



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



LAURIANE GOMES SANTIN

ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES GEOMÉTRICAS DA CURCUMINA  
EM METANOL USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

Anápolis – GO

2014

LAURIANE GOMES SANTIN

ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES GEOMÉTRICAS DA CURCUMINA  
EM METANOL USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

Qualificação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Orientador: Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira.

Anápolis – GO

2014

ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES GEOMÉTRICAS DA CURCUMINA  
EM METANOL USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

LAURIANE GOMES SANTIN

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

Aprovada por:



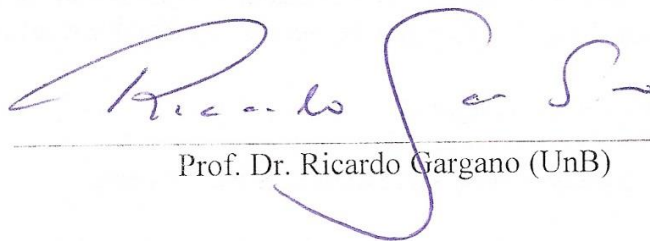
---

Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)



---

Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)



---

Prof. Dr. Ricardo Gargano (UnB)

ANÁPOLIS – GO  
FEVEREIRO 2014

Aos meus pais e ao meu irmão, que com  
muita dedicação, não mediram esforços  
para que esse projeto se realizasse.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus, pelo milagre da vida, pelo amor da minha família, pelas vitórias alcançadas e pelas bênçãos recebidas durante a realização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira, pelo privilégio da sua orientação e amizade, pela dedicação e empenho a mim concedidos inúmeras vezes durante o desenvolvimento do nosso trabalho e pelo apoio constante. Agradeço pelas conversas, pela atenção e pelo incentivo. E, finalmente, agradeço por receber um pouquinho da sua experiência durante os nossos dias de trabalho. Isso certamente contribuiu para a minha conquista e crescimento pessoal.

Ao Prof. Dr. Ademir João Camargo, pelos ensinamentos, pelas sugestões, pela participação efetiva e pelo incentivo durante a realização desse trabalho. O meu muito obrigada, com todo o respeito e admiração a que o dedico.

Ao querido amigo Eduardo Martins Toledo que tanto tempo me concedeu e que foi de enorme importância tanto na realização desse trabalho quanto no meu crescimento pessoal. Agradeço por sempre estar à disposição para ajudar e acrescentar de forma positiva em tudo que lhe foi pedido.

Às eternas e importantíssimas amigas Flaviane Ferreira Novais, Jeane Silveira de Oliveira e Christina Vargas Miranda. Pelo incentivo, pela amizade e pelo apoio, mas principalmente pelos bons momentos que vivemos e por estarem sempre dispostas à ajudar.

À todos aqueles que de alguma forma influenciaram no desenvolvimento desse trabalho. Em especial, aos colegas Anderson Catão, Flávio Antônio, Wellington Júnior, Tayane Honorato e Arsênio Vasconcelos, que dividiram comigo vários momentos felizes e difíceis da nossa trajetória. Obrigada!

À Ediléia Silva, nossa querida amiga e assistente administrativa do Programa de Mestrado em Ciências Moleculares. Muito obrigada por todos os conselhos e favores prestados sempre com muito carinho e dedicação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

E, finalmente, agradeço imensamente e com muito carinho, aos meus pais Laurindo e Natércia Santin e ao meu irmão Lauriney Gomes Santin, que não mediram esforços para que eu chegasse aonde estou e me confortaram nos momentos mais difíceis.

*“Sem a convicção de uma harmonia íntima do Universo, não poderia haver ciência. Esta convicção é, e continuará a ser, a base de toda criação científica. Em toda a extensão dos nossos esforços, nas lutas dramáticas entre as velhas e as novas concepções, entrevemos a ânsia eterna de compreensão, a intuição inabalável da harmonia universal, que se robustece na própria multiplicidade dos obstáculos que se oferecem ao nosso entendimento.”*

