Hamann, Schlüter e Chiang (HAMANN et al., 1979). Esta classe de pseudopotenciais surge para contornar as dificuldades de fluidez e transferabilidade⁵ apresentada pelos pseudopotenciais de Phillips e Kleinman e sua principal característica é conservação da norma. Nesta classe, destacam-se os pseudopotenciais de Martins-Troullier (TROULLIER & MARTINS, 1991), Von Barth-Car (RAPPE et al., 1990) e Bachelet-Hamann-Schlüter (BACHELET et al., 1982). Já o pseudopotencial de norma não conservada foi proposto em 1990 por David Vanderbilt (VANDERBILT, 1990). Esta classe de pseudopotenciais não possui a conservação da norma e, por isso, possuem a vantagem de ser mais suaves e permitirem uma menor energia de corte para as ondas planas.

Os pseudopotenciais utilizados na primeira simulação de DMCP, no ano de 1985, foram os de norma conservada (CAR & PARRINELLO, 1985). Mais tarde, Laasonen e colaboradores (LAASONEN et al., 1993) implementaram ao método de DMCP os pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt (VANDERBILT, 1985).

⁵ É uma propriedade permite que os pseudopotenciais construídos para um ambiente específico possam ser utilizados para as mesmas espécies atômicas, mas em um ambiente quimicamente distinto.

CAPÍTULO 3 – PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

3.1 Introdução

Em cálculos computacionais de alto desempenho, como em simulações de DMCP, é de fundamental importância organizar os procedimentos computacionais a fim de estabelecer critérios que contemplem bons resultados e custo computacional compatível com tempo que se dispõe para realização da simulação. Em geral, depois que escolhemos o método a ser utilizado, ainda é preciso definir as condições iniciais do sistema de estudo, testar os parâmetros de ajuste que otimizarão os cálculos, realizar a simulação e por fim analisar os resultados e obter as propriedades de interesse. Nas seções seguintes deste capítulo, descreveremos os procedimentos computacionais empregados na simulação de DMCP.

3.2 Método e Softwares Utilizados

De acordo com o que vimos seção 2.1 do capítulo 2, o método de DMAI mais indicado para o estudo de sistemas moleculares com um número razoavelmente grande de átomos nos quais os fenômenos quânticos são relevantes, com baixo custo computacional, é a DMCP. Assim, pelas vantagens que este método apresenta optamos pela DMCP.

Para a simulação de DMCP, utilizou-se o código computacional de Car-Parrinello (CP) contido no pacote computacional do *Quantum Espresso 4.1.2*⁶ (GIANNOZZI et al., 2009). Para os cálculos estáticos em nível de DFT, utilizamos o *Gaussian 09* (FRISCH et al., 2009). A visualização da trajetória dos sistemas foi realizada no *Visual Molecular Dynamics 1.9*⁷ (VMD) (HUMPHREY et al., 1996), as figuras foram construídas no *ChemDraw* e os gráficos confeccionados no *Origin 8.1 Professional*. As propriedades de interesse foram obtidas através da rotina computacional *gqtea*⁸.

⁶ É uma distribuição de Código Aberto (OS, do inglês *Open-Source*) capaz de realizar cálculos de estado fundamental, otimização estrutural, estados de transição e caminhos de mínimo de energia, cálculos de Dinâmica Molecular *Ab-Initio* (Dinâmica Molecular de Car-Parrinello e Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer), propriedades espectroscópicas entre outros. Este programa pode ser utilizado nas plataformas Linux, Windows, Mac OS-X.

⁷ Também é uma distribuição OS, projetado para modelagem, visualização e análise de sistemas biológicos. O VMD também pode ser usado para animar e analisar a trajetória de uma simulação de dinâmica molecular. É compatível com Linux, Windows, Mac OS-X.

⁸ É uma rotina computacional desenvolvida pelo professor Dr. Ademir J. Camargo, capaz de converter a trajetória do QE em coordenadas cartesianas para visualização no VMD, calcular comprimento de ligação, ângulo de ligação, ângulo diedral, distribuição radial de pares, coeficiente de difusão, tempo médio de residência e algumas propriedades eletrônicas.

3.3 Condições Iniciais

Para realizar simulações de DMCP, é necessário especificar as condições iniciais do sistema, definindo, por exemplo, as posições iniciais dos átomos. As posições ou coordenadas cartesianas dos átomos foram obtidas através da construção da estrutura molecular dos sistemas de estudo (curcumina cetônica e curcumina enólica, denominados respectivamente de sistema I e sistema II). Após a obtenção das posições, os átomos de cada molécula foram dispostos em uma caixa de simulação⁹ de geometria cúbica, com dimensões de 23 Å para o sistema I e 27 Å para o sistema II. Assim, a partir das posições, constrói-se o *input* (arquivo de entrada para os cálculos, ver apêndice A). Este *input* ainda deve sofrer alterações antes da simulação de DMCP, uma vez que alguns parâmetros como funcional de troca e correlação, função de base, pseudopotenciais, massa fictícia, tamanho do passo e os parâmetros de ajuste precisam ser escolhidos.

3.4 Funcional de Troca e Correlação, Funções de Base, Pseudopotenciais, Massa Fictícia e Passo de Integração

O funcional de energia de troca e correlação foi modelado usando o funcional do gradiente corrigido PBE. Os elétrons do caroço foram tratados com pseudopotenciais *ultrasolf* de Vanderbilt, enquanto os elétrons de valência foram representados pelo conjunto de funções de base ondas planas. Um parâmetro de massa fictícia ou massa eletrônica de 500 a.u. e um passo de integração de 6,0 a.t.u. (0,1452 fs) foi empregado.

3.5 Ensemble Estatístico

Utilizou-se o *ensemble*¹⁰ NVT, mantendo fixo o número de partículas, o volume e a temperatura. O controle de temperatura dos sistemas I e II foi realizado através da inserção do termostato de Nosé-Hoover (capítulo 2, seção 2.7) para os núcleos com frequência de 50 THz e temperatura de 300 K. A temperatura dos elétrons não foi controlada.

⁹ A caixa de simulação pode adotar diferentes geometrias, entre as comuns estão a cúbica e a paralelepípedica.

¹⁰ É o conjunto de todos os estados permitidos de um sistema, junto com o peso estatístico associado a cada estado. Os *ensemble* são caracterizados pela fixação de variáveis termodinâmicas do sistema, tais como energia (E), temperatura (T), pressão (P), volume (V), número de partículas (N) e potencial químico (μ_q). Uma das primeiras opções de *ensemble* é o micro canônico ou NVE. Outros exemplos de *ensemble* incluem o canônico (NVT), o isotérmico-isobárico (NPT) e o grande canônico (μ_qVT).

3.6 Parâmetros de Ajuste

3.6.1 Energia Cinética de Corte de Ondas Planas

A energia cinética de corte para ondas planas (ecutwfc) determina o valor máximo da energia cinética das ondas planas inclusas no cálculo. Como este conjunto de bases é infinito, realizamos testes de convergência da energia potencial (energia de KS) para determinar o valor de ecutwfc para o qual as função de base de ondas planas serão truncadas, produzindo um conjunto de bases finito representativo. A partir destes testes, determinou-se que o valor adequado para o ecutwfc é 20 Ry. Estes testes podem ser observados no Gráfico 7 e Gráfico 8.

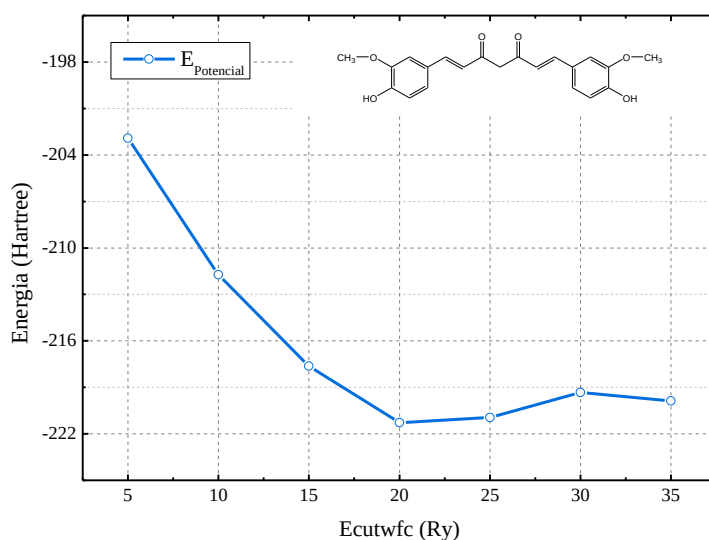


Gráfico 7. Valores da energia potencial (energia de KS) em função da energia cinética de corte para a função de onda para forma cetônica.

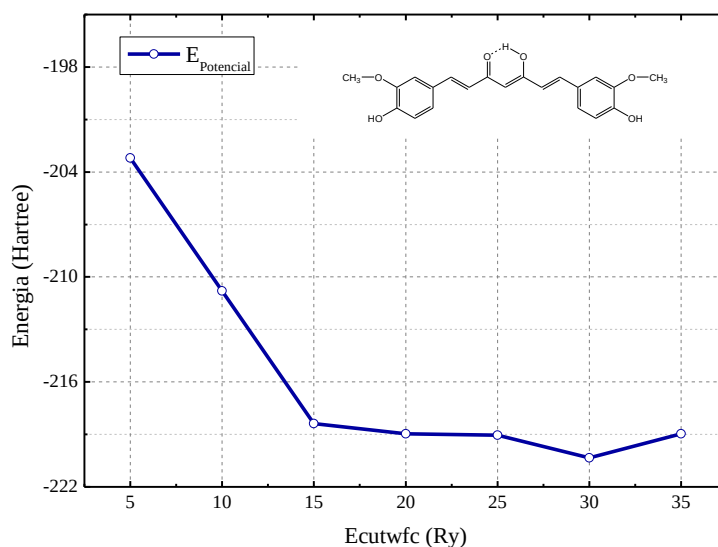


Gráfico 8. Valores da energia potencial (energia de KS) em função da energia cinética de corte para a função de onda para forma enólica.

Avaliando-se o Gráficos 7 e 8, observa-se que a energia potencial para os dois sistemas começa a estabilizar-se no valor de 20 Ry. Assim, optou-se pelo valor de 20 Ry.

3.6.2 Energia de Corte de Ondas Planas para a Densidade de Cargas

A energia cinética de corte para a densidade de cargas ($ecutrho$) representa o número de ondas planas utilizadas na expansão da densidade de cargas e do potencial. Este valor deve ser maior do que o $ecutwfc$, e seu tamanho está relacionado à classe de PP utilizada na simulação. Para o caso de PP *ultrasoft*, recomenda-se (manual do QE) que este valor seja de 8 a 12 vezes $ecutwfc$. Assim, optou-se por utilizar o valor mínimo recomendado, ou seja, 160 Ry.

3.6.3 Caixa de Integração

O Grid de integração ($nr1b$, $nr2b$ e $nr3b$) define a malha de integração do espaço real da Transformada de Fourier Rápida (FFT, do inglês *Fast Fourier Transform*). Este parâmetro pode ser interpretado como pequenas caixas cúbicas de integração (*box*), cujas dimensões devem ser tão pequenas quanto possível, mas suficientemente grandes para conter o núcleo do maior elemento do sistema. De modo geral, quanto menor o valor deste parâmetro, maior o número de caixas de integração e melhores os resultados, mas maior o custo computacional. Assim, para contemplar bons resultados optou-se por utilizar o valor de 20 Å, um vez que recomenda-se (manual do QE) que este valor esteja compreendido entre 20-28 Å.

3.7 Minimização da Função de Onda

Após a realização de todos os procedimentos de escolha e determinação de parâmetros necessários para a construção e adequação do *input*, fez-se a minimização da função de onda. A etapa de minimização da função de onda é necessária, pois a DMCP é uma dinâmica do estado eletrônico fundamental. Assim, para iniciar a simulação precisa-se garantir que a função de onda encontra-se no estado fundamental. Nesta etapa, utilizou-se o algoritmo *steepest descente* para a dinâmica dos elétrons e desabilitou-se a dinâmica dos núcleos, mantendo-os fixos. Depois da conclusão desta etapa, substituiu-se o algoritmo de minimização pelo algoritmo responsável pela integração numérica das equações que regem a dinâmica dos elétrons e dos núcleos do sistema.

3.8 Integração Numérica

A integração numérica das equações da dinâmica dos elétrons e da dinâmica dos núcleos foi realizada através do algoritmo de *Verlet*. Este algoritmo, assim como a maioria dos algoritmos utilizados para integração das equações de movimento, está baseado no método de diferenças finitas, no qual a integração é dividida em pequenos intervalos de tempo finitos (passos de integração).

3.9 Equilibração

Depois da realização de todos os procedimentos, finalmente pode-se dar início a DMCP. Como as condições iniciais da simulação distam muito do equilíbrio termodinâmico do sistema, os primeiros passos da dinâmica constituem o que denomina-se de “período de equilibração” (equilibração). Neste estágio, as propriedades do sistema variam bastante e não se mantêm constantes. Passado este período, que geralmente se encerra quando o sistema alcança o equilíbrio termodinâmico, as trajetórias e demais propriedades de interesse já podem ser calculadas. Para a simulação, destinou-se os primeiro 2000 passos para o período de equilibração de cada sistema.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Introdução

Neste capítulo, apresentaremos os resultados teóricos obtidos através do método de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello, para o estudo das propriedades estruturais (comprimento de ligação, ângulo de ligação e ângulo diedral) dos isômeros planos da molécula curcúmina no vácuo.

4.2 Energias

Durante a simulação dos sistemas I e II, verificou-se que os subsistemas moleculares, eletrônico e nuclear, não trocaram energia. Os Gráficos 9 e 10 mostram o comportamento adiabático dos dois sistemas simulados. É importante lembrar que manter a adiabaticidade do sistema é primordial na DMCP, uma vez que ela é uma dinâmica do estado eletrônico fundamental. A separação energética dos subsistemas elétrico e nuclear nos permite inferir que a função de onda permaneceu em seu estado fundamental ou próximo a ele durante a evolução dos núcleos, ou seja, os elétrons permaneceram realizando pequenas oscilações na superfície de Born-Oppenheimer.

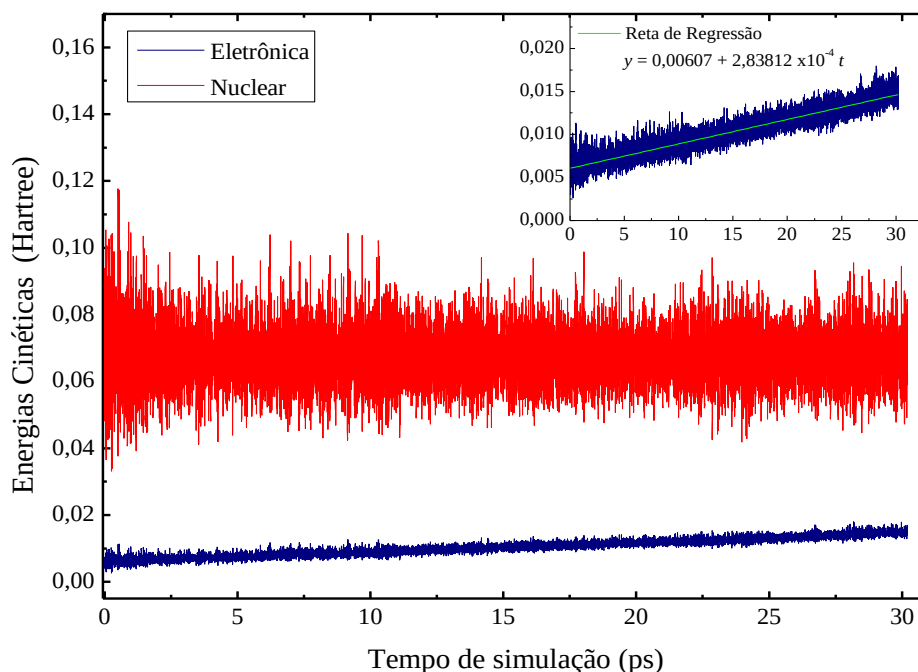


Gráfico 9. Evolução temporal da energia cinética eletrônica e nuclear para a forma cetônica (sistema I).

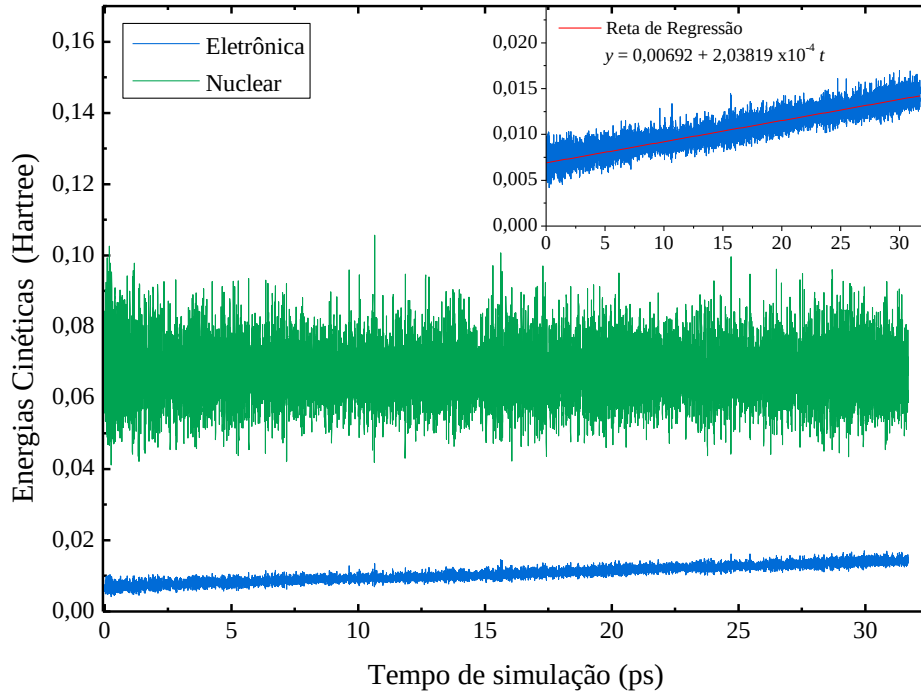


Gráfico 10. Evolução temporal da energia cinética eletrônica e nuclear para a forma enólica (sistema II).

Traçou-se uma reta de regressão sobre a energia cinética eletrônica fictícia para os dois sistemas de estudo (sistemas I e II), determinou-se o coeficiente angular e realizou-se uma previsão do tempo em que será possível simular os sistemas I e II sem perder a adiabaticidade. Para o sistema I (Gráfico 9), a reta ajustada à energia cinética eletrônica é descrita pela equação $y = 0,00607 + 2,84 \times 10^{-4} t$, com previsão que as energias cruzem-se aproximadamente no tempo de simulação igual a 214 ps. O sistema II (Gráfico 10) tem reta de ajuste igual a $y = 0,00692 + 2,04 \times 10^{-4} t$ e previsão para um tempo de 296 ps. Esta previsão corresponde apenas a uma estimativa temporal, portanto não pode ser utilizada como critério absoluto. Isso porque não leva em consideração o fato de que a proximidade entre as energias dos subsistemas (nuclear e eletrônico), ocasiona um aumento do fluxo energético, proporcionando uma aceleração do processo.