*Albert Einstein,*  
Retirado do livro *‘Einstein, O Enigma do Universo’*

## RESUMO

A Curcumina é um polifenol amarelo extraído do rizoma do açafrão. É utilizada como tempero, corante de alimentos e agente terapêutico. Possui atividade antioxidante, antiinflamatória, antibacteriana, antidiabética, anticarcinogênica, dentre outras. A fórmula molecular da Curcumina é  $C_{21}H_{20}O_6$ , seu peso molecular é 368,37 g/mol e seu ponto de fusão é aproximadamente 183°C. A Curcumina apresenta dois isômeros planos tautoméricos, que são as formas cetônica e enólica. A forma enólica é mais estável em solução e no estado sólido. Também é a forma predominante em solução. Propomos o estudo das propriedades geométricas da Curcumina enólica em solução com metanol fazendo uso da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. O Método de Car-Parrinello realiza simulações *ab initio* utilizando a mecânica clássica para descrever o movimento iônico, obtido das soluções das equações de Newton, e a aproximação de Born-Oppenheimer para separar as coordenadas nucleares e eletrônicas. O movimento eletrônico é tratado quanticamente através da função de onda obtida da solução da equação de Schroedinger. Considera-se um parâmetro de massa fictícia que permite que a função de onda se adapte às mudanças das posições nucleares de forma que as trocas de energia entre os sistemas eletrônicos e iônicos sejam evitadas. A conexão do tratamento clássico para os íons e quântico para os elétrons é feita resolvendo as equações de movimento de Lagrange através da lagrangeana estendida de Car-Parrinello. A Curcumina foi disposta em uma caixa retangular contendo 29 moléculas de metanol. Fizemos a comparação com os resultados teóricos em DMCP para a molécula no vácuo. Analisamos as distâncias e ângulos com maiores variações. Percebemos que a presença do metanol desloca os valores médios dos comprimentos e ângulos de ligação dos seus valores no vácuo. Para a interação que apresentou maiores variações, analisamos a função de distribuição radial de pares e o tempo médio de residência. Observamos formação de camada de solvatação em alguns sítios da Curcumina. A separação adiabática se manteve constante durante toda a simulação, garantindo que não houveram trocas de energia entre o sistema iônico e eletrônico. Os resultados foram comparados com cálculos para a molécula isolada e a diferença sugere modificações na geometria da molécula.

**Palavras chave:** Curcumina, Dinâmica Molecular, Car-Parrinello, Born-Oppenheimer.

## ABSTRACT

Curcumin is a yellow polyphenol extracted from the rhizome of turmeric. It is used as a spice, food colorant and therapeutic agent. It has antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, antidiabetic, anticarcinogenic activity, among others. The curcumin molecular formula is  $C_{21}H_{20}O_6$ , its molecular weight is 368,37 g/mol and its melting point is approximately 183 °C. Curcumin has two tautomeric isomers plans, which are the keto and enol forms. The enol form is more stable in solution and in solid state. It is also the predominant form in solution. We propose to study the geometric properties of Curcumin enol in solution with methanol making use of Car-Parrinello Molecular Dynamics. The Car-Parrinello method performs *ab initio* simulations using classical mechanics to describe the ionic motion, obtained from the solutions of the equations of Newton, and the Born-Oppenheimer approximation to separate the nuclear and electronic coordinates. The electronic motion is treated by quantum wave function obtained from the solution of the Schroedinger equation. A parameter of the fictitious mass that allows the wave function to adapt to changing nuclear positions so that the exchange of energy between electronic and ionic systems are considered to be avoided. Connecting the classical treatment for the ions and electrons to quantum is done by solving the Lagrange motion equations by Car-Parrinello extended Lagrangian. Curcumin was arranged in a rectangular box containing 29 molecules of methanol. We made the comparison with the theoretical results in CPMD for the molecule in vacuum. We analyze distances and angles with larger variations. We noticed that the presence of methanol shifts the mean values of lengths and bond angles of their values in vacuum. For interaction which showed larger variations, we analyzed the radial distribution function of pairs and residence time. Solvate formation observed in some places layer of Curcumin. The adiabatic separation remained constant throughout the simulation, ensuring that there were no exchange of energy between the ionic and electronic system. The results were compared with calculations for the isolated molecule and the difference suggests modifications to the geometry of the molecule.