Os Gráficos 11 e 12 mostram a evolução temporal de outras três energias envolvidas na simulação da DMCP, a energia potencial ou energia de KS ($E_{Potencial}$), a energia conservada (E_{cons}) e a energia física ($E_{física}$). Observa-se que a energia potencial varia consideravelmente em função do tempo e exibe um padrão de oscilação devido aos fônons. As energias E_{cons} e $E_{física}$ se mantêm aproximadamente constante no tempo, com coeficientes angulares das retas de regressão respectivamente iguais à $4,62 \times 10^{-4}$ (reta verde) e $1,78 \times 10^{-4}$ (reta vermelha) para o sistema I e $2,94 \times 10^{-4}$ (reta vermelha) e $6,29 \times 10^{-5}$ (reta azul) para o sistema II.

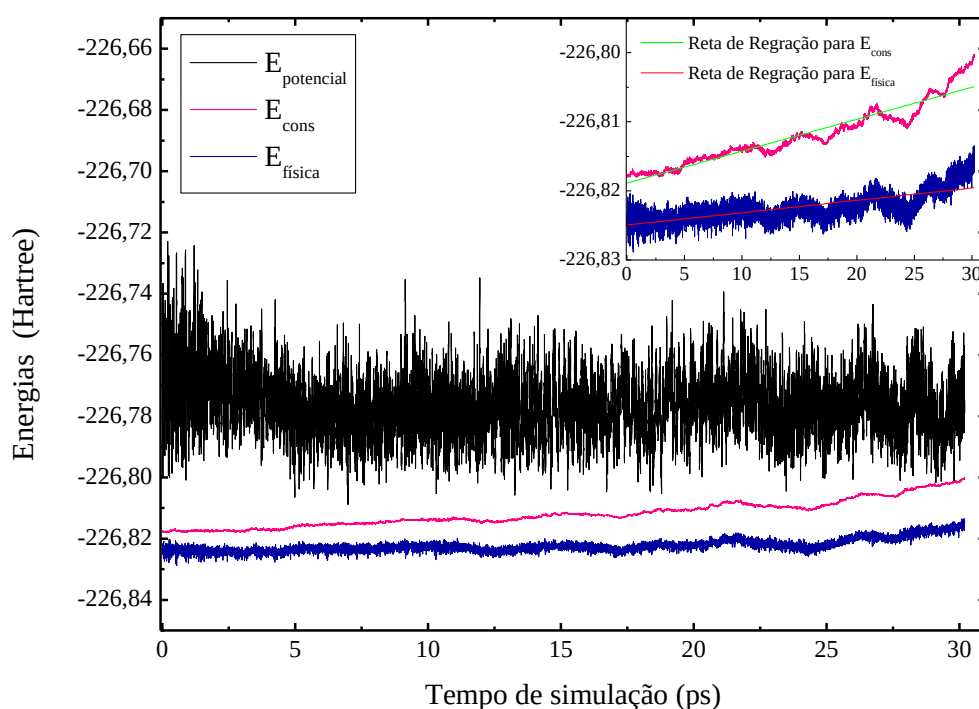


Gráfico 11. Energias em função do tempo de simulação para a forma cetônica (sistema I). A reta de regressão para energia conservada tem equação $y = -226,82 + 4,62 \times 10^{-4} t$ e para energia física $y = -226,82 + 1,78 \times 10^{-4} t$.

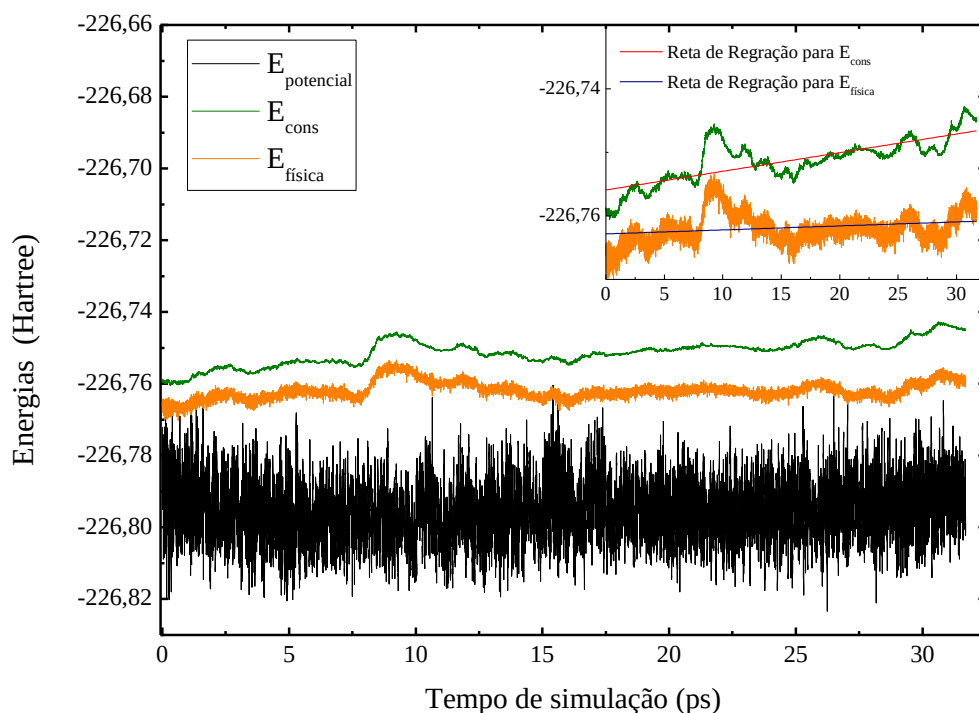


Gráfico 12. Energias em função do tempo de simulação para a forma enólica (sistema II). A reta de regressão para energia conservada tem equação $y = -226,75 + 2,94 \times 10^{-4} t$ e para energia física $y = -226,76 + 6,29 \times 10^{-5} t$.

4.3 Parâmetros Geométricos

Nesta seção, avaliaremos o comprimento de ligação, o ângulo de ligação e o ângulo diedral das moléculas curcumina cetônica e curcumina enólica. Os átomos da estrutura química das duas moléculas foram rotulados de acordo com as Figura 6 e 7. Esta numeração atômica foi utilizada na simulação, assim como na discussão dos resultados.

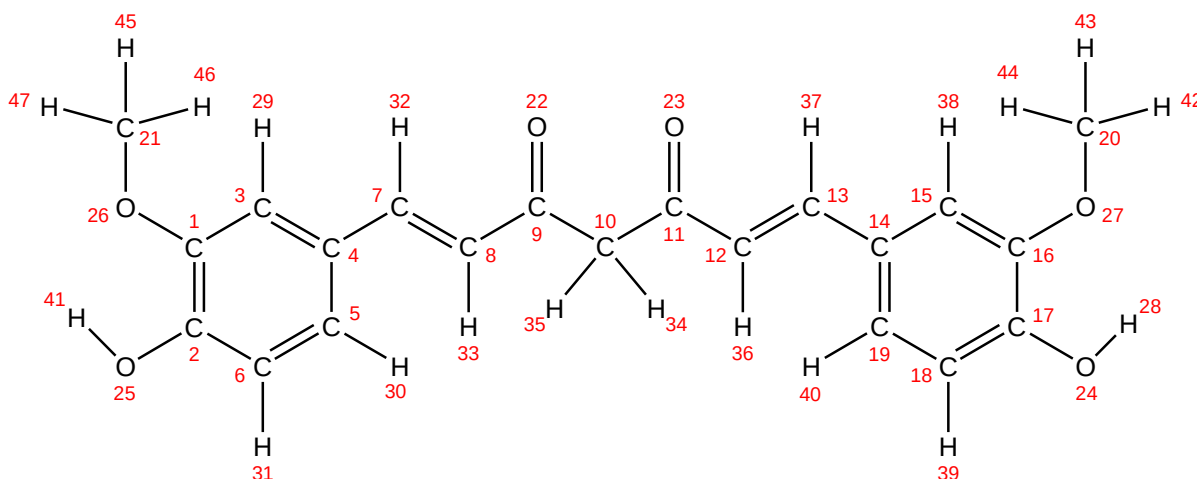


Figura 6. Estrutura química da curcumina cetônica com os átomos rotulados.

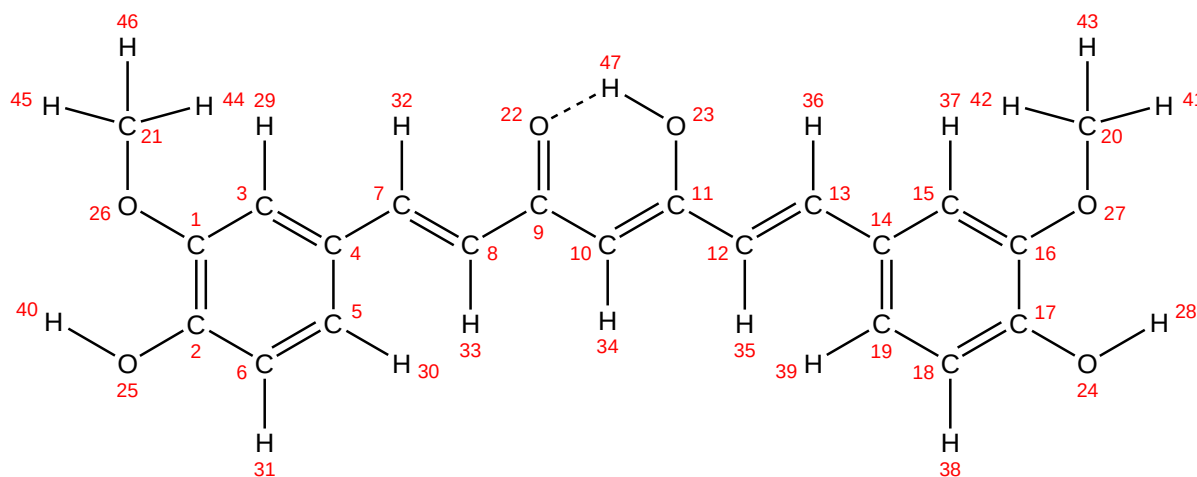


Figura 7. Estrutura química da curcumina enólica com os átomos rotulados.

4.3.1 Comprimento de Ligação

Os valores médios dos comprimentos de ligação para forma cetônica da curcumina (Figura 7) estão apresentados na Tabela 1. Valores teóricos obtidos por cálculos *ab-initio* Hartree-Fock (HF) com conjunto de bases 6-31G++(d,p) e DFT com conjunto de bases

6-311G++(d,p) e funcional de troca e correlação B3LYP também foram incluídos na Tabela 1 para efeito de comparação. Avaliando a Tabela 1, observa-se uma ótima concordância entre os valores obtidos pela simulação de DMCP e cálculos de DFT, com erro absoluto médio percentual¹¹ de 1,764 %. As maiores diferenças foram observadas para os comprimentos de ligação C₍₁₎–O₍₂₆₎, C₍₂₁₎–O₍₂₆₎, C₍₂₀₎–O₍₂₇₎, C₍₁₇₎–O₍₂₄₎, C₍₁₆₎–O₍₂₇₎ e C₍₂₎–O₍₂₅₎ com diferenças percentuais¹² respectivamente iguais a 3,685 %, 3,265 %, 3,134 %, 2,926 %, 2,859 % e 2,05%. Percebe-se que as maiores discordâncias estão relacionadas aos átomos de carbono ligados a oxigênio do grupo hidroxila e dos grupos metoxila e que possivelmente devem-se a deficiência de um dos funcionais em tratar átomos muito eletronegativos.

Tabela 1. Valores dos comprimentos de ligação obtidos pelo método de DMCP (valores médios), HF e DFT, para a forma cetônica da curcumina. A diferença percentual refere-se apenas a comparação entre os valores obtidos pelo método de DMCP e DFT. Para a rotulagem dos átomos ver Figura 6.

Átomos	Comprimento de Ligação (Å)			Diferença (%)
	DMCP ^a	HF ^b	DFT ^c	
C ₍₁₎ – C ₍₂₎	1,430 ± 0,029	1,402	1,412	1,259
C ₍₁₎ – C ₍₃₎	1,407 ± 0,029	1,380	1,390	1,208
C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎	1,411 ± 0,033	1,345	1,359	3,685
C ₍₂₎ – C ₍₆₎	1,415 ± 0,029	1,381	1,393	1,555
C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎	1,395 ± 0,031	1,346	1,360	2,509
C ₍₃₎ – C ₍₄₎	1,432 ± 0,029	1,403	1,411	1,466
C ₍₃₎ – H ₍₂₉₎	1,102 ± 0,026	1,073	1,082	1,815
C ₍₄₎ – C ₍₅₎	1,428 ± 0,029	1,385	1,401	1,891
C ₍₄₎ – C ₍₇₎	1,470 ± 0,031	1,471	1,456	0,952
C ₍₅₎ – C ₍₆₎	1,408 ± 0,028	1,388	1,389	1,349
C ₍₅₎ – H ₍₃₀₎	1,102 ± 0,033	1,074	1,083	1,724
C ₍₆₎ – H ₍₃₁₎	1,103 ± 0,032	1,077	1,086	1,541
C ₍₇₎ – C ₍₈₎	1,371 ± 0,024	1,332	1,348	1,678
C ₍₇₎ – H ₍₃₂₎	1,109 ± 0,034	1,077	1,088	1,894

¹¹ O erro absoluto médio percentual (EAMP), também conhecido como desvio médio percentual, é definido pela fórmula:

$$EAMP = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{A_i - B_i}{A_i} \right| \cdot 100$$

onde A_i é o valor obtido pelo cálculo de DMCP e B_i é o valor obtido utilizando outro método.

¹² A diferença percentual é definida pela fórmula:

$$DP = \left| \frac{A_i - B_i}{A_i} \right| \cdot 100$$

onde A_i e B_i tem mesmo significado do EAMP.

Átomos	Comprimento de Ligação (Å)			Diferença (%)
	DMCP ^a	HF ^b	DFT ^c	
C ₍₈₎ – C ₍₉₎	1,495 ± 0,032	1,482	1,475	1,338
C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	1,104 ± 0,031	1,075	1,084	1,812
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎	1,553 ± 0,037	1,525	1,533	1,288
C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	1,246 ± 0,022	1,199	1,221	2,006
C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	1,553 ± 0,038	1,525	1,534	1,223
C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	1,112 ± 0,030	1,083	1,091	1,888
C ₍₁₀₎ – H ₍₃₅₎	1,110 ± 0,028	1,083	1,092	1,622
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎	1,495 ± 0,032	1,482	1,475	1,338
C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	1,245 ± 0,021	1,199	1,221	1,928
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	1,371 ± 0,022	1,332	1,348	1,678
C ₍₁₂₎ – H ₍₃₆₎	1,103 ± 0,026	1,075	1,084	1,723
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎	1,471 ± 0,030	1,471	1,456	1,020
C ₍₁₃₎ – H ₍₃₇₎	1,107 ± 0,026	1,077	1,088	1,716
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎	1,431 ± 0,028	1,403	1,411	1,398
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	1,425 ± 0,028	1,385	1,401	1,684
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎	1,411 ± 0,028	1,380	1,390	1,488
C ₍₁₅₎ – H ₍₃₈₎	1,101 ± 0,029	1,073	1,082	1,726
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎	1,432 ± 0,028	1,402	1,412	1,397
C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	1,399 ± 0,032	1,345	1,359	2,859
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎	1,416 ± 0,027	1,381	1,393	1,624
C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	1,401 ± 0,031	1,346	1,360	2,926
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎	1,408 ± 0,028	1,388	1,389	1,349
C ₍₁₈₎ – H ₍₃₉₎	1,105 ± 0,031	1,077	1,086	1,719
C ₍₁₉₎ – H ₍₄₀₎	1,102 ± 0,032	1,074	1,083	1,724
C ₍₂₀₎ – O ₍₂₇₎	1,468 ± 0,037	1,400	1,422	3,134
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	1,113 ± 0,032	1,086	1,095	1,617
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	1,111 ± 0,030	1,080	1,089	1,980
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	1,111 ± 0,034	1,086	1,095	1,440
C ₍₂₁₎ – O ₍₂₆₎	1,470 ± 0,037	1,400	1,422	3,265
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	1,110 ± 0,030	1,086	1,095	1,351
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	1,112 ± 0,032	1,080	1,089	2,068
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	1,110 ± 0,028	1,086	1,095	1,351
O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	0,978 ± 0,026	0,943	0,963	1,534
O ₍₂₅₎ – H ₍₄₁₎	0,982 ± 0,024	0,943	0,963	1,935

^a PBE/PW, ^b HF/6-31++G(d,p), ^c B3LYP/6-311++G(d,p).

A Tabela 2 exibe os valores médios dos comprimentos de ligação para forma enólica da curcumina, bem como os dados experimentais de difração de raios-X (TONNESEN & KARLSEN, 1982; PARIMITA et al., 2007). Analisando a Tabela 2, observa-se uma boa concordância entre os dois métodos, com erro absoluto médio percentual de 5,811 %, considerando todas as ligações; e de 1,816 %, considerando somente as ligações constituídas pelos átomos não hidrogenóides. As maiores variações foram observadas para ligações entre C–H e O–H, com diferenças percentuais superiores à 10 %, com exceção das ligações O₍₂₂₎...H₍₄₇₎ e O₍₂₃₎–H₍₄₇₎, que apresentaram diferenças percentuais iguais à 1,005 % e 0,631 %. Estas diferenças significativas para ligações que envolvem a maioria dos átomos de hidrogênio são justificadas, uma vez que nas determinações experimentais de difração de raios-X o átomo de hidrogênio não é posicionado com base nos valores da densidade eletrônica, mas sim segundo um banco de dados. A exceção se dá apenas, quando este hidrogênio estiver envolvido em uma ligação intramolecular, como o átomo H₍₄₇₎. Para este caso, o método de difração de raios-X é capaz de detectar a posição do hidrogênio.

Tabela 2. Comparação entre os valores médios dos comprimentos de ligação calculado pelo método de DMCP e dados experimentais, para a forma enólica da curcumina. Para a rotulagem dos átomos ver Figura 7.

Átomos	Comprimento de Ligação (Å)		Diferença (%)
	DMCP ^a	Experimental ^b	
C ₍₁₎ – C ₍₂₎	1,432 ± 0,030	1,416	1,117
C ₍₁₎ – C ₍₃₎	1,411 ± 0,028	1,377	2,410
C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎	1,399 ± 0,031	1,365	2,430
C ₍₂₎ – C ₍₆₎	1,415 ± 0,029	1,379	2,544
C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎	1,400 ± 0,032	1,365	2,500
C ₍₃₎ – C ₍₄₎	1,432 ± 0,029	1,410	1,536
C ₍₃₎ – H ₍₂₉₎	1,102 ± 0,029	0,951	13,702
C ₍₄₎ – C ₍₅₎	1,425 ± 0,030	1,400	1,754
C ₍₄₎ – C ₍₇₎	1,473 ± 0,030	1,457	1,086
C ₍₅₎ – C ₍₆₎	1,409 ± 0,028	1,387	1,561
C ₍₅₎ – H ₍₃₀₎	1,102 ± 0,033	0,986	10,526
C ₍₆₎ – H ₍₃₁₎	1,106 ± 0,034	0,946	14,467
C ₍₇₎ – C ₍₈₎	1,372 ± 0,024	1,349	1,676
C ₍₇₎ – H ₍₃₂₎	1,107 ± 0,030	–	–
C ₍₈₎ – C ₍₉₎	1,477 ± 0,032	1,450	1,828
C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	1,104 ± 0,028	0,990	10,326
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎	1,433 ± 0,034	1,402	2,163
C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	1,328 ± 0,039	1,313	1,130
C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	1,431 ± 0,034	1,392	2,725

Átomos	Comprimento de Ligação (Å)		Diferença (%)
	DMCP ^a	Experimental ^b	
C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	1,100 ± 0,027	0,902	18,000
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎	1,476 ± 0,033	1,457	1,287
C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	1,332 ± 0,041	1,315	1,276
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	1,372 ± 0,025	1,345	1,968
C ₍₁₂₎ – H ₍₃₅₎	1,104 ± 0,031	0,969	12,228
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎	1,473 ± 0,031	1,470	0,204
C ₍₁₃₎ – H ₍₃₆₎	1,107 ± 0,029	0,973	12,105
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎	1,431 ± 0,029	1,398	2,306
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	1,426 ± 0,029	1,394	2,244
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎	1,411 ± 0,029	1,392	1,347
C ₍₁₅₎ – H ₍₃₇₎	1,102 ± 0,030	0,956	13,249
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎	1,432 ± 0,029	1,404	1,955
C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	1,400 ± 0,030	1,363	2,643
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎	1,416 ± 0,028	1,375	2,895
C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	1,401 ± 0,027	1,372	2,070
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎	1,409 ± 0,027	1,402	0,497
C ₍₁₈₎ – H ₍₃₈₎	1,105 ± 0,026	0,951	13,937
C ₍₁₉₎ – H ₍₃₉₎	1,102 ± 0,032	1,001	9,165
C ₍₂₀₎ – O ₍₂₇₎	1,467 ± 0,036	1,431	2,454
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₁₎	1,109 ± 0,036	1,216	9,648
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	1,112 ± 0,033	1,022	8,094
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	1,114 ± 0,035	0,976	12,388
C ₍₂₁₎ – O ₍₂₆₎	1,464 ± 0,031	1,440	1,639
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₄₎	1,108 ± 0,024	0,971	12,365
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	1,111 ± 0,029	1,039	6,481
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	1,114 ± 0,032	0,968	13,106
O ₍₂₂₎ ⋯ H ₍₄₇₎	1,293 ± 0,212	1,280 ^c	1,005
O ₍₂₃₎ – H ₍₄₇₎	1,268 ± 0,209	1,260 ^c	0,631
O ₍₂₃₎ ⋯ O ₍₂₂₎	2,499 ± 0,071	2,455 ^c	1,761
O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	0,976 ± 0,015	0,824	15,574
O ₍₂₅₎ – H ₍₄₀₎	0,975 ± 0,009	0,734	24,718

^a PBE/PW, ^b (TONNESEN & KARLSEN, 1982), ^c (PARIMITA et al., 2007).

4.3.2 Ângulo de Ligação

A Tabela 3 mostra os ângulos de ligação para o sistema I. Analisando esta Tabela, nota-se uma excelente concordância entre os valores obtidos pela simulação de DMCP e cálculos utilizando DFT, com erro absoluto médio percentual de 0,698 %. As maiores variações angulares foram observadas para ângulos dos grupos metoxila da molécula, como $O_{(27)}-C_{(20)}-H_{(44)}$, $O_{(26)}-C_{(21)}-H_{(46)}$, $O_{(27)}-C_{(20)}-H_{(43)}$ e para um grupo hidroxila $C_{(2)}-O_{(25)}-H_{(41)}$, com diferenças percentuais respectivamente iguais a 4,015 %, 3,646 %, 2,938 % e 2,914 %. Para os ângulos, assim como para os comprimentos de ligação (Tabela 1), as maiores diferenças também envolvem átomos muito eletronegativos, fortalecendo a hipótese de que um dos funcionais utilizados não reproduz muito bem interações que envolvem estes átomos.

Tabela 3. Valores dos ângulos de ligação obtidos pelo método de DMCP (valores médios), HF e DFT, para a forma cetônica da curcumina. A diferença percentual é relativa apenas a comparação entre os resultados de DMCP e DFT.

Átomos	Ângulo de Ligação (°)			Diferença (%)
	DMCP ^a	HF ^b	DFT ^c	
$C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(6)}$	119,5 ± 2,836	119,6	119,6	0,084
$C_{(1)}-C_{(2)}-O_{(25)}$	119,9 ± 3,330	117,5	117,3	2,168
$C_{(1)}-C_{(3)}-C_{(4)}$	120,5 ± 2,740	121,7	121,8	1,079
$C_{(1)}-C_{(3)}-H_{(29)}$	120,0 ± 4,512	119,7	119,8	0,167
$C_{(1)}-O_{(26)}-C_{(21)}$	116,6 ± 4,315	119,9	118,4	1,544
$C_{(2)}-C_{(6)}-H_{(31)}$	118,5 ± 4,578	119,2	119,0	0,422
$C_{(2)}-O_{(25)}-H_{(41)}$	106,4 ± 4,723	111,1	109,5	2,914
$C_{(2)}-C_{(1)}-C_{(3)}$	119,8 ± 2,877	118,9	118,9	0,751
$C_{(2)}-C_{(1)}-O_{(26)}$	114,7 ± 4,083	116,0	115,8	0,959
$C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(7)}$	118,2 ± 3,310	118,0	118,3	0,085
$C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}$	118,3 ± 2,735	118,5	118,3	0,000
$C_{(3)}-C_{(1)}-O_{(26)}$	125,0 ± 3,977	125,1	125,3	0,240
$C_{(4)}-C_{(7)}-C_{(8)}$	127,4 ± 3,635	127,7	128,2	0,628
$C_{(4)}-C_{(5)}-H_{(30)}$	119,7 ± 4,238	120,9	120,6	0,752
$C_{(4)}-C_{(5)}-C_{(6)}$	120,8 ± 2,749	120,1	120,3	0,414
$C_{(4)}-C_{(3)}-H_{(29)}$	118,9 ± 4,402	118,6	118,4	0,421
$C_{(5)}-C_{(4)}-C_{(7)}$	123,1 ± 3,242	123,4	123,4	0,244
$C_{(5)}-C_{(6)}-H_{(31)}$	121,0 ± 4,504	119,7	119,9	0,909
$C_{(5)}-C_{(6)}-C_{(2)}$	120,0 ± 2,638	121,1	121,1	0,917
$C_{(6)}-C_{(5)}-H_{(30)}$	118,9 ± 4,252	118,9	119,1	0,168
$C_{(6)}-C_{(2)}-O_{(25)}$	120,1 ± 3,544	122,9	123,1	2,498
$C_{(7)}-C_{(8)}-C_{(9)}$	120,6 ± 3,824	120,6	121,0	0,332

Átomos	Ângulo de Ligação (°)			Diferença (%)
	DMCP ^a	HF ^b	DFT ^c	
C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	121,8 ± 4,388	122,5	122,1	0,246
C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎	115,3 ± 3,628	116,1	115,7	0,347
C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	123,5 ± 3,367	123,3	123,6	0,081
C ₍₈₎ – C ₍₇₎ – H ₍₃₂₎	116,0 ± 4,264	116,5	115,9	0,086
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	112,5 ± 5,519	111,5	110,9	1,422
C ₍₉₎ – C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	117,0 ± 4,266	117,0	116,9	0,085
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	107,5 ± 4,657	110,0	107,5	0,000
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₅₎	109,6 ± 4,803	107,6	110,5	0,821
C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎	115,7 ± 3,722	116,1	115,7	0,000
C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	120,4 ± 3,542	120,6	120,6	0,166
C ₍₁₀₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	120,8 ± 3,537	120,6	120,7	0,083
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	120,5 ± 3,782	120,6	121,0	0,415
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – H ₍₃₆₎	117,0 ± 4,191	117,0	116,9	0,085
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	109,3 ± 4,750	110,0	110,1	0,732
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₅₎	107,6 ± 4,616	107,6	107,5	0,093
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎	127,3 ± 3,743	127,7	128,1	0,628
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – H ₍₃₇₎	116,1 ± 4,119	116,5	115,9	0,172
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	123,5 ± 3,439	123,3	123,7	0,162
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎	118,3 ± 3,394	118,0	118,3	0,000
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	123,0 ± 3,368	118,5	123,4	0,325
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₂₎ – H ₍₃₆₎	121,9 ± 4,281	122,5	122,1	0,164
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎	121,5 ± 2,748	121,7	121,8	0,247
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎ – H ₍₃₈₎	118,6 ± 4,097	118,6	118,4	0,169
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎	120,1 ± 2,732	120,1	120,3	0,167
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎ – H ₍₄₀₎	120,1 ± 4,364	120,9	120,5	0,333
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎	118,8 ± 2,765	118,9	118,9	0,084
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	124,0 ± 4,264	125,1	125,3	1,048
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	118,2 ± 2,802	118,5	118,3	0,085
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎	119,5 ± 2,852	119,6	119,6	0,084
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	117,6 ± 3,288	117,5	117,3	0,255
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₅₎ – H ₍₃₈₎	119,4 ± 4,150	119,7	119,8	0,335
C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎	116,8 ± 4,172	119,9	118,4	1,370
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎	120,8 ± 2,707	121,1	121,1	0,248
C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	107,6 ± 4,490	111,1	109,4	1,673
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	116,8 ± 4,187	116,0	115,8	0,856
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎ – H ₍₃₉₎	118,7 ± 4,432	119,2	119,0	0,253
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	122,6 ± 3,251	122,9	123,1	0,408
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎ – H ₍₄₀₎	119,2 ± 4,365	118,9	119,1	0,084

Átomos	Ângulo de Ligação (°)			Diferença (%)
	DMCP ^a	HF ^b	DFT ^c	
C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎ – H ₍₃₉₎	120,0 ± 4,336	119,2	119,9	0,083
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	108,3 ± 5,372	111,4	111,4	2,862
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	109,7 ± 5,112	106,0	105,7	3,646
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	108,3 ± 5,146	111,4	111,4	2,862
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	110,6 ± 4,883	111,4	111,4	0,723
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	108,9 ± 5,521	106,0	105,7	2,938
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	107,1 ± 5,246	111,4	111,4	4,015
H ₍₄₂₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	109,9 ± 4,334	109,2	109,4	0,455
H ₍₄₂₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	109,9 ± 5,282	109,2	109,5	0,364
H ₍₄₃₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	109,8 ± 5,196	109,2	109,4	0,364
H ₍₄₅₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	109,9 ± 4,720	109,2	109,4	0,455
H ₍₄₅₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	109,9 ± 4,968	109,6	109,5	0,364
H ₍₄₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	110,0 ± 5,139	119,6	109,4	0,545
H ₍₃₅₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	109,8 ± 5,108	117,5	110,3	0,455

^a PBE/PW, ^b HF/6-31++G(d,p), ^c B3LYP/6-311++G(d,p).

A Tabela 4 exibe os valores médios dos ângulos relativos ao sistema II. Na comparação com valores experimentais, observou-se uma boa concordância com erro absoluto médio percentual de 1,986 %, considerando todos os ângulos; e de 1,524 % se considerarmos somente os ângulos formados por átomos não hidrogenóides. As maiores diferenças foram observadas para ângulos de ligação nos quais o átomo de hidrogênio está envolvido, como, por exemplo, os ângulos C₍₁₄₎–C₍₁₃₎–H₍₃₆₎, H₍₄₁₎–C₍₂₀₎–H₍₄₃₎, O₍₂₆₎–C₍₂₁₎–H₍₄₅₎, O₍₂₆₎–C₍₂₁₎–H₍₄₄₎ e C₍₂₎–O₍₂₅₎–H₍₄₀₎, concordando com os resultados do comprimento de ligação (Tabela 2). As diferenças nos valores dos ângulos obtidas na comparação entre a DMCP e o método de difração de raios-X são justificadas com o mesmo argumento usado no comprimento de ligação.

Tabela 4. Comparação entre os valores médios dos ângulos de ligação calculado pelo método de DMCP com dados experimentais, para a forma enólica da curcumina.

Átomos	Ângulo de Ligação (°)		Diferença (%)
	DMCP ^a	Experimental ^b	
C ₍₁₎ – C ₍₂₎ – C ₍₆₎	119,4 ± 2,506	120,0	0,503
C ₍₁₎ – C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎	117,4 ± 3,159	120,9	2,981
C ₍₁₎ – C ₍₃₎ – C ₍₄₎	121,5 ± 2,656	120,2	1,070
C ₍₁₎ – C ₍₃₎ – H ₍₂₉₎	119,6 ± 4,348	119,9	0,251
C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎	116,7 ± 3,572	116,7	0,000
C ₍₂₎ – C ₍₆₎ – H ₍₃₁₎	118,7 ± 4,261	117,1	1,348
C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎ – H ₍₄₀₎	107,7 ± 4,922	112,7	4,643

Átomos	Ângulo de Ligação (°)		Diferença (%)
	DMCP ^a	Experimental ^b	
C ₍₂₎ – C ₍₁₎ – C ₍₃₎	118,9 ± 2,472	120,0	0,925
C ₍₂₎ – C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎	115,7 ± 3,339	113,7	1,729
C ₍₃₎ – C ₍₄₎ – C ₍₇₎	118,3 ± 3,280	122,7	3,719
C ₍₃₎ – C ₍₄₎ – C ₍₅₎	118,3 ± 3,280	118,9	0,507
C ₍₃₎ – C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎	125,0 ± 3,241	126,3	1,040
C ₍₄₎ – C ₍₇₎ – C ₍₈₎	126,8 ± 3,789	128,3	1,183
C ₍₄₎ – C ₍₅₎ – H ₍₃₀₎	120,1 ± 4,340	116,9	2,664
C ₍₄₎ – C ₍₅₎ – C ₍₆₎	120,3 ± 2,500	120,9	0,499
C ₍₄₎ – C ₍₃₎ – H ₍₂₉₎	118,3 ± 4,277	119,8	1,268
C ₍₅₎ – C ₍₄₎ – C ₍₇₎	123,2 ± 3,273	118,4	3,896
C ₍₅₎ – C ₍₆₎ – H ₍₃₁₎	119,9 ± 4,301	123,0	2,585
C ₍₅₎ – C ₍₆₎ – C ₍₂₎	120,8 ± 2,651	119,9	0,745
C ₍₆₎ – C ₍₅₎ – H ₍₃₀₎	119,0 ± 4,339	122,1	2,605
C ₍₆₎ – C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎	122,8 ± 3,059	119,0	3,094
C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎	122,6 ± 3,933	121,5	0,897
C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	121,2 ± 4,469	121,1	0,083
C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎	119,8 ± 3,724	121,7	1,586
C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	119,7 ± 3,457	118,4	1,086
C ₍₈₎ – C ₍₇₎ – H ₍₃₂₎	116,5 ± 4,428	–	–
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	119,8 ± 2,629	120,6	0,668
C ₍₉₎ – C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	115,7 ± 4,368	117,5	1,556
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	119,8 ± 4,341	118,1	0,584
C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎ ··· H ₍₄₇₎	101,0 ± 3,704	–	–
C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎	120,0 ± 3,594	124,8	4,000
C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	120,2 ± 2,678	120,3	0,083
C ₍₁₀₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	120,3 ± 2,686	119,9	0,333
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	122,6 ± 3,919	124,1	1,223
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – H ₍₃₅₎	115,6 ± 4,440	111,8	3,287
C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎ – H ₍₄₇₎	114,9 ± 3,776	–	–
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	119,7 ± 4,418	121,2	1,253
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎	126,8 ± 3,809	124,3	1,972
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – H ₍₃₆₎	116,6 ± 4,309	119,1	2,144
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	119,4 ± 3,415	114,8	3,853
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎	118,4 ± 3,191	120,8	2,027
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	123,2 ± 3,315	120,0	2,597
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₂₎ – H ₍₃₅₎	121,2 ± 4,469	124,0	2,310
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₃₎ – H ₍₃₆₎	133,2 ± 4,262	116,5	12,538
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎	121,6 ± 2,690	120,5	0,905

Átomos	Ângulo de Ligação (°)		Diferença (%)
	DMCP ^a	Experimental ^b	
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎ – H ₍₃₇₎	118,6 ± 4,224	123,4	4,047
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎	120,3 ± 2,648	120,5	0,166
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎ – H ₍₃₉₎	120,1 ± 4,151	120,5	0,333
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎	118,9 ± 2,561	119,6	0,589
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	123,8 ± 4,207	125,3	1,212
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	118,0 ± 2,486	119,2	1,017
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎	119,4 ± 2,425	120,4	0,838
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	117,6 ± 3,282	121,2	3,061
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₅₎ – H ₍₃₇₎	119,2 ± 4,269	116,1	2,601
C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎	116,6 ± 3,689	117,5	0,772
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎	120,8 ± 2,636	119,9	0,745
C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	107,6 ± 4,643	111,2	3,346
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	116,9 ± 4,327	115,2	1,454
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎ – H ₍₃₈₎	118,7 ± 4,010	121,3	2,190
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	122,7 ± 3,163	118,5	3,423
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎ – H ₍₃₉₎	118,9 ± 4,084	119,0	0,084
C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎ – H ₍₃₈₎	119,9 ± 3,907	118,9	0,834
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₄₎	107,0 ± 4,806	112,3	4,953
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	108,9 ± 5,182	103,2	5,234
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	110,9 ± 4,068	110,0	0,812
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₁₎	106,6 ± 4,482	105,8	0,750
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	109,3 ± 4,868	108,4	0,823
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	110,8 ± 4,266	109,5	1,173
H ₍₄₁₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	109,8 ± 4,588	105,9	3,552
H ₍₄₁₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	109,9 ± 4,866	118,5	7,825
H ₍₄₂₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	109,9 ± 4,172	108,1	1,638
H ₍₄₄₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	109,8 ± 4,549	107,9	1,730
H ₍₄₄₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	109,8 ± 4,876	110,2	0,364
H ₍₄₅₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	109,9 ± 4,894	112,7	2,548
O ₍₂₃₎ – H ₍₄₇₎ ···O ₍₂₂₎	155,1 ± 5,747	151,0 ^c	2,643

^a PBE/PW, ^b (TONNESEN & KARLSEN, 1982), ^c (PARIMITA et al., 2007).

4.3.3 Ângulos Diedrais

Os valores médios de alguns ângulos diedrais calculados para as duas formas da curcumina estão apresentados nas Tabelas 5 e 6. As maiores variações ao longo da dinâmica, para a forma cetônica, foram observadas para os diedros D16, D12, D15, D21 e D20. Para a curcumina enólica, as maiores variações foram observadas praticamente para os mesmos diedros: D16, D12, D15, D5, D21 e D20.

Tabela 5. Valores médios dos ângulos diedrais da forma cetônica da curcumina obtidos pelo método DMCP.

Diedro	Átomos	Ângulos Diedrais (°)
D1	C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	14,078 ± 90,093
D2	C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	1,936 ± 148,390
D3	C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	-22,723 ± 55,052
D4	C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	-44,925 ± 170,816
D5	C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎	11,051 ± 166,954
D6	C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎	-20,368 ± 166,714
D7	C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎	10,774 ± 70,243
D8	C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	20,088 ± 109,840
D9	C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	-31,325 ± 126,445
D10	C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	4,674 ± 68,910
D11	C ₍₁₈₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	0,257 ± 13,905
D12	C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	-2,916 ± 173,713
D13	C ₍₂₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₁₎ – C ₍₃₎	9,593 ± 18,403
D14	C ₍₃₎ – C ₍₄₎ – C ₍₇₎ – C ₍₈₎	-10,406 ± 166,457
D15	C ₍₄₎ – C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎	9,338 ± 173,154
D16	C ₍₅₎ – C ₍₆₎ – C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎	-6,593 ± 174,733
D17	C ₍₆₎ – C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎ – H ₍₄₁₎	0,810 ± 14,712
D18	C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎	-30,492 ± 169,925
D19	C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	2,955 ± 12,353
D20	C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	-58,214 ± 172,637
D21	C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎	-57,199 ± 172,964
D22	C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	81,339 ± 8,475
D23	O ₍₂₂₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	64,655 ± 8,461
D24	O ₍₂₃₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	4,892 ± 11,676

Tabela 6. Valores médios dos ângulos diedrais da forma enólica da curcumina obtidos pelo método DMCP.