**Key Words:** Curcumin, Molecular Dynamics, Car-Parrinello, Born-Oppenheimer.

## LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Açafrão da Índia na forma como é normalmente comercializado. ....	2
Figura 2 – Planta com flor - <i>Curcuma Longa</i> . ....	3
Figura 3 – Doenças humanas contra as quais o potencial da Curcumina foi cientificamente comprovado. ....	4
Figura 4 – Fórmula estrutural da Curcumina. a) Forma cetônica. b) Forma enólica. ....	7
Figura 5 – Transferência intramolecular de hidrogênio na Curcumina enólica. ....	7
Figura 6 – Gráficos relacionados ao número de publicações da Curcumina por décadas. a) Representação em barras. b) Representação em linha, lembrando uma curva exponencial. ....	8
Figura 7 – Número de publicações sobre a Curcumina nos últimos 18 anos. ....	8
Figura 8 – Representação gráfica da estrutura química do metanol no modelo em esferas. ....	9
Figura 9 – Caixa com Curcumina em Metanol pós-otimização feita no <i>software HyperChem</i> . a) Sistema I. b) Sistema II. ....	32
Figura 10 – Energias cinéticas eletrônica e iônica em função do tempo de simulação. a) Sistema I. b) Sistema II. ....	36
Figura 11 – Energias Física, Conservada e Potencial (KS) em função do tempo de simulação. a) Sistema I. b) Sistema II. ....	36
Figura 12 – Numeração da Curcumina (Sistema I). ....	37
Figura 13 – a) Comprimentos de ligação O51 – H105. b) Comprimentos de ligação O52 – H105. ....	40
Figura 14 – a) Comprimento de Ligação C17 – O53. b) Comprimento de Ligação O53 – H86. ....	40
Figura 15 – a) Comprimento de Ligação C2 – O54. b) Comprimento de Ligação O54 – H98. ....	40
Figura 16 – Comprimento de ligação H105 – O52 e H105 – O51. ....	41
Figura 17 – a) Ângulo de Ligação C2 – C1 – O55. b) Ângulo de Ligação C3 – C1 – O55. ....	44
Figura 18 – a) Ângulo de Ligação C17 – O53 – H86. b) Ângulo de Ligação C2 – O54 – H98. ....	45
Figura 19 – a) Ângulo de Ligação C6 – C2 – O54. b) Ângulo de Ligação C1 – C2 – O54. ....	45

Figura 20 – Figura esquemática da interpretação do gráfico da FDRP representando a relação entre os picos da FDRP e a estrutura do líquido avaliado. ....	48
Figura 21 – FDRP para o átomo O51 com os todos os hidrogênios do metanol (curva vermelha) e integral correspondente (curva rosa). ....	49
Figura 22 – A transferência de próton continua ocorrendo no ambiente da solução. ....	49
Figura 23 – FDRP para o átomo H86 com os todos os oxigênios do metanol (curva vermelha) e integral correspondente (curva rosa). ....	50
Figura 24 – FDRP para o átomo H98 com os todos os oxigênios do metanol (curva vermelha) e integral correspondente (curva rosa). ....	51
Figura 25 – Visualização da Curcumina em Metanol. a) Célula primitiva da caixa simulada de 10x10x22 Å, com destaque para o átomo H98, que se encontra a uma distância de pelo menos 5,58 Å do oxigênio mais próximo. b) Arquivo completo com a caixa devidamente replicada, com destaque para a interação do H98 com um oxigênio do metanol a 1,47 Å de distância.....	52
Figura 26 – FDRP para o átomo H90 com os todos os oxigênios do metanol e integral correspondente.....	52
Figura 27 – FDRP para o átomo O52 com os todos os oxigênios do metanol (curva vermelha) e integral correspondente (curva rosa). ....	53
Figura 28 – TMR para o átomo O51 com todos os hidrogênios do Metanol ( $1,3 \leq r \leq 2,24$ Å).....	55
Figura 29 – a) Distância média de ligação entre o átomo O51 da Curcumina e o átomo H189 do metanol (tracejado em vermelho na figura inscrita no gráfico). b) Distância média de ligação entre o átomo O51 da Curcumina e o átomo H145 do metanol (tracejado em vermelho na figura inscrita no gráfico). ....	55
Figura 30 – TMR para o átomo H86 com todos os oxigênios do Metanol ( $1,19 \leq r \leq 2,47$ Å).....	56
Figura 31 – Distância média de ligação entre o átomo H86 da Curcumina e o átomo O68 do metanol. ....	57
Figura 32 – TMR para o átomo H98 com todos os oxigênios do Metanol ( $1,28 \leq r \leq 2,57$ Å).....	58
Figura 33 – Distância média de ligação entre o átomo H98 da Curcumina e o átomo O3169 do metanol. ....	58
Figura 34 – TMR para o átomo H90 com todos os oxigênios do Metanol ( $1,5 \leq r \leq 3,0$ Å).....	59