Diedro	Átomos	Ângulos Diedrais (°)
D1	C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₄₎	-22,714 ± 138,899
D2	C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	39,990 ± 103,726
D3	C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	-18,805 ± 61,339
D4	C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	0,628 ± 171,169
D5	C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎	-3,567 ± 173,779
D6	C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎	-4,480 ± 167,238
D7	C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎	-18,706 ± 53,715
D8	C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₁₎	-14,273 ± 145,454
D9	C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	50,375 ± 86,679
D10	C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	-29,059 ± 59,860
D11	C ₍₁₈₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	-0,0684 ± 15,070
D12	C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	6,625 ± 174,259
D13	C ₍₂₁₎ – O ₍₂₆₎ – C ₍₁₎ – C ₍₃₎	4,201 ± 27,539
D14	C ₍₃₎ – C ₍₄₎ – C ₍₇₎ – C ₍₈₎	3,076 ± 167,412
D15	C ₍₄₎ – C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎	-1,215 ± 173,907
D16	C ₍₅₎ – C ₍₆₎ – C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎	1,389 ± 174,405
D17	C ₍₆₎ – C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎ – H ₍₄₀₎	0,153 ± 16,902
D18	C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎	-3,697 ± 170,709
D19	C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	0,232 ± 11,775
D20	C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	-3,274 ± 173,629
D21	C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎	0,135 ± 173,734
D22	C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	0,0808 ± 7,771
D23	O ₍₂₂₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	0,0236 ± 7,867
D24	O ₍₂₃₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	0,0429 ± 11,428

4.4 Comparação entre os Parâmetros Geométricos dos Isômeros

Nesta seção, vamos avaliar os resultados obtidos quando comparamos os seguintes parâmetros geométricos entre os isômeros: comprimento de ligação e ângulos de ligação. Avaliando a Tabela 7, onde são apresentados os dados da comparação entre os comprimentos de ligação, observa-se que a diferença é pequena, com erro absoluto médio percentual de 0,823 %. Em alguns casos, como para as ligações C₍₂₎–C₍₆₎, C₍₃₎–C₍₄₎, C₍₃₎–H₍₂₉₎, C₍₅₎–H₍₃₀₎, C₍₈₎–H₍₃₃₎, C₍₁₃₎–H₍₃₇₎, C₍₁₅₎–C₍₁₆₎, C₍₁₅₎–H₍₃₈₎, C₍₁₈₎–C₍₁₉₎, C₍₁₉₎–H₍₄₀₎ e C₍₂₀₎–O₍₂₇₎ não existe diferença. De modo geral, as menores diferenças ocorreram para as ligações entre os átomos de carbono dos anéis aromáticos e átomos de hidrogênios ligados a carbonos dos anéis. Já as diferenças mais significativas ocorreram para as ligações entre os átomos que compõem a estrutura β-dicetona

da curcumina (Figura 4, capítulo 1), como $C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}$, $C_{(11)}-O_{(23)}$ e $C_{(9)}-O_{(22)}$. Isto porque algumas ligações são simples na forma cetônica e dupla na forma enólica, ou ainda o processo inverso, ligações duplas em um isômero, são ligações simples no outro. Observa-se que a ligação $C_{(10)}-C_{(11)}$ diminuiu e a ligação $C_{(11)}-O_{(23)}$ aumentou na comparação entre os isômeros. Isto porque ligações duplas possuem menor distância interatômica do que ligações simples.

Tabela 7. Comparação entre os valores médios das distâncias entre os átomos da forma cetônica (sistema I) e forma enólica (sistema II) da curcumina obtidos pelo método DMCP.

Sistema I		Sistema II		Diferença (%)
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	
$C_{(1)} - C_{(2)}$	1,430	$C_{(1)} - C_{(2)}$	1,432	0,140
$C_{(1)} - C_{(3)}$	1,407	$C_{(1)} - C_{(3)}$	1,411	0,284
$C_{(1)} - O_{(26)}$	1,411	$C_{(1)} - O_{(26)}$	1,399	0,850
$C_{(2)} - C_{(6)}$	1,415	$C_{(2)} - C_{(6)}$	1,415	0,000
$C_{(2)} - O_{(25)}$	1,395	$C_{(2)} - O_{(25)}$	1,400	0,358
$C_{(3)} - C_{(4)}$	1,432	$C_{(3)} - C_{(4)}$	1,432	0,000
$C_{(3)} - H_{(29)}$	1,102	$C_{(3)} - H_{(29)}$	1,102	0,000
$C_{(4)} - C_{(5)}$	1,428	$C_{(4)} - C_{(5)}$	1,425	0,210
$C_{(4)} - C_{(7)}$	1,470	$C_{(4)} - C_{(7)}$	1,473	0,204
$C_{(5)} - C_{(6)}$	1,408	$C_{(5)} - C_{(6)}$	1,409	0,071
$C_{(5)} - H_{(30)}$	1,102	$C_{(5)} - H_{(30)}$	1,102	0,000
$C_{(6)} - H_{(31)}$	1,103	$C_{(6)} - H_{(31)}$	1,106	0,272
$C_{(7)} - C_{(8)}$	1,371	$C_{(7)} - C_{(8)}$	1,372	0,073
$C_{(7)} - H_{(32)}$	1,109	$C_{(7)} - H_{(32)}$	1,107	0,180
$C_{(8)} - C_{(9)}$	1,495	$C_{(8)} - C_{(9)}$	1,477	1,204
$C_{(8)} - H_{(33)}$	1,104	$C_{(8)} - H_{(33)}$	1,104	0,000
$C_{(9)} - C_{(10)}$	1,553	$C_{(9)} - C_{(10)}$	1,433	7,727
$C_{(9)} - O_{(22)}$	1,246	$C_{(9)} - O_{(22)}$	1,328	6,581
$C_{(10)} - C_{(11)}$	1,553	$C_{(10)} - C_{(11)}$	1,431	7,856
$C_{(10)} - H_{(34)}$	1,112	$C_{(10)} - H_{(34)}$	1,100	1,079
$C_{(11)} - C_{(12)}$	1,495	$C_{(11)} - C_{(12)}$	1,476	1,271
$C_{(11)} - O_{(23)}$	1,245	$C_{(11)} - O_{(23)}$	1,332	6,988
$C_{(12)} - C_{(13)}$	1,371	$C_{(12)} - C_{(13)}$	1,372	0,073
$C_{(12)} - H_{(36)}$	1,103	$C_{(12)} - H_{(35)}$	1,104	0,091
$C_{(13)} - C_{(14)}$	1,471	$C_{(13)} - C_{(14)}$	1,473	0,136
$C_{(13)} - H_{(37)}$	1,107	$C_{(13)} - H_{(36)}$	1,107	0,000
$C_{(14)} - C_{(15)}$	1,431	$C_{(14)} - C_{(15)}$	1,431	0,000
$C_{(14)} - C_{(19)}$	1,425	$C_{(14)} - C_{(19)}$	1,426	0,070

Sistema I		Sistema II		Diferença (%)
Átomos	Distância (Å)	Átomos	Distância (Å)	
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎	1,411	C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎	1,411	0,000
C ₍₁₅₎ – H ₍₃₈₎	1,101	C ₍₁₅₎ – H ₍₃₇₎	1,102	0,091
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎	1,432	C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎	1,432	0,000
C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	1,399	C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	1,400	0,071
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎	1,416	C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎	1,416	0,000
C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	1,401	C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	1,401	0,000
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎	1,408	C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎	1,409	0,071
C ₍₁₈₎ – H ₍₃₉₎	1,105	C ₍₁₈₎ – H ₍₃₈₎	1,105	0,000
C ₍₁₉₎ – H ₍₄₀₎	1,102	C ₍₁₉₎ – H ₍₃₉₎	1,102	0,000
C ₍₂₀₎ – O ₍₂₇₎	1,468	C ₍₂₀₎ – O ₍₂₇₎	1,467	0,068
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	1,113	C ₍₂₀₎ – H ₍₄₁₎	1,109	0,359
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	1,111	C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	1,112	0,090
C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	1,111	C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	1,114	0,270
C ₍₂₁₎ – O ₍₂₆₎	1,470	C ₍₂₁₎ – O ₍₂₆₎	1,464	0,408
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	1,110	C ₍₂₁₎ – H ₍₄₄₎	1,108	0,180
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	1,112	C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	1,111	0,090
C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	1,110	C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	1,114	0,360
O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	0,978	O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	0,976	0,204
O ₍₂₅₎ – H ₍₄₁₎	0,982	O ₍₂₅₎ – H ₍₄₀₎	0,975	0,713

Os Gráficos 13, 14 e 15 mostram a comparação entre os comprimentos de ligação que apresentaram as diferenças mais significativas. No Gráfico 13, observa-se que as distâncias C₍₁₀₎–C₍₁₁₎ e C₍₉₎–O₍₂₂₎ apresentam um valor maior para a forma cetônica, e as distâncias C₍₉₎–C₍₁₀₎ e C₍₁₁₎–O₍₂₃₎, para a forma enólica. O Gráfico 14 exibe a função distribuição, onde a altura do pico corresponde aos valores mais acessados para um determinado comprimento de ligação e a largura à meia altura, a amplitude de distribuição dos valores. A distância horizontal entre os picos de um mesmo comprimento de ligação, por exemplo, C₍₁₀₎–C₍₁₁₎ informa a diferença entre os valores mais acessados para cada isômero. Assim, quanto maior a distância entre os picos, maior a diferença entre os valores dos comprimentos de ligação. O Gráfico 15 mostra a variação temporal dos comprimentos de ligação. Este Gráfico exibe um padrão oscilatório, uma vez que os comprimentos de ligação sofrem encurtamento e alongação durante toda dinâmica.

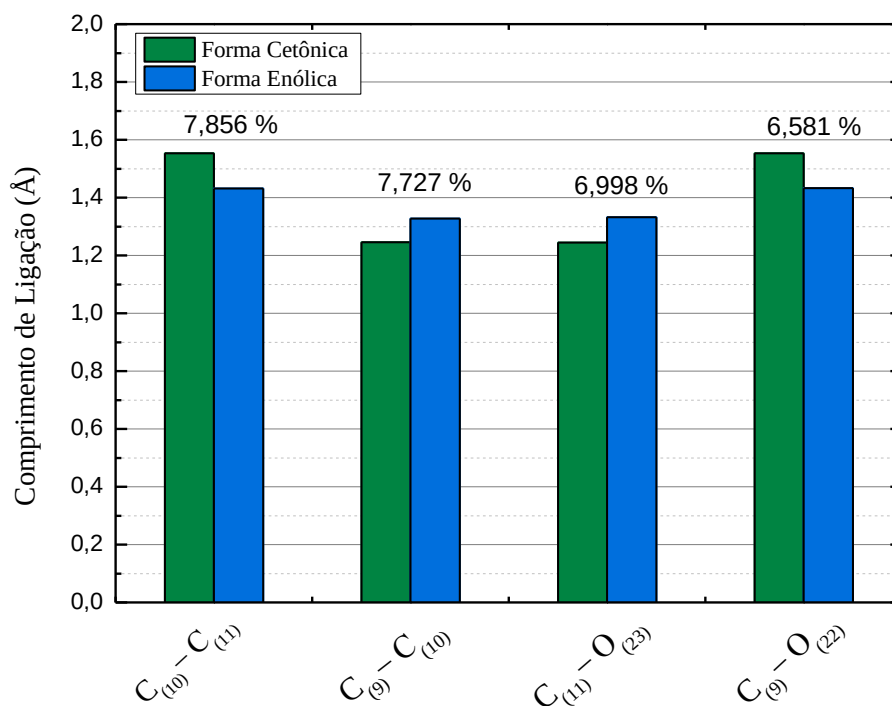


Gráfico 13. Valores médios dos comprimentos de ligação que apresentaram diferenças significativas na comparação entre a forma cetônica e a forma enólica da curcumina. O rótulo acima de cada par de barras corresponde à diferença percentual.

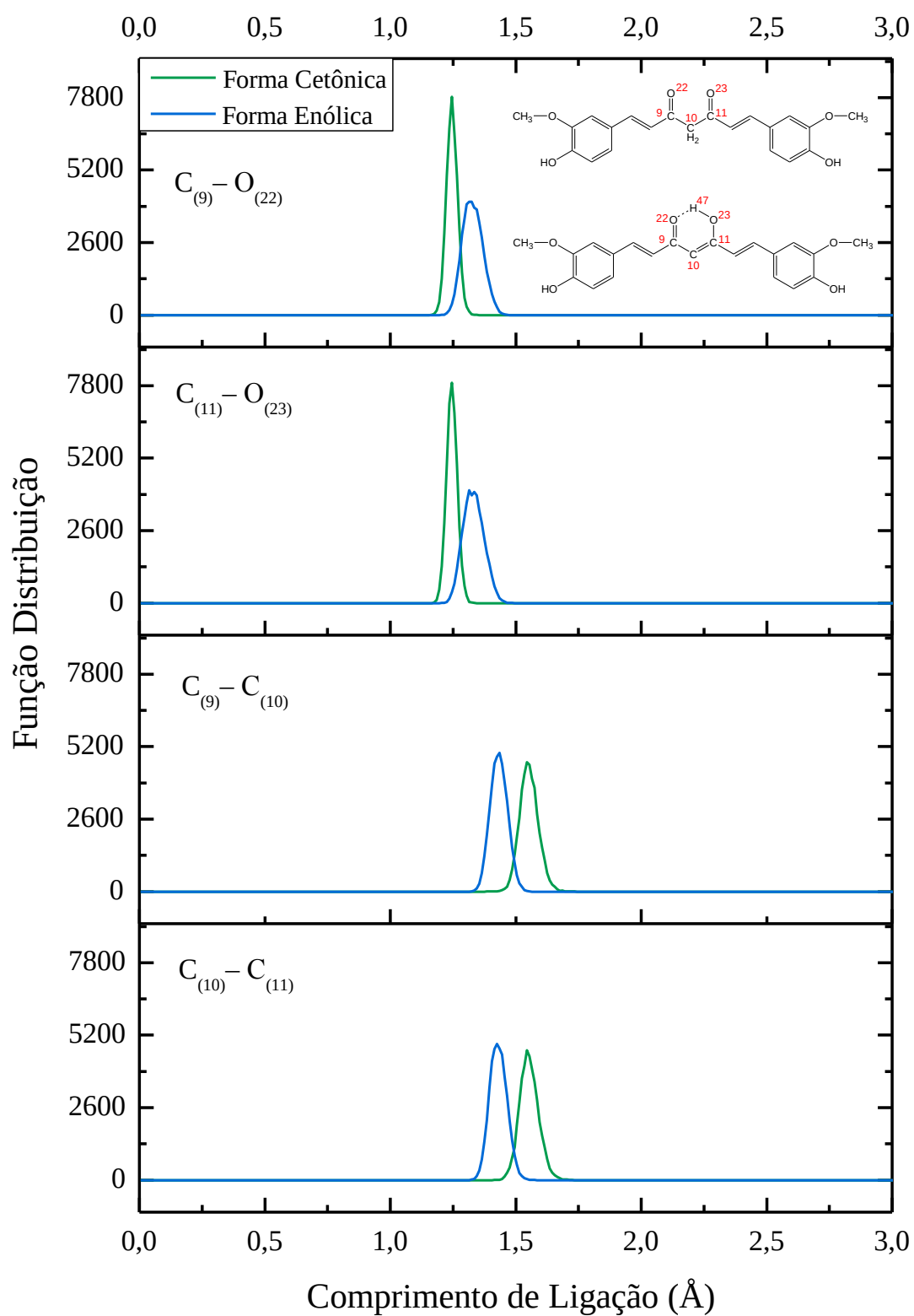


Gráfico 14. Comparação entre a distribuição do comprimento de ligação dos átomos $C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}$, $C_{(11)}-O_{(23)}$ e $C_{(9)}-O_{(22)}$.

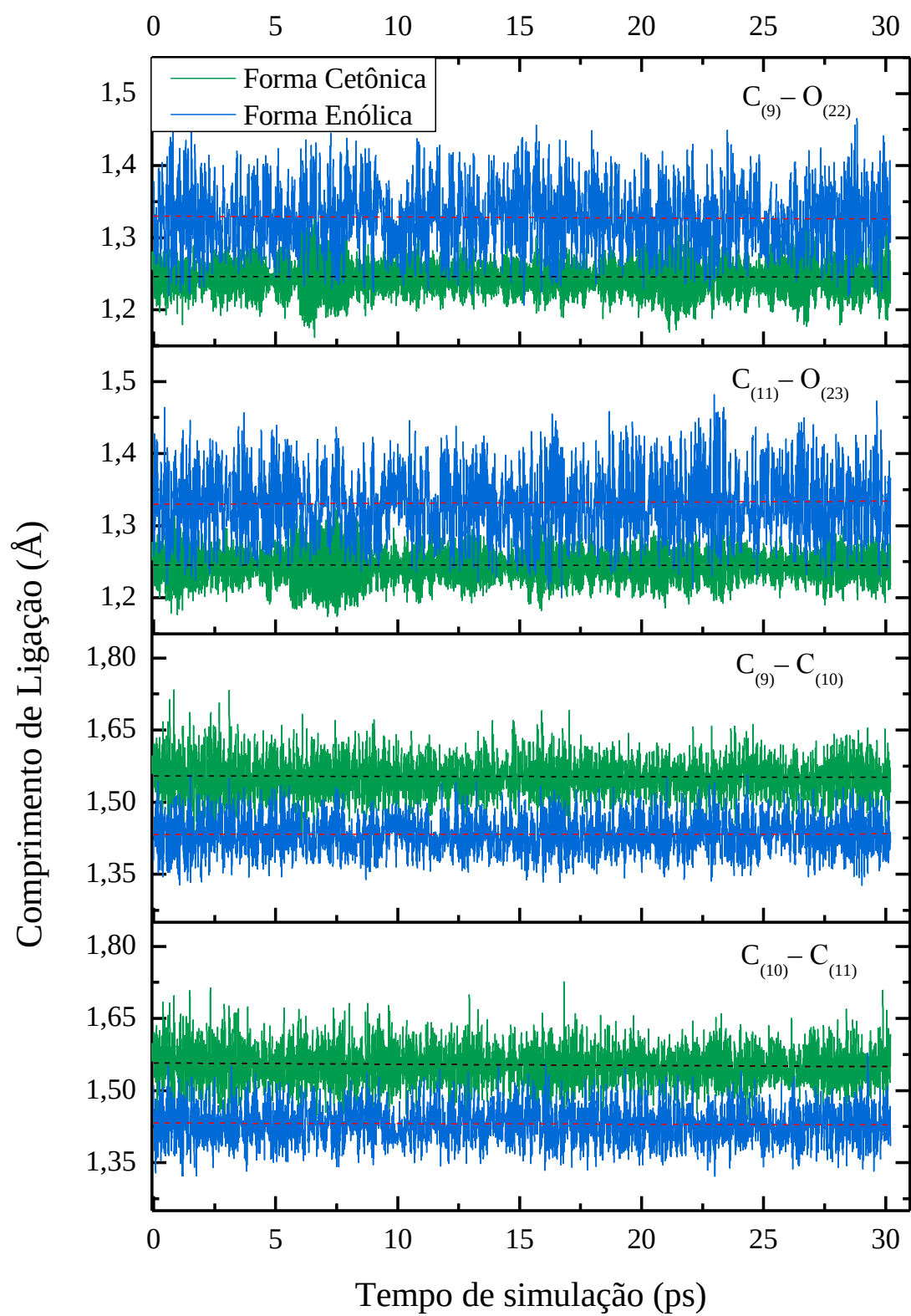


Gráfico 15. Comparação entre a variação dos comprimentos de ligação $C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}$, $C_{(11)}-O_{(23)}$ e $C_{(9)}-O_{(22)}$ dos dois isômeros. As linhas tracejadas correspondem às retas de regressão, quanto maior a distância entre estas retas (linhas preta e vermelha), maior a diferença entre os valores médios comparados.