Figura 35 – a) Distância média de ligação entre o átomo H90 da Curcumina e o átomo O66 do metanol (tracejado em vermelho na figura inscrita no gráfico). b) Distância média de ligação entre o átomo H90 da Curcumina e o átomo O77 do metanol (tracejado em vermelho na figura inscrita no gráfico). .....	60
Figura 36 – TMR para o átomo O52 com todos os hidrogênios do Metanol ( $1,5 \leq r \leq 3,0$ Å). .....	61
Figura 37 – Regiões onde ocorrem as maiores interações com o solvente. ....	61
Figura 38 – a) Função de distribuição de distâncias entre os átomos H98 da Curcumina e O3169 do metanol. b) Função de distribuição dos ângulos entre os átomos O55, H98 e O3169. ....	62
Figura 39 – a) Função de distribuição de distâncias entre os átomos H86 da Curcumina e O68 do metanol. b) Função de distribuição dos ângulos entre os átomos O53, H86 e O68. ....	63
Figura 40 – a) Função de distribuição de distâncias entre os átomos O51 da Curcumina e H145 do metanol. b) Função de distribuição dos ângulos entre os átomos O66, H145 e O51. ....	64
Figura 41 – a) Função de distribuição de distâncias entre os átomos O51 da Curcumina e H189 do metanol. b) Função de distribuição dos ângulos entre os átomos O77, H189 e O51. ....	65
Figura 42 – Número de residência para as distâncias de ligação H98 - O3169 e H98 - O54. ....	66
Figura 43 – Número de residência para as distâncias de ligação H90 - O66 e H90 - O77. ....	67
Figura 44 – Número de residência para as distâncias de ligação H86 - O53 e H86 - O68. ....	68
Figura 45 – Número de residência para as distâncias de ligação O51 - H145 e O51 - H189. ....	69
Figura 46 – Número de residência para as distâncias de ligação O51 - H145 e O51 - H105. ....	70
Figura 47 – a) Distâncias de ligação entre H105 - O52 e H105 - O51. b) Ângulo de ligação O52 - H105 - O51. c) Função de distribuição de distâncias para as ligações H105 - O52 e H105 - O51 d) Função de distribuição dos ângulos para a ligação de hidrogênio O52 - H105 - O51. ....	71

Figura 48 – a) TMR para o átomo O51 com H105. b) TMR para o átomo O52 com H105. ( $0 \leq r \leq 1,25 \text{ \AA}$ ).....	72
Figura 49 – Superposição entre o TMR dos sítios O52 e O51 para alguns intervalos de tempo. a) 0 a 1 ps. b) 0 a 2 ps. ....	73
Figura 50 – Número de residência para as distâncias O52 - H105 e O51 - H105.....	74
Figura 51 – Numeração correspondente aos sistemas comparados. a) Sistema I. b) Sistema II.....	75
Figura 52 – FDRP comparativa entre os sistemas I (linha preta) e II (linha vermelha) para o sítio H86 – H112 de uma das hidroxilas da Curcumina. ....	76
Figura 53 – TMR para o átomo H112 com todos os oxigênios do metanol ( $1,24 \leq r \leq 2,1 \text{ \AA}$ ).....	77
Figura 54 – FDRP comparativa entre os sistemas I (linha preta) e II (linha vermelha) para o sítio H98 – H124 de uma das hidroxilas da Curcumina. ....	78
Figura 55 – FDRP comparativa entre os sistemas I (linha preta) e II (linha vermelha) para o sítio O51 – O64 com os hidrogênios do metanol. ....	79
Figura 56 – TMR para o átomo O64 com todos os hidrogênios do Metanol ( $1,2 \leq r \leq 2,3 \text{ \AA}$ ).....	80
Figura 57 – FDRP comparativa entre os sistemas I (linha preta) e II (linha vermelha) para o sítio O52 – O65 com os hidrogênios do metanol. ....	81
Figura 58 – TMR para o átomo O65 com todos os hidrogênios do Metanol ( $1,4 \leq r \leq 2,3 \text{ \AA}$ ).....	82