Os valores relativos à comparação para os ângulos de ligação são apresentados na Tabela 8. Nesta comparação, o erro absoluto médio percentual obtido foi de 1,075 %. Avaliando a Tabela 8, observa-se que alguns ângulos não apresentaram diferenças, como $C_{(3)}-C_{(4)}-C_{(5)}$, $C_{(3)}-C_{(1)}-O_{(26)}$, $C_{(17)}-O_{(24)}-H_{(28)}$, $C_{(14)}-C_{(15)}-H_{(38)}$, $C_{(14)}-C_{(19)}-H_{(40)}$, $C_{(16)}-C_{(17)}-O_{(24)}$, $C_{(17)}-C_{(18)}-C_{(19)}$, $C_{(17)}-C_{(18)}-H_{(39)}$ e $H_{(42)}-C_{(20)}-H_{(44)}$; os átomos $H_{(39)}$, $H_{(40)}$, $H_{(45)}$ e $H_{(47)}$ da forma cetônica correspondem respectivamente aos átomos $H_{(38)}$, $H_{(39)}$, $H_{(44)}$, e $H_{(46)}$ da forma enólica. Já as maiores diferenças ocorreram para $C_{(9)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(11)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(8)}-C_{(9)}-C_{(10)}$ e $C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(12)}$. Em conformidade com as diferenças observadas para o comprimento de ligação, as maiores diferenças para os ângulos também ocorreram entre os átomos que compõem a estrutura β -dicetona da curcumina. Avaliando a trajetória dos isômeros durante a simulação, observa-se que variação muito acentuada dos ângulos $C_{(9)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(11)}-C_{(10)}-H_{(34)}$ e $C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$, deve-se a uma mudança na configuração espacial dos átomos que compõem a estrutura β -dicetona de isômero para o outro. Na forma cetônica, os oxigênios $O_{(22)}$ e $O_{(23)}$ estão posicionados espacialmente em lados opostos ao plano formado pela espinha dorsal da estrutura química da curcumina, já na forma enólica no mesmo plano constituindo um pseudoanel (Figura 8).

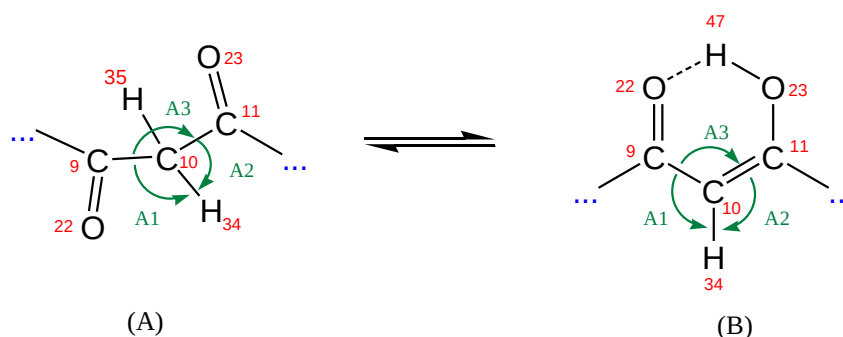


Figura 8. Parte central da estrutura química dos isômeros planos da curcumina. As siglas A1, A2 e A3 correspondem respectivamente aos ângulos $C_{(9)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(11)}-C_{(10)}-H_{(34)}$ e $C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$.

Tabela 8. Comparação entre os valores médios dos ângulos da forma cetônica e forma enólica da curcumina.

Sistema I		Sistema II		Diferença (%)
Átomos	Ângulo (°)	Átomos	Ângulo (°)	
$C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(6)}$	119,5	$C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(6)}$	119,4	0,084
$C_{(1)}-C_{(2)}-O_{(25)}$	119,9	$C_{(1)}-C_{(2)}-O_{(25)}$	117,4	2,085
$C_{(1)}-C_{(3)}-C_{(4)}$	120,5	$C_{(1)}-C_{(3)}-C_{(4)}$	121,5	0,830
$C_{(1)}-C_{(3)}-H_{(29)}$	120,0	$C_{(1)}-C_{(3)}-H_{(29)}$	119,6	0,333
$C_{(1)}-O_{(26)}-C_{(21)}$	116,6	$C_{(1)}-O_{(26)}-C_{(21)}$	116,7	0,086
$C_{(2)}-C_{(6)}-H_{(31)}$	118,5	$C_{(2)}-C_{(6)}-H_{(31)}$	118,7	0,169
$C_{(2)}-O_{(25)}-H_{(41)}$	106,4	$C_{(2)}-O_{(25)}-H_{(40)}$	107,7	1,222

Sistema I		Sistema II		Diferença (%)
Átomos	Ângulo (°)	Átomos	Ângulo (°)	
C ₍₂₎ – C ₍₁₎ – C ₍₃₎	119,8	C ₍₂₎ – C ₍₁₎ – C ₍₃₎	118,9	0,751
C ₍₂₎ – C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎	114,7	C ₍₂₎ – C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎	115,7	0,872
C ₍₃₎ – C ₍₄₎ – C ₍₇₎	118,2	C ₍₃₎ – C ₍₄₎ – C ₍₇₎	118,3	0,085
C ₍₃₎ – C ₍₄₎ – C ₍₅₎	118,3	C ₍₃₎ – C ₍₄₎ – C ₍₅₎	118,3	0,000
C ₍₃₎ – C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎	125,0	C ₍₃₎ – C ₍₁₎ – O ₍₂₆₎	125,0	0,000
C ₍₄₎ – C ₍₇₎ – C ₍₈₎	127,4	C ₍₄₎ – C ₍₇₎ – C ₍₈₎	126,8	0,471
C ₍₄₎ – C ₍₅₎ – H ₍₃₀₎	119,7	C ₍₄₎ – C ₍₅₎ – H ₍₃₀₎	120,1	0,334
C ₍₄₎ – C ₍₅₎ – C ₍₆₎	120,8	C ₍₄₎ – C ₍₅₎ – C ₍₆₎	120,3	0,414
C ₍₄₎ – C ₍₃₎ – H ₍₂₉₎	118,9	C ₍₄₎ – C ₍₃₎ – H ₍₂₉₎	118,3	0,505
C ₍₅₎ – C ₍₄₎ – C ₍₇₎	123,1	C ₍₅₎ – C ₍₄₎ – C ₍₇₎	123,2	0,081
C ₍₅₎ – C ₍₆₎ – H ₍₃₁₎	121,0	C ₍₅₎ – C ₍₆₎ – H ₍₃₁₎	119,9	0,909
C ₍₅₎ – C ₍₆₎ – C ₍₂₎	120,0	C ₍₅₎ – C ₍₆₎ – C ₍₂₎	120,8	0,667
C ₍₆₎ – C ₍₅₎ – H ₍₃₀₎	118,9	C ₍₆₎ – C ₍₅₎ – H ₍₃₀₎	119,0	0,084
C ₍₆₎ – C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎	120,1	C ₍₆₎ – C ₍₂₎ – O ₍₂₅₎	122,8	2,248
C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎	120,6	C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – C ₍₉₎	122,6	1,658
C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	121,8	C ₍₇₎ – C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	121,2	0,493
C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎	115,3	C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎	119,8	3,903
C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	123,5	C ₍₈₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	119,7	3,077
C ₍₈₎ – C ₍₇₎ – H ₍₃₂₎	116,0	C ₍₈₎ – C ₍₇₎ – H ₍₃₂₎	116,5	0,431
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	112,5	C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎	119,8	6,489
C ₍₉₎ – C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	117,0	C ₍₉₎ – C ₍₈₎ – H ₍₃₃₎	115,7	1,111
C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	107,5	C ₍₉₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	119,8	11,442
C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎	115,7	C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎	120,0	3,717
C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	120,4	C ₍₁₀₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	120,2	0,166
C ₍₁₀₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	120,8	C ₍₁₀₎ – C ₍₉₎ – O ₍₂₂₎	120,3	0,414
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	120,5	C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎	122,6	1,743
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – H ₍₃₆₎	117,0	C ₍₁₁₎ – C ₍₁₂₎ – H ₍₃₅₎	115,6	1,197
C ₍₁₁₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	109,3	C ₍₁₁₎ – C ₍₁₀₎ – H ₍₃₄₎	119,7	9,515
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎	127,3	C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎	126,8	0,393
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – H ₍₃₇₎	116,1	C ₍₁₂₎ – C ₍₁₃₎ – H ₍₃₆₎	116,6	0,431
C ₍₁₂₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	123,5	C ₍₁₂₎ – C ₍₁₁₎ – O ₍₂₃₎	119,4	3,320
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎	118,3	C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎	118,4	0,085
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	123,0	C ₍₁₃₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	123,2	0,163
C ₍₁₃₎ – C ₍₁₂₎ – H ₍₃₆₎	121,9	C ₍₁₃₎ – C ₍₁₂₎ – H ₍₃₅₎	121,2	0,574
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎	121,5	C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎	121,6	0,082
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎ – H ₍₃₈₎	118,6	C ₍₁₄₎ – C ₍₁₅₎ – H ₍₃₇₎	118,6	0,000
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎	120,1	C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎	120,3	0,167
C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎ – H ₍₄₀₎	120,1	C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎ – H ₍₃₉₎	120,1	0,000

Sistema I		Sistema II		Diferença (%)
Átomos	Ângulo (°)	Átomos	Ângulo (°)	
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎	118,8	C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎	118,9	0,084
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	124,0	C ₍₁₅₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	123,8	0,161
C ₍₁₅₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	118,2	C ₍₁₅₎ – C ₍₁₄₎ – C ₍₁₉₎	118,0	0,169
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎	119,5	C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎	119,4	0,084
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	117,6	C ₍₁₆₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	117,6	0,000
C ₍₁₆₎ – C ₍₁₅₎ – H ₍₃₈₎	119,4	C ₍₁₆₎ – C ₍₁₅₎ – H ₍₃₇₎	119,2	0,168
C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎	116,8	C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎	116,6	0,171
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎	120,8	C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎	120,8	0,000
C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	107,6	C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎ – H ₍₂₈₎	107,6	0,000
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	116,8	C ₍₁₇₎ – C ₍₁₆₎ – O ₍₂₇₎	116,9	0,086
C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎ – H ₍₃₉₎	118,7	C ₍₁₇₎ – C ₍₁₈₎ – H ₍₃₈₎	118,7	0,000
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	122,6	C ₍₁₈₎ – C ₍₁₇₎ – O ₍₂₄₎	122,7	0,082
C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎ – H ₍₄₀₎	119,2	C ₍₁₈₎ – C ₍₁₉₎ – H ₍₃₉₎	118,9	0,252
C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎ – H ₍₃₉₎	120,0	C ₍₁₉₎ – C ₍₁₈₎ – H ₍₃₈₎	119,9	0,083
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	108,3	O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₄₎	107,0	1,200
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	109,7	O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	108,9	0,729
O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	108,3	O ₍₂₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	110,9	2,401
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	110,6	O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₁₎	106,6	3,617
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	108,9	O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	109,3	0,367
O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	107,1	O ₍₂₇₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	110,8	3,455
H ₍₄₂₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	109,9	H ₍₄₁₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₂₎	109,8	0,091
H ₍₄₂₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	109,9	H ₍₄₁₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	109,9	0,000
H ₍₄₃₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₄₎	109,8	H ₍₄₂₎ – C ₍₂₀₎ – H ₍₄₃₎	109,9	0,091
H ₍₄₅₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	109,9	H ₍₄₄₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₅₎	109,8	0,091
H ₍₄₅₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	109,9	H ₍₄₄₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	109,8	0,091
H ₍₄₆₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₇₎	110,0	H ₍₄₅₎ – C ₍₂₁₎ – H ₍₄₆₎	109,9	0,091

Os Gráficos 16, 17 e 18 mostram a comparação entre os ângulos de ligação que apresentaram as diferenças mais significativas. No Gráfico 16, observa-se que todos os ângulos apresentam um maior valor para forma enólica, uma vez que a modificação espacial da parte central da estrutura química da forma cetônica para forma enólica provoca este aumento angular. O Gráfico 17 mostra a função distribuição e o Gráfico 18 a variação temporal dos ângulos de ligação.

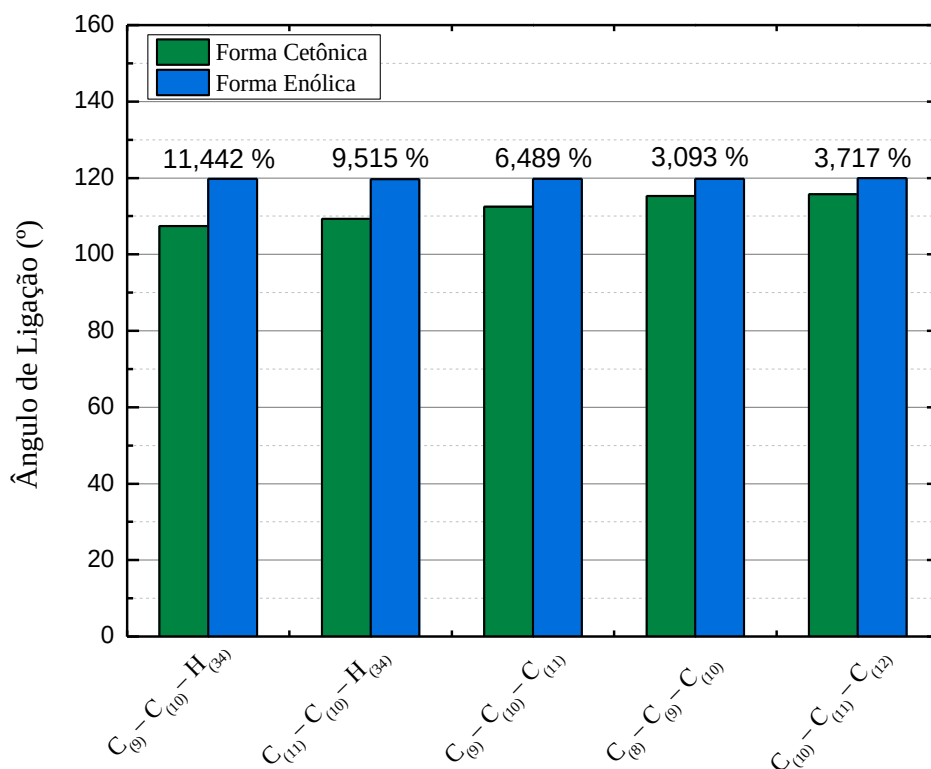


Gráfico 16. Valores médios dos ângulos de ligação que apresentaram as maiores diferenças na comparação entre a forma cetônica e a forma enólica da curcumina. O rótulo acima de cada par de barras corresponde à diferença percentual.

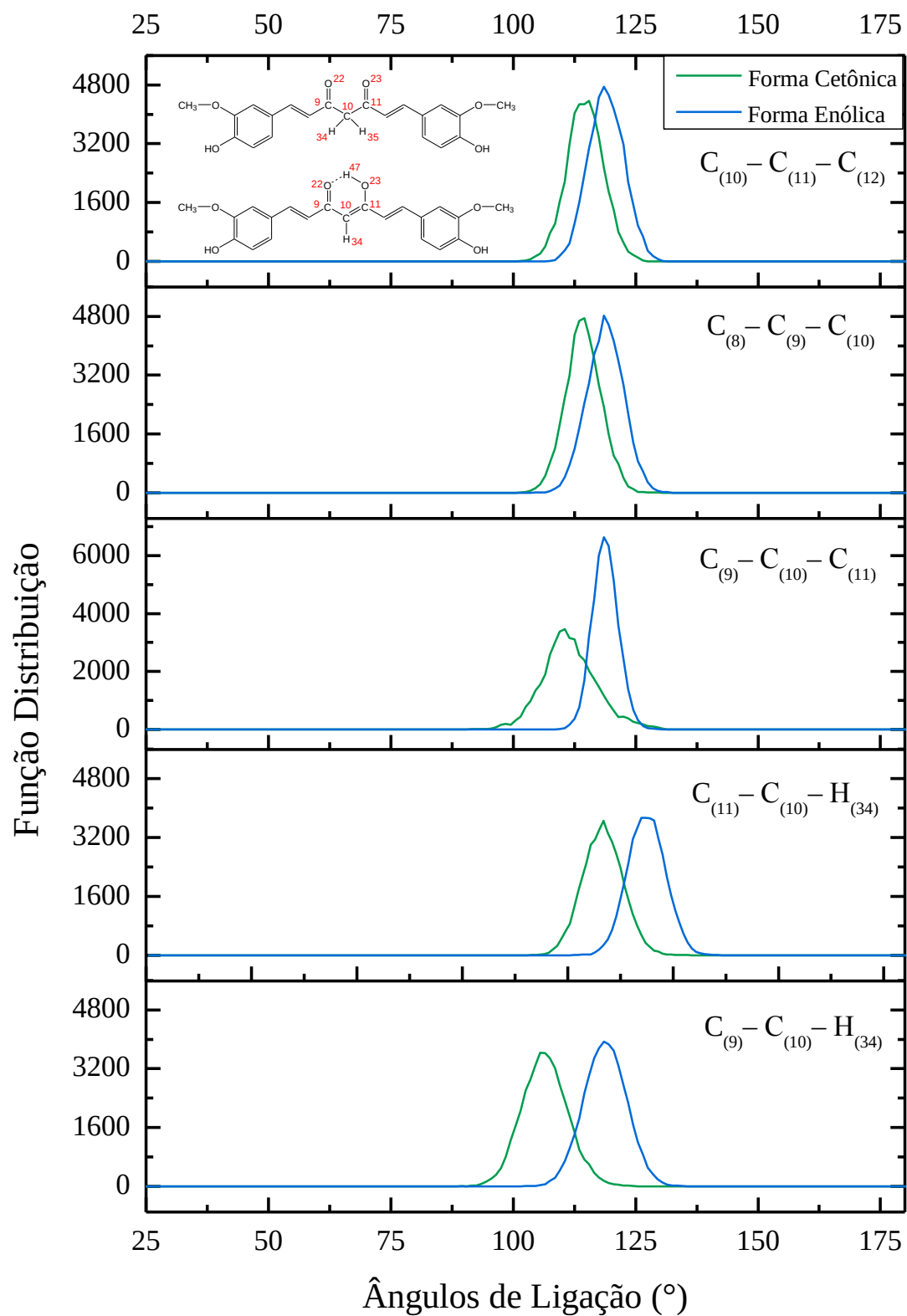


Gráfico 17. Comparação entre a função distribuição para os ângulos de ligação $C_{(9)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(11)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(8)}-C_{(9)}-C_{(10)}$ e $C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(12)}$ dos dois isômeros.

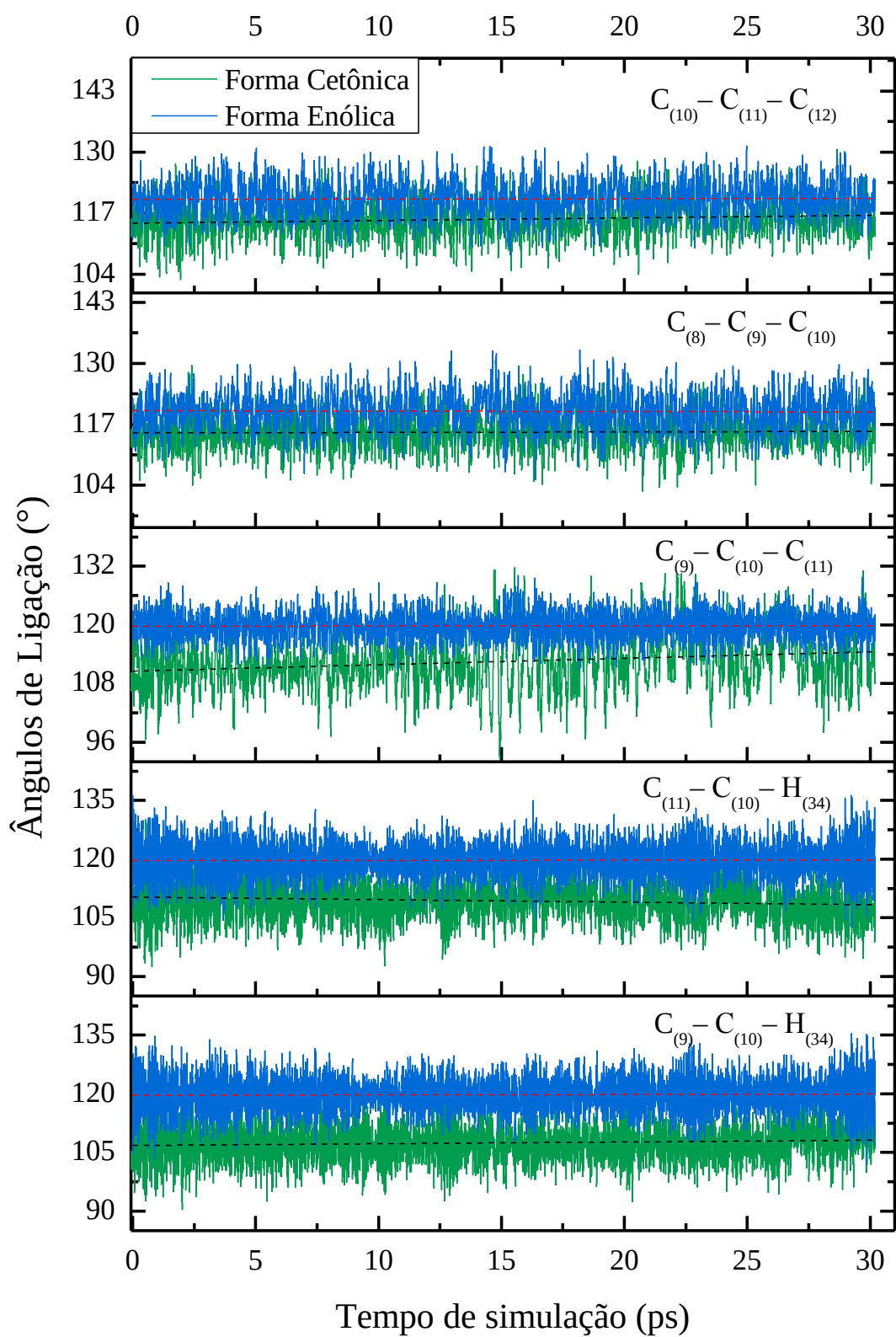


Gráfico 18. Comparação entre a variação dos ângulos de ligação $C_{(9)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(11)}-C_{(10)}-H_{(34)}$, $C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$, $C_{(8)}-C_{(9)}-C_{(10)}$ e $C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(12)}$ dos dois isômeros.

4.5 Transferência de Próton

Avaliando-se a trajetória dos átomos da forma enólica da curcumina durante a simulação DMCP, observou-se claramente a formação de uma ligação intramolecular de hidrogênio $O_{(23)}-H_{(47)}\cdots O_{(22)}/ O_{(23)}\cdots H_{(47)}-O_{(22)}$ com transferência de próton, em virtude do encurtamento e da elongação do comprimento de ligação $O_{(22)}\cdots H_{(47)}/ O_{(22)}-H_{(47)}$ e $O_{(23)}-H_{(47)}/ O_{(23)}\cdots H_{(47)}$, bem como da distância interatômica $O_{(22)}\cdots O_{(23)}$. As amplitudes de variação observadas para estas interações foram respectivamente iguais a $\pm 1,060$ Å, $\pm 1,057$ Å e $\pm 0,655$ Å, e os valores médios das distâncias iguais a 1,292 Å, 1,268 Å e 2,499 Å. Verificou-se também que outros comprimentos de ligação, mesmo que de forma indireta, também contribuem para transferência de próton, como $C_{(11)}-O_{(23)}/ C_{(11)}=O_{(23)}$, $C_{(9)}=O_{(22)}/ C_{(9)}-O_{(22)}$, $C_{(10)}=C_{(11)}/ C_{(10)}-C_{(11)}$ e $C_{(9)}-C_{(10)}/ C_{(9)}=C_{(10)}$. Isto porque ligações duplas constituídas por átomos de carbono-oxigênio e carbono-carbono se transformam em ligações simples e vice-versa, alterando com isso a distância interatômica. As amplitudes de variação observadas para estes comprimentos de ligação foram iguais a $\pm 0,281$ Å, $\pm 0,259$ Å, $\pm 0,236$ Å e $\pm 0,230$ Å e valores médios para os comprimentos iguais a 1,321 Å, 1,328 Å, 1,431 Å e 1,433 Å. A evolução temporal das distâncias de interação dos átomos diretamente envolvidos na transferência de próton são representadas nos Gráficos 19 e 20 e a função distribuição para estes átomos no Gráfico 21.

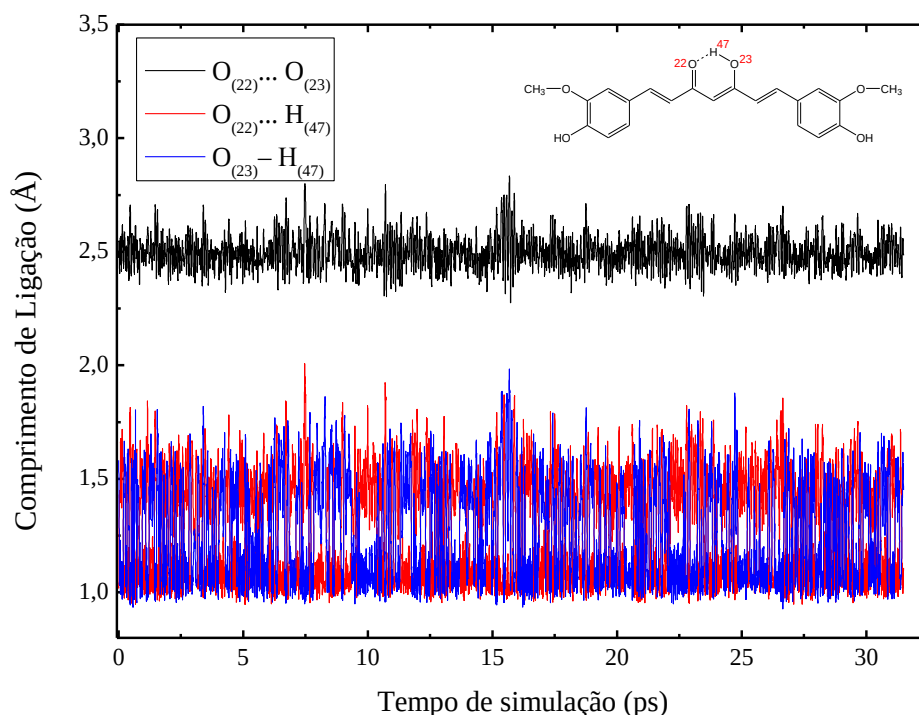


Gráfico 19. Evolução dos comprimentos de ligação envolvidas na transferência de próton na ligação intramolecular de hidrogênio $O_{(23)}-H_{(47)}\cdots O_{(22)}$.

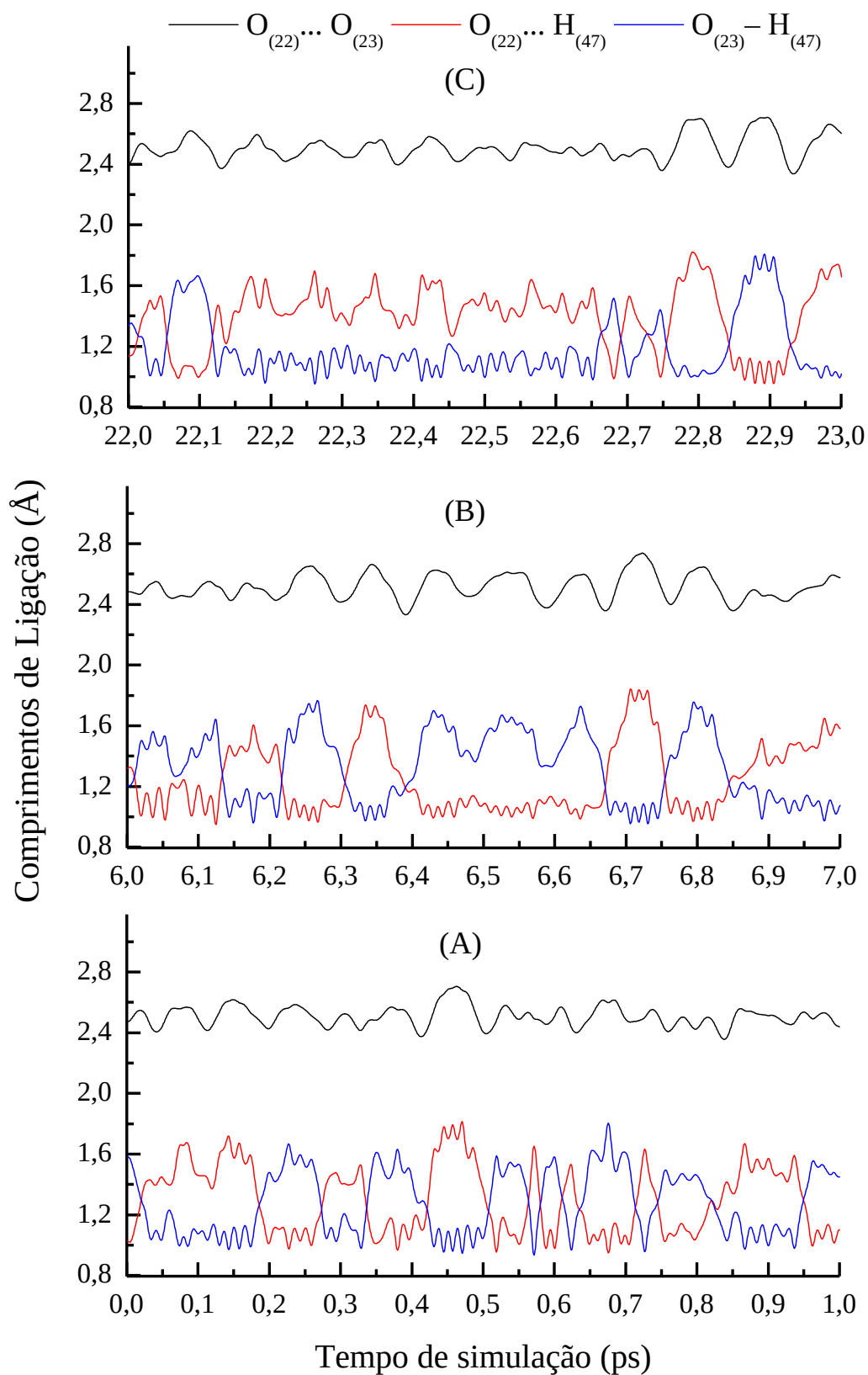


Gráfico 20. Evolução dos comprimentos de ligação envolvidos na transferência de próton para alguns intervalos de tempo da simulação. A) 0 a 1ps, B) 6 a 7 ps e C) 22 a 23 ps.

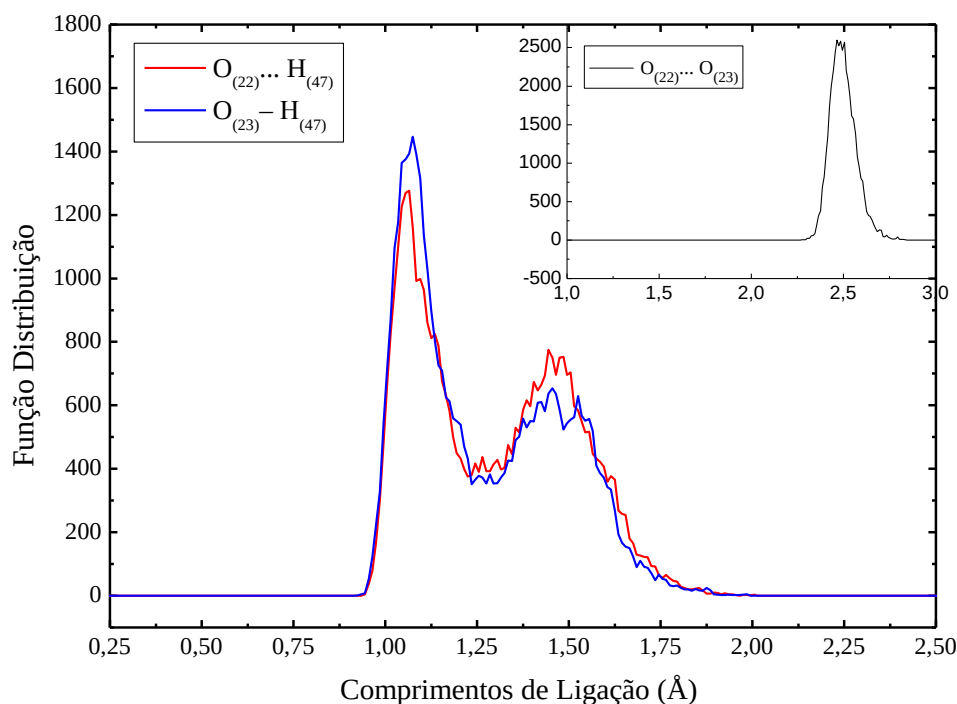


Gráfico 21. Distribuição dos comprimentos de ligação envolvidos na transferência de próton.

Em uma análise mais detalhada da trajetória dos átomos durante a simulação de DMCP, observou-se dois comportamentos distintos para o sistema: o chamado período de “repouso” (tempo de permanência), onde o próton permanece associado a um átomo de oxigênio e apresenta uma variação da distância de interação O–H aproximadamente normal; e um período de atividade, em que esta distância de interação é extremamente elevada, indicando a transferência do hidrogênio (próton) de um oxigênio para o outro. Fica claro que quando o $H_{(47)}$ constitui o período de repouso com $O_{(23)}$, simultaneamente, configura o período de atividade como o $O_{(22)}$ e que o término de um destes períodos para a distância interatômica $O_{(23)}-H_{(47)}$, configura o início do outro período. Estes comportamentos tornam-se evidentes quando avaliamos os Gráficos 20 e 21. No Gráfico 20, observa-se que entre os intervalos de tempo de 0,021 a 0,184 ps (Gráfico 20, A), 6,137 a 6,215 ps (Gráfico 20, B) e 22,117 a 22,662 ps (Gráfico 20, C) a variação da distância interatômica $O_{(23)}-H_{(47)}$ configura o período de “repouso”, já para a distância interatômica $O_{(22)}\cdots H_{(47)}$, o período de atividade. Este Gráfico mostra que a mudança do período de atividade para o de “repouso” é favorecido principalmente pelo encurtamento da distância interatômica entre os átomos $O_{(22)}\cdots O_{(23)}$. No Gráfico 21, o primeiro pico, para ambas as curvas, corresponde ao período de repouso que compreende aproximadamente o intervalo de 0,995 a 1,255 Å e o segundo ao de atividade, de 1,335 a 1,585 Å.

A dinâmica da transferência do próton também se caracteriza pela variação do ângulo de ligação $O_{(23)}-H_{(47)}\cdots O_{(22)}$, e de forma indireta dos ângulos $C_{(11)}-O_{(23)}-H_{(47)}$ e $C_{(9)}-O_{(22)}\cdots H_{(47)}$. As amplitudes de variação observadas para estes ângulos foram respectivamente iguais a $\pm 43,951^\circ$, $\pm 14,262^\circ$ e $\pm 13,710^\circ$ e média angular de $155,1^\circ$, $114,9^\circ$ e $115,3^\circ$. O Gráfico 22 mostra a evolução temporal destes ângulos e no Gráfico 23 a função distribuição. Avaliando estes Gráficos, observa-se um comportamento extremamente similar entre os ângulos $C_{(11)}-O_{(23)}-H_{(47)}$ e $C_{(9)}-O_{(22)}\cdots H_{(47)}$ e estabelece uma espécie de “simetria angular”, favorecendo a transferência do próton. Os cálculos de DMCP indicam a não-linearidade do ângulo $O_{(23)}-H_{(47)}\cdots O_{(22)}$, o que concorda com resultados experimentais (PARIMITA et al., 2007).

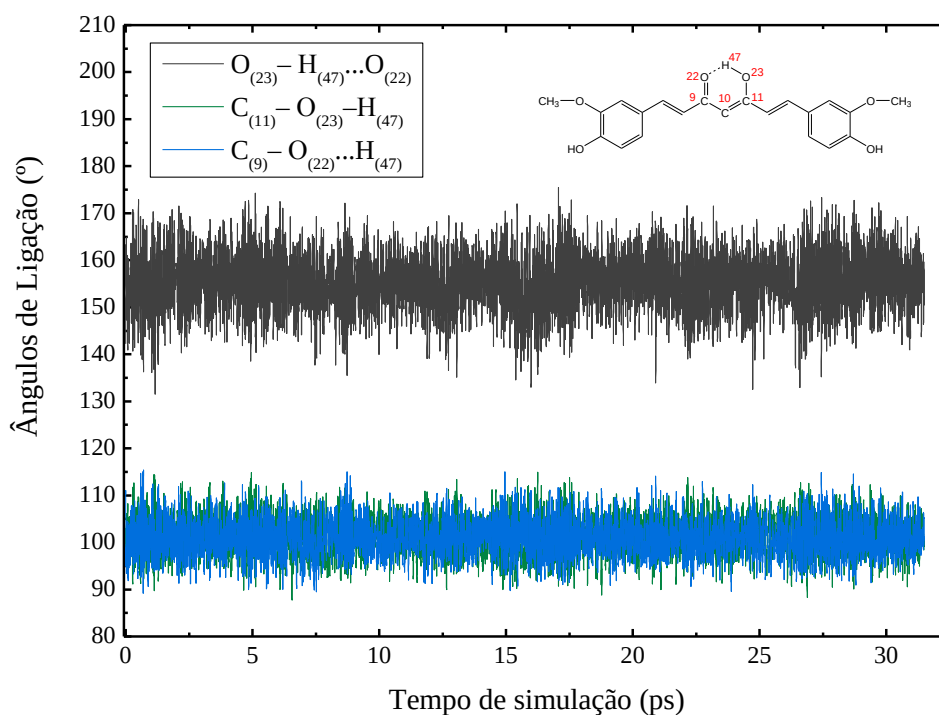


Gráfico 22. Evolução da variação dos ângulos de ligação envolvidos na transferência de próton.