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade de átomos e moléculas nos dois sistemas simulados.....	31
Tabela 2 – Comprimentos de ligação da molécula de Curcumina em metanol em comparação com os comprimentos de ligação da Curcumina no vácuo. ....	37
Tabela 3 – Ângulos de ligação da molécula de Curcumina em metanol em comparação com os ângulos de ligação da Curcumina no vácuo.....	41
Tabela 4 – Ângulos diedrais da molécula de Curcumina em metanol em comparação com os ângulos diedrais da Curcumina no vácuo. ....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- DM – Dinâmica Molecular
- DMCP – Dinâmica Molecular de Car-Parrinello
- MM – Modelagem Molecular
- DMC – Dinâmica Molecular Clássica
- DMAI – Dinâmica Molecular *Ab Initio*
- DME – Dinâmica Molecular de Ehrenfest
- DMBO – Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer
- CP – Car Parrinello
- EL – Euler-Lagrange
- HF – Hartree-Fock
- DFT – *Density Functional Theory* (Teoria do Funcional Densidade)
- ABO – Aproximação de Born Oppenheimer
- TF – Thomas-Fermi
- KS – Kohn-Sham
- BO – Born Oppenheimer
- NH – *Nosé-Hoover*
- LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (Mais baixo orbital molecular não ocupado)
- HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital* (Mais alto orbital molecular ocupado)
- QE – Quantum Espresso
- VMD – *Visual Molecular Dynamics*
- PBE – *Perdew-Burke-Ernzerhof*
- FDRP – Função de Distribuição Radial de Pares
- TMR – Tempo Médio de Residência

# SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES .....	IX
LISTA DE TABELAS .....	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	XIV
<b>CAPÍTULO 1– INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 CURCUMINA .....	2
1.2 METANOL .....	9
1.3 DINÂMICA MOLECULAR .....	11
<b>CAPÍTULO 2 – DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO.....</b>	<b>14</b>
2.1 APROXIMAÇÃO DE BORN OPPENHEIMER .....	14
2.2 TEORIA DO FUNCIONAL DENSIDADE.....	16
2.3 EVOLUÇÃO DO SISTEMA A PARTIR DA SOLUÇÃO DAS EQUAÇÕES DE MOVIMENTO .....	19
2.3.1 <i>Integração das Equações de Movimento de Car-Parrinello</i> .....	21
2.4 SOBRE A FUNÇÃO LAGRANGEANA DE CAR-PARRINELLO .....	21
2.4.1 <i>Energia Cinética Eletrônica</i> .....	22
2.4.2 <i>Energia Cinética Iônica</i> .....	22
2.4.3 <i>Funcional de Energia de Kohn-Sham</i> .....	23
2.4.4 <i>Restrição de Ortonormalidade</i> .....	23
2.5 ANÁLISE DAS FORÇAS NA DINÂMICA MOLECULAR .....	24
2.6 IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA ADIABATICIDADE DO SISTEMA .....	24
2.6.1 <i>Influência da Massa Fictícia</i> .....	25
2.6.2 <i>Influência do Tamanho do Passo de Integração</i> .....	26
2.6.3 <i>Influência da Temperatura do Sistema</i> .....	27
2.7 OUTRAS APROXIMAÇÕES UTILIZADAS NA DESCRIÇÃO DO SISTEMA ELETRÔNICO .....	28
2.7.1 <i>Ondas Planas</i> .....	28
2.7.2 <i>Pseudopotenciais</i> .....	30
<b>CAPÍTULO 3 – PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS .....</b>	<b>31</b>
3.1 DESENHO E OTIMIZAÇÃO DA ESTRUTURA .....	31
3.2 SIMULAÇÃO DE DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO.....	32
3.3 VISUALIZAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS .....	33
<b>CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
4.1 ENERGIAS .....	35
4.1.1 <i>Controlando a Adiabaticidade do Sistema</i> .....	35
4.1.2 <i>Garantindo a Eficiência da Integração Numérica</i> .....	36
4.2 ANÁLISE DA GEOMETRIA DO SISTEMA I .....	37
4.2.1 <i>Comprimentos de Ligação</i> .....	37
4.2.2 <i>Ângulos de Ligação</i> .....	41
4.2.3 <i>Ângulos Diedrais</i> .