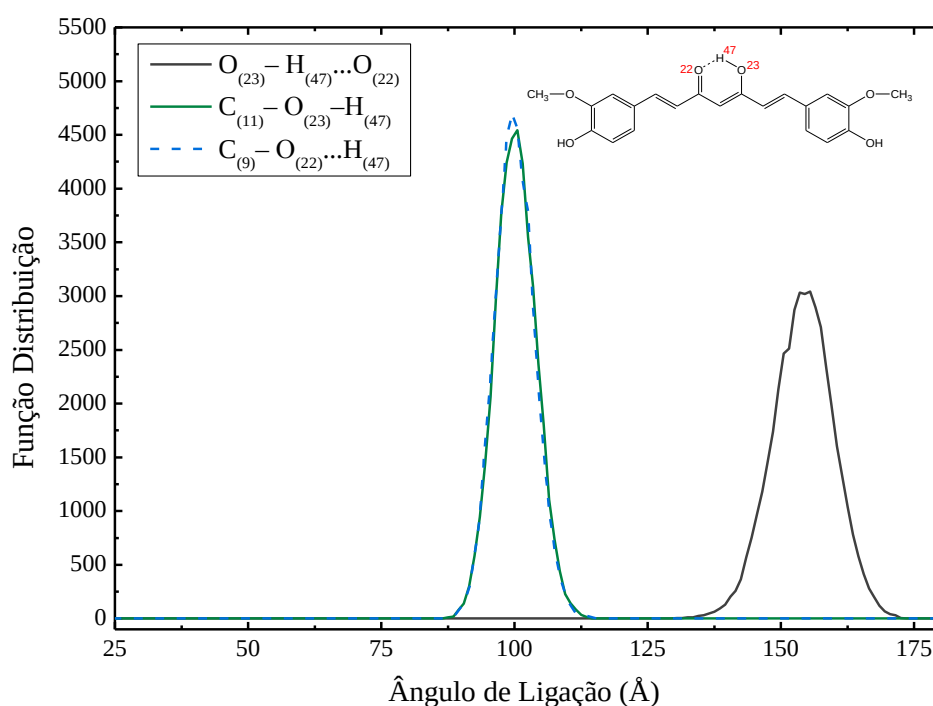


Gráfico 23. Distribuição dos ângulos de ligação envolvidos na transferência de próton.

Os valores máximos e mínimos, bem como as médias dos parâmetros geométricos diretamente envolvidos na formação da ligação intramolecular de hidrogênio estão representados na Tabela 9.

Tabela 9. Valores dos parâmetros geométricos (comprimento de ligação em angstrom, ângulo de ligação em graus) efetivamente envolvidos na transferência de próton.

Parâmetros	Valor Máximo	Valor Mínimo	Valor Médio
$O_{(23)}-H_{(47)}$	1,984	0,927	$1,268 \pm 0,210$
$O_{(22)} \cdots H_{(47)}$	2,007	0,947	$1,292 \pm 0,212$
$O_{(22)} \cdots O_{(23)}$	2,833	2,275	$2,499 \pm 0,072$
$O_{(23)}-H_{(47)} \cdots O_{(22)}$	175,5	131,5	$155,1 \pm 5,747$

Para avaliar melhor a transferência de próton na ligação intramolecular de hidrogênio, determinou-se o Tempo Médio de Residência (TMR) e quantificou-se o período que átomo de hidrogênio $H_{(47)}$ esteve ligado com os átomos de oxigênio $O_{(22)}$ e $O_{(23)}$. Para quantificar o TMR, considerou-se como válida uma camada (*shell*) de 1,250 Å. Assim, apenas o tempo em que o átomo $H_{(47)}$ permaneceu a uma proximidade de até 1,250 Å do centroide do $O_{(22)}$ ou do $O_{(23)}$, este hidrogênio foi computado.

O TMR obtido em torno do sítio $O_{(22)}$ foi de 80,087 fs (0,08001 ps) com frequência de troca média de 5,938 troca/ps. Já para o sítio $O_{(23)}$, o TMR foi de 65,296 fs (0,0653 ps) com uma frequência média 7,231 troca/ps. Observou-se, para os dois sítios, um baixo TMR e uma

elevada frequência de troca, em virtude de interação de curta duração do átomo $H_{(47)}$ como os oxigênios e de uma intensa migração deste hidrogênio entre os oxigênios. O cálculo do TMR sugere que o átomo $H_{(47)}$ tem leve preferência pelo oxigênio $O_{(23)}$, uma vez que o TMR para este sítio foi superior ao sítio $O_{(22)}$. Os Gráficos 24 e 25 mostram o TMR para os dois sítios.

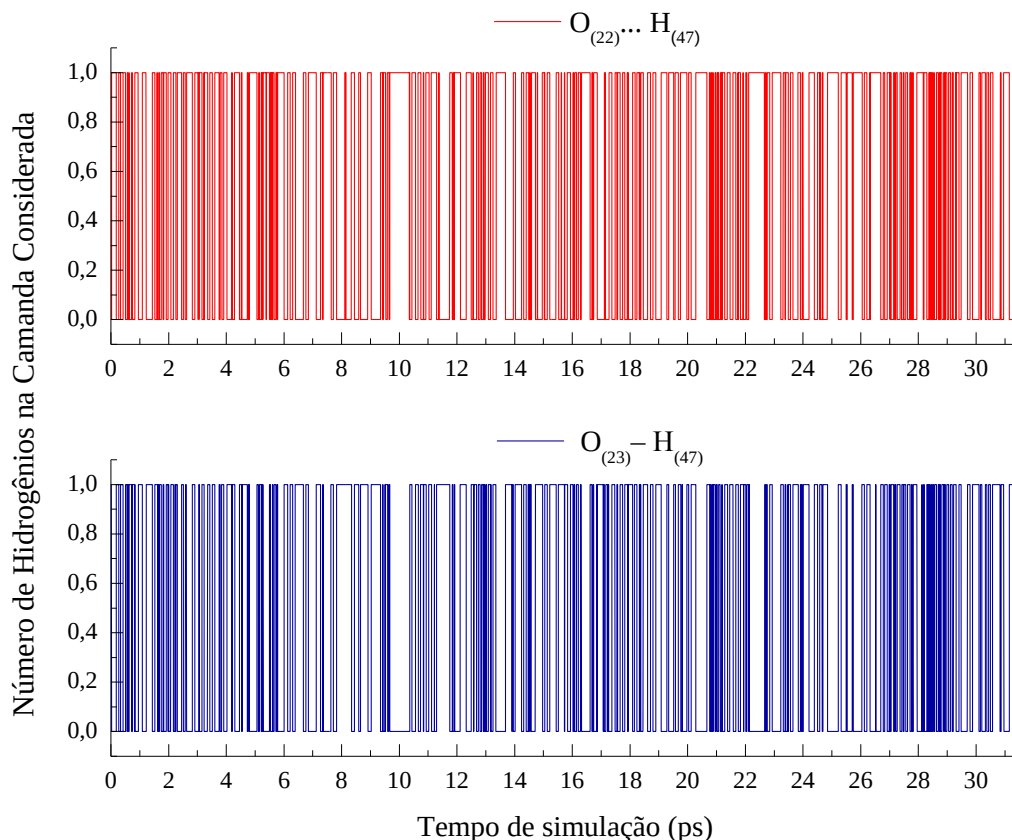


Gráfico 24. Tempo médio de residência para os sítios $O_{(22)}$ e $O_{(23)}$. A camada considerada possui $r_{\text{int}} = 0 \text{ \AA}$ e $r_{\text{ext}} = 1,280 \text{ \AA}$.

No Gráfico 25, nota-se que entre os intervalos 0,0218 a 0,185 ps (Gráfico 25, A), 6,842 a 7,117 ps (Gráfico 25, B), 16,313 a 16,614 ps (Gráfico 25, C) e 22,139 a 22,661 ps (Gráfico 25, D), bem como em outros intervalos, o átomo $H_{(47)}$ está ligado ao oxigênio $O_{(23)}$. Já nos intervalos 0,186 a 0,274 ps (Gráfico 25, A), 6,399 a 6,670 ps (Gráfico 25, B), 16,870 a 17,109 ps (Gráfico 25, C) e 22,844 a 22,927 ps (Gráfico 25, D), o átomo de hidrogênio está ligado ao oxigênio $O_{(22)}$. Assim, percebe-se que ora o átomo $H_{(47)}$ encontra-se no interior da camada do sítio $O_{(23)}$, ora na camada do sítio $O_{(22)}$, caracterizando transferência de próton na ligação intramolecular de hidrogênio e confirmando o que foi observado na visualização da trajetória.

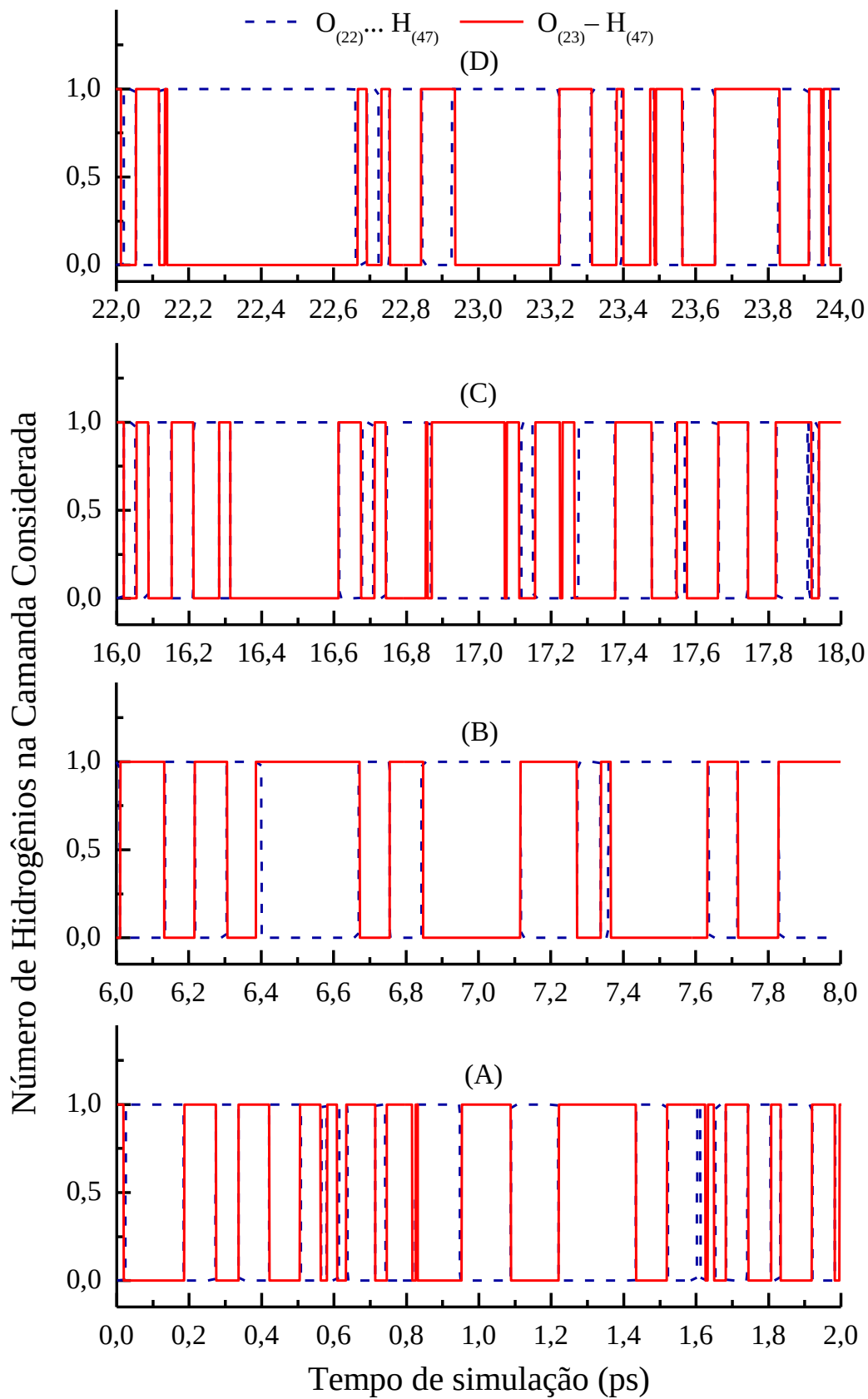


Gráfico 25. Superposição entre o tempo médio de residência do sítio $\text{O}_{(22)}$ e $\text{O}_{(23)}$ para alguns intervalos de tempo da simulação. A) 0 a 2 ps, B) 6 a 8 ps e C) 16 a 18 ps e C) 22 a 24 ps. A camada considerada possui $r_{\text{int}} = 0 \text{ \AA}$ e $r_{\text{ext}} = 1,250 \text{ \AA}$.

CAPÍTULO 5. CONCLUSÕES

Neste trabalho, estudamos as propriedades estruturais (parâmetros geométricos) dos isômeros planos da molécula curcumina no vácuo, através de cálculos *ab initio* de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello, usando ondas planas e pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt. Em primeira abordagem, comparamos os resultados dos parâmetros geométricos (comprimento de ligações e ângulos de ligação) obtidos através do método de DMCP com resultados teóricos, para a forma cetônica; e com resultados experimentais, para a forma enólica. Os parâmetros geométricos para a curcumina cetônica apresentaram boa concordância quando comparados com o método DFT (B3LYP); com erro absoluto médio de 1,765 % para o comprimentos de ligação e, 0,693 % para os ângulos. As maiores diferenças, tanto para os comprimentos quanto para os ângulos de ligação, envolvem os grupos metoxila e hidroxila da molécula. Os parâmetros da curcumina enólica, quando comparados como dados experimentais de difração de raios-X, também apresentaram boa concordância, com erro absoluto médio de 5,811 %, considerando todos os átomos e de 1,816 %, considerando somente ligações constituídas por átomos não hidrogenóides, para o comprimento de ligação. Para os ângulos de ligação o erro absoluto médio foi de 1,986 %, considerando todos os ângulos e de 1,524 %, considerando somente ângulos ligação constituídos por átomos não hidrogenóides. Para ambos os parâmetros geométricos da forma enólica da curcumina, as maiores diferenças envolvem ligações e ângulos nos quais o átomo de hidrogênio faz parte. Isto porque na difração de raios-X o átomo de hidrogênio não é posicionado com base nos valores da densidade eletrônica, mas sim segundo um banco de dados.

Na comparação entre os isômeros, identificamos uma grande semelhança entre os valores dos comprimentos de ligação da forma cetônica e da forma enólica, bem como dos ângulos de ligação. As menores diferenças, tanto para os comprimentos como para os ângulos de ligação, foram identificadas para os parâmetros geométricos constituídos por átomos de carbono dos anéis aromáticos e átomos de hidrogênios ligados a carbonos do anel. Já as maiores ocorreram para os parâmetros geométricos que compõem a estrutura β -dicetona, em virtude de ligações duplas na estrutura β -dicetona em um isômero, serem ligações simples no outro. O erro absoluto médio foi de 0,823 %, na comparação entre os comprimentos de ligação e, 1,075 %, na comparação entre os ângulos.

O estudo da forma enólica da curcumina no vácuo a 300 K usando a DMCP revelou a formação de uma ligação intramolecular de hidrogênio $O_{(23)}-H_{(47)}\cdots O_{(22)}/ O_{(23)}\cdots H_{(47)}-O_{(22)}$ com transferência de próton. Observou-se duas condutas para a ligação intramolecular: o

período de “repouso” e o de atividade, e que a mudança de um período para outro é favorecido principalmente pelo encurtamento da distância interatômica entre os átomos $O_{(22)} \cdots O_{(23)}$. A partir do cálculo do TMR identificou-se que a interação do próton com os oxigênios $O_{(22)}$ e $O_{(23)}$ é de curta duração e de elevada frequência de troca, e que o átomo $H_{(47)}$ tem leve preferência pelo oxigênio $O_{(23)}$.

O estudo dos isômeros planos da curcumina realizado neste trabalho contribui para a compreensão das propriedades estruturais destas moléculas. Este estudo também contribui para o esclarecimento da transferência de próton na forma enólica da curcumina, fenômeno que acredita-se estar relacionado as inúmeras propriedades biológicas e farmacológicas desta molécula.

Na perspectiva de continuação deste trabalho, em especial com estudo da forma enólica da curcumina, pretende-se simular a forma enólica em meio aquoso considerando-se o pH fisiológico e a temperatura corporal. Neste futuro estudo pretende-se compreender o comportamento da curcumina enólica em condições próximas das existentes no interior do organismo humano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, B. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, n. 1, p. 40-59, Jan 2009.

AGUIAR, A. S. N. et al. Modelagem Molecular: Uma visão detalhada da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. In: (Ed.). **Ciências Moleculares**. Goiânia: UEG, 2011. cap. 2,

ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Phase Transition for a Hard Sphere System. **Journal of Chemical Physics**, v. 27, p. 1208, 1957.

_____. Studies in Molecular Dynamics. I. General Method. **Journal of Chemical Physics**, v. 31, p. 459-466, 1959.

ANAND, P. ; KUNNUMAKKARA, A. B., NEWMAN, R. A., AGGARWAL, B. B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. **Molecular Pharmacology**, v. 4, n. 6, p. 807-818, 2007.

ANAND, P.; SUNDARAM, C.; JHURANI, S.; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. **Cancer Lett**, v. 267, n. 1, p. 133-64, 2008.

BACHELET, G. B.; HAMANN, D. R.; SCHLÜTER, M. Pseudopotentials that work: From H to Pu. **Physical Review B**, v. 26, n. 8, p. 4199-4228, 1982.

BARIKA, A.; MISHRA, B.; KUNWARA, A.; KADAMB, R. M.; SHENC, L.; DUTTAD, S.; PADHYED, S.; SATPATIE, A. K.; ZHANG, H-Y.; PRIYADARSINI, K. I. Comparative study of copper(II)-curcumin complexes as superoxide dismutase mimics and free radical scavengers. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 4, p. 431-439, 2007.

BENASSI, R.; FERRARI, E.; LAZZARI, S.; SPAGNOLO, F.; SALADINI, M. Theoretical study on Curcumin: A comparison of calculated spectroscopic properties with NMR, UV-vis and IR experimental data. **Journal of Molecular Structure**, v. 892, n. 1-3, p. 168-176, 2008.

BARTHOLO, F. A. F.; MOURA, C. J. D.; ALMEIDA, R. D. A. **Processamento da cadeia produtiva do açafreão: um projeto de mudança de realidade e inclusão sócio-econômica dos produtores familiares de Mara Rosa-GO**. Revista da UFG. 7 2005.

BASNET, P.; SKALKO-BASNET, N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. **Molecules**, v. 16, n. 6, p. 4567-98, 2011.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, p. 3098-3100, 1988.

BEEMAN, D. Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations. **Journal of Computational Physics**, v. 20, p. 130-139, 1976.

BLOCH, F. Über die Quantenmechanik der Elektronen em Kristallgittern. **Zeitschrift für Physik**, v. 52, p. 555-600, 1929.

BLÖCHL, P. E.; PARRINELLO, M. Adiabaticity in first-principle molecular dynamics. **Physical Review B**, v. 45, p. 9413-9416, 1992.

CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. **Physical Review Letters**, v. 55, n. 22, p. 2471-2474, 1985.

CARVALHO, C. M.; SOUZA, R. J.; FILHO, A. B. C. Produtividade da cúrcuma (*Curcuma longa* L.) Cultivada em diferentes densidades de plantio. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 25, p. 330-335, 2001.

CHIGNELL, C. F. et al. Spectral and photochemical properties of curcumin. **Photochemistry and Photobiology**, v. 59, p. 295-302, 1994.

DAUBE, F. W. Ueber Curcumin, den Farbstoff der Curcumawurzel. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 3, n. 1, p. 609-613, 1870.

DELOS, J. B. Theory of electronic-transitions in slow atomic-collisions. **Reviews of Modern Physics**, v. 53, p. 287-357, 1981.

DELOS, J. B.; THORSON, W. R.; KNUDSON, S. K. Semiclassical Theory of Inelastic Collisions. I. Classical Picture and Semiclassical Formulation. **Physical Review A**, v. 6, p. 709-720 1972.

DEVIPRIYA, B.; KUMARADHAS, P. Molecular flexibility and the electrostatic moments of curcumin and its derivatives in the active site of p300: A theoretical charge density study. **Chemico-Biological Interactions**, v. 204, n. 3, p. 153-165, 2013.

DURLAK, P.; LATAJKA, Z. Car-Parrinello and path integral molecular dynamics study of the hydrogen bonds in 2-acetyl-1,8-dihydroxy-3,6-dimethylnaphthalene. **Chemical Physics Letters**, v. 499, n. 1-3, p. 56-61, 2010.

EHRENFEST, P. Bemerkung über die angenäherte Gültigkeit der klassischen Mechanik innerhalb der Quantenmechanik. **Zeitschrift für Physik**, v. 45, p. 455-457, 1927.

FAZZIO, A. Do Átomo de Tomas-Fermi à Dinâmica Molecular Quântica In: HUSSEIN, M. S. e SALINAS, S. R. A. (Ed.). **100 Anos de Física Quântica**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2001.

FILHO, A. B. C. et al. Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. **Ciência Rural**, v. 30, p. 171-175, 2000.

FRISCH, M. J. T., G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.;

NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, JR., J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOŚŁOWSKI, J.; FOX, D. J. . **Gaussian 09, Revision A.1.** Inc., Wallingford CT, 2009.

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

GOVINDARAJAN, V. S. Turmeric – chemistry, technology and quality. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 12, p. 199-301, 1980.

GUPTA, S. C.; PATCHVA, S.; KOH, W.; AGGARWAL, B. B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 39, n. 3, p. 283-99, 2012.

HAMANN, D. R.; SCHLÜTER, M.; CHIANG, C. Norm-Conserving Pseudopotentials. **Physical Review Letters**, v. 43, n. 20, p. 1494-1497, 1979.

HERRING, C. A New Method for Calculating Wave Functions in Crystals. **Physical Review**, v. 57, n. 12, p. 1169-1177, 1940.

HOCKNEY, R. W. The potential calculation and some applications. **Methods in Computational Physics**, v. 9, p. 136-210, 1970.

HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. **Physics Review A**, v. 31, p. 1695-1697, 1985.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33-38, 1996.

JÚNIOR, E. H. **Estudo teórico da evolução dinâmica de nanofios de ouro puro e com impurezas.** 2009. IFUSP, Tese de Doutorado

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, p. A1133–A1138, 1965.

KWIENDACZ, J.; BOCZAR, M.; WÓJCIK, M. J. Car-Parrinello molecular dynamics simulations of infrared spectra of crystalline imidazole. **Chemical Physics Letters**, v. 501, n. 4-6, p. 623-627, 2011.

LAASONEN, K. et al. Car-Parrinello molecular dynamics with Vanderbilt ultrasoft pseudopotentials. **Physical Review B**, v. 47, n. 16, p. 10142-10153, 1993.

LAMPE, V.; MILOBEDZKA, J. Structure of curcumin. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 43, p. 2163-2170, 1910.

_____. Studien über Curcumin. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 46, n. 2, p. 2235-2240, 1913.

LECTEZ, S.; ROQUES, J.; SALANNE, M.; SIMONI, E. Car-Parrinello molecular dynamics study of the uranyl behaviour at the gibbsite/water interface. **Journal of Chemical Physics**, v. 137, n. 15, p. 154705, 2012.

LEE, C.; WANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, p. 785-789, 1988.

LI, L.; BRAITEH, F. S.; KURZROCK, R. Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. **Cancer**, v. 104, n. 6, p. 1322-1331, 2005.

LIU, A. et al. Validated LC/MS/MS assay for curcumin and tetrahydrocurcumin in rat plasma and application to pharmacokinetic study of phospholipid complex of curcumin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 40, n. 3, p. 720-727, 2006.

MARTINS, M. C.; RUSIG, O. Cúrcuma: um corante natural. **Boletim da Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 26, p. 56-65, 1992.

MARTYNA, G. J.; KLEIN, M. L.; TUCKERMAN, M. Nosé-Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics. **Journal of Chemical Physics**, v. 97, p. 2635-2644, 1992.

MARX, D.; HUTTER, J. **Ab initio molecular dynamics: basic theory and advanced methods**. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

MEYER, H. D.; MILLER, W. H. Classical analog for electronic degrees of freedom in non-adiabatic collision processes. **Journal of Chemical Physics**, v. 70, p. 3214-3223, 1979.

NOSÉ, S. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. **Molecular Physics**, v. 52, p. 255-268, 1984a.

_____. Unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods. **Journal Chemical Physics**, v. 81, p. 511-519, 1984b.

OHORI, H. YAMAKOSHI, H.; TOMIZAWA, M.; SHIBUYA, M.; KAKUDO, Y.; TAKAHASHI, A.; TAKAHASHI, S.; KATO, S.; ISHIOKA, C.; IWABUCHI, Y.; SHIBATA, H. Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing an enhanced potential

for the medicinal treatment of cancer. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 5, n. 10, p. 2563-71, 2006.

PARIMITA, S. P.; RAMSHANKAR, Y. V.; RAMSHANKAR, S.; ROW, T. N. G. Redetermination of curcumin: (1E,4Z,6E)-5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,4,6-trien-3-one. **Acta Crystallographica Section E**, v. 63, p. 0860-0862, 2007.

PASTORE, G.; E.SMARGIASSI; BUDA, F. Theory of ab initio molecular-dynamics calculations. **Physical Review A**, v. 44, p. 6334-6347, 1991.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, p. 3865-3868, 1996.

PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accuurate and simple analytic representation of the eletron-gas correlation energy. **Physical Review B**, v. 45, p. 13244-13249, 1992.

PHILLIPS, J. C.; KLEINMAN, L. New Method for Calculating Wave Functions in Crystals and Molecules. **Physical Review**, v. 116, n. 2, p. 287-294, 1959.

PREETHA, A.; BANERJEE, R.; HUILGOL, N. Tensiometric profiles and their modulation by cholesterol: implications in cervical cancer. **Cancer Investigation**, v. 25, n. 3, p. 172-181, 2007.

PRIYADARSINI, K. I. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 10, n. 2, p. 81-95, 2009.

RAPPE, A. M.; RABE, K. M.; KAXIRAS, E.; JOANNOPOULOS, J. D. Optimized pseudopotentials. **Physical Review B**, v. 41, n. 2, p. 1227-1230, 1990.

SCHERER, C. **Métodos Computacionais da Física**. São Paulo: 2005.

SCHRAUFSTÄTTER, E.; BERNT, H. Antibacterial Action of Curcumin and Related Compounds. **Nature**, v. 164, p. 456-457, 1949.

SHEN, L.; JI, H.-F. Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 67, n. 3-4, p. 619-623, 2007. ISSN 1386-1425.

SHEN, L.; ZHANG, H.-Y.; JI, H.-F. A theoretical study on Cu(II)-chelating properties of curcumin and its implications for curcumin as a multipotent agent to combat Alzheimer's disease. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 757, n. 1-3, p. 199-202, 2005.

SHOBA, G. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. **Planta Med**, v. 64, n. 4, p. 353-356, 1998.

SIGRIST, M. S. **Divergência genética em Curcuma longa L. utilizando marcadores microssatélites e agromorfológicos**. 2009. Instituto Agronômico, Campinas. , Dissertação de Mestrado.

SINGH, S.; AGGARWAL, B. B. Activation of Transcription Factor NF- κ B Is Suppressed by Curcumin (Diferuloylmethane). **The Journal of Biological Chemistry**, v. 270, p. 24995–25000, 1995.

SPRIK, M. Computer simulation of the dynamics of induced polarization fluctuations in water. **Journal of Physical Chemistry**, v. 95, p. 2283–2291, 1991.

STILLINGER, F. H.; RAHMAN, A. Improved simulation of liquid water by molecular dynamics. **Journal of Chemical Physics**, v. 60, p. 1545–1557, 1974.

SURESH, D.; SRINIVASAN, K. Studies on the in vitro absorption of spice principles-curcumin, capsaicin and piperine in rat intestines. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 8, p. 1437-1442, 2007.

SWOPE, W. C. et al. A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters. **Journal of Chemical Physics**, v. 76, p. 637-650, 1982.

THORNTON, S. T.; MARION, J. B. **Classical Dynamics of particles and systems**. Thomson-Brooks/Cole: 2003.

TIYABOONCHAI, W.; TUNGPRADIT, W.; PLIANBANGCHANG, P. Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 337, p. 299-306, 2007.

TONNESEN, H. H.; KARLSEN, J. structural studies of curcuminoids I. The crystal structure of curcumin. **Acta Chemica Scandinavica B**, v. 36, p. 475-479, 1982.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. **Physical Review B**, v. 43, n. 3, p. 1993-2006, 1991.

TUCKERMAN, M. E.; PARRINELLO, M. Integrating the Car-Parrinello equations. I. Basic integration techniques. **Journal Chemical Physics**, v. 101, p. 1302-1315, 1994.

VANDERBILT, D. Optimally smooth norm-conserving pseudopotentials. **Physical Review B**, v. 32, n. 12, p. 8412-8415, 1985.

_____. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. **Physical Review B**, v. 41, n. 11, p. 7892-7895, 1990.

VERLET, L. Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. **Physical Review**, v. 159, p. 98-103, 1967a.

_____. Computer "Experiments" on Classical Fluids. II. Equilibrium Correlation Functions. **Physical Review**, v. 165, p. 201-214, 1967b.

VOGEL, H. A.; PELLETIER, J. 10 Curcumin-biological and medicinal properties. **J. Pharm.**, v. 2, p. 50-50, 1818.

WANG, Y.-J. et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, p. 1867-1876, 1997.

APÊNDICE A

Neste apêndice apresentaremos o arquivo de entrada (*input*), para a realização dos cálculos através do código *cp.x*, contido no pacote computacional *Quantum Espresso*. O *input* apresentado aqui é correspondente a simulação do sistema II (curcumina enólica).

A.1. Arquivo de Entrada da DMCP

O arquivo de entrada é o protocolo que controla toda a simulação de DMCP. O *input cp.x* é baseado em *name lists* (&control, &system, &electrons, &ions, entre outras) e em cada *name list* estão presentes as *keywords* (restart_mode, dt, ecutwfc, ecutrho, electron_dynamic, entre outras).

```
&control
  title = 'curcumina enolica', (título. Este será impresso no output)
  calculation = 'cp', (nível de cálculo a ser realizado, cp= Car-Parrinello)
  restart_mode = 'from_scratch', (modo de reinício)
  ndr = 51, (unidades que os arquivos reiniciados serão lidos)
  ndw = 51, (unidades que os arquivos reiniciados serão escritos)
  nstep = 1000, (número de passos da simulação, em a.t.u.)
  iprint = 5, (intervalo de passos que as quantidades físicas são salvas)
  isave = 100, (intervalo de passos que as quantidades são salvas para recuperação e
  reinício)
  tstress = .TRUE.,
  tprnfor = .TRUE.,
  dt = 6.0d0, (tamanho do passo de integração, 1a.t.u=  $2,42 \times 10^{-17}$ s=0,0242 fs)
  etot_conv_thr = 1.0d-4, (critério de convergência para energia total, em a.u.)
  ekin_conv_thr = 1.0d-6, (critério de convergência para energia cinética
  eletrônica, minimização dos elétrons, em a.u.)
  prefix = 'curcumina_enolica', (prefixo dos arquivos temporários)
  pseudo_dir = './', (localização do diretório que contém os arquivos dos
  pseudopotenciais)
  outdir = './', (localização do diretório que contém os arquivos temporários)
/

&system
  ibrav = 14, (índice das redes bravais, 14 corresponde ao modelo triclinico)
  celldm(1) = 52.91, (dimensão "a" da caixa de simulação, em Bohr)
  celldm(2) = 1.0, (b/a)
  celldm(3) = 1.0, (c/a)
  celldm(4) = 0.0, (cos(bc))
  celldm(5) = 0.0, (cos(ac))
  celldm(6) = 0.0, (cos(ab))
  nat = 47, (número total de átomos)
  ntyp = 3, (número de tipos de átomos distintos)
```

```

ecutwfc = 20, (energia cinética de cortes para a função de onda, em Ry)
ecutrho = 160, (energia cinética de cortes para a densidade de cargas, em Ry)
nr1b = 20, nr2b = 20, nr3b = 20, (grid de integração, em angstrom)
tot_charge = 0, (carga total do sistema)
/

&electrons
  electron_dynamics = 'sd', (dinâmica dos elétrons)
!electron_damping = 0.2,
  emass = 500.0d0, (massa fictícia, em a.u.)
  emass_cutoff = 2.5d0, (massa de corte, em Ry)
!orthogonalization = 'ortho', (método de ortogonalização)
!ortho_eps = 1.d-8 (critério para ortogonalização iterativa)
!ortho_max = 20, (número máximo de interações para ortogonalização)
!electron_temperature = 'nose', (controle de temperatura para o sistema
  eletrônico)
!ekincw = 0.001d0, (energia cinética média forçada pelo termostato)
!fnosee = 1.0d0, (frequência do termostato, THz)
/

&ions
  ion_dynamics = 'none', (dinâmica dos íons)
!ion_damping = 0.3,
!ion_radius(1) = 0.5d0,
!ion_radius(2) = 0.5d0,
!ion_radius(3) = 0.5d0,
!ion_positions = 'default',
!ion_velocities = 'zero',
!ion_nstepe = 10,
!ion_temperature = 'nose', (controle de temperatura para os íons)
!tempw = 300.0d0, (valor da temperatura média do sistema iônico)
!fnosep = 50.0, (frequência do termostato para os íons, THz)
/

&cell
  cell_dynamics = 'none', (dinâmica da cela)
!press = 0.101325, (controle de pressão)
/

ATOMIC_SPECIES (pseudopotenciais das espécies atômicas envolvidas na simulação)

C 12.0 C.pbe-van_ak.UPF,
O 16.0 O.pbe-van_ak.UPF,
H 1.0 H.pbe-van_ak.UPF,

ATOMIC_POSITIONS (posições atômicas do sistema simulado, em angstrom)

O 6.299 -5.782 -0.989
O 3.940 -5.421 -2.102
O -2.049 0.050 -4.632
C 11.934 -4.120 1.707
C 11.965 -2.725 1.927

```

C	10.814	-4.708	1.119
C	9.721	-3.917	0.745
C	9.761	-2.537	0.966
C	10.867	-1.939	1.551
C	8.561	-4.551	0.130
C	7.481	-3.854	-0.258
C	6.292	-4.437	-0.881
C	5.263	-3.649	-1.311
C	4.066	-4.202	-1.940
C	3.034	-3.237	-2.363
C	1.911	-3.596	-3.003
C	0.898	-2.631	-3.417
C	-0.245	-3.084	-4.086
C	-1.223	-2.176	-4.491
C	-1.060	-0.798	-4.225
C	0.088	-0.352	-3.555
C	1.052	-1.266	-3.159
O	13.079	-2.199	2.514
O	13.044	-4.923	1.952
O	-2.283	-2.650	-5.257
C	-3.468	-2.855	-4.519
C	13.161	-5.333	3.297
H	-1.778	0.935	-4.420
H	10.796	-5.792	0.944
H	8.893	-1.930	0.664
H	10.877	-0.854	1.711
H	8.618	-5.641	-0.001
H	7.460	-2.760	-0.113
H	5.324	-2.562	-1.191
H	3.217	-2.174	-2.134
H	1.711	-4.650	-3.242
H	-0.372	-4.153	-4.300
H	0.231	0.715	-3.344
H	1.960	-0.930	-2.633
H	12.966	-1.257	2.558
H	-3.850	-1.927	-4.080
H	-3.332	-3.605	-3.731
H	-4.161	-3.227	-5.278
H	12.302	-5.936	3.614
H	13.287	-4.487	3.981
H	14.066	-5.945	3.282
H	5.475	-6.058	-1.414

A.1.1. restart_mode

Corresponde ao modo de início ou reinício da DMCP. Temos as opções:

'from_scratch': do início (a partir de zero).

'restart': de uma simulação interrompida anteriormente (simulação anterior).

'reset_counters': continuar uma simulação anterior, realizar novos passos zerando os contadores.

Na etapa de minimização da função de onda é preciso usar a *keyword* `from_scratch`, na equilibração a `reset_counters` e na dinâmica novamente a `reset_counters`. Se a simulação for paralisada ou interrompida, é preciso usar a *keyword* `restart` para reiniciar a simulação a partir do último passo salvo.

A.1.2. *eletron_dynamics* e *ion_dynamics*

Define a dinâmicas dos elétrons e núcleos (íons). Temos as opções a seguir para ambos:

'none': os graus de liberdade são mantidos fixos.

'sd': algoritmo *steepest descent*, utilizado para minimização.

'cg': algoritmo *conjugate gradient*, também utilizado para minimização. O 'cg' pode ser utilizado alternadamente com `verlet`, na *keyword* `eletron_dynamics`, para trazer os elétrons de volta a superfície de Born-Oppenheimer, em situações que o sistema está perdendo a adiabaticidade (ver capítulo 3, seção 3.6). Posteriormente voltamos a utilizar o `verlet` para continuar a dinâmica. Vale lembrar que durante a realização deste procedimento, os graus de liberdade dos íons devem ser mantidos fixos (`ion_dynamics = 'none'`).

'damp': dinâmica amortecida para os elétrons ou íons, utilizado para a propagação dos elétrons ou íons.

'verlet': algoritmo *Verlet*, utilizado para propagação dos elétrons e íons.

Na fase de minimização da função de onda é preciso usar `sd` para `eletron_dynamics` e `none` ou `damp`, para `ion_dynamics`. Já na etapa da equilibração dinâmica do sistema utilizamos `verlet` para os dois.

A.1.3. *eletron_temperature* e *ion_temperature*

A *keyword* `eletron_temperature` está presente na *name list* `&electrons` e `ions_temperature`, na *name list* `&ions`. Estas *keywpords* representam o controle de temperatura dos subsistemas moleculares. Na configuração padrão do QE, este controle de temperatura não é realizado (`not_controlled`). Entretanto, temos a possibilidade que controlar a temperatura dos elétrons e/ou íons através do termostato de Nosé-Hoover (`nose`) ou através do reescalonamento da velocidade (`rescaling`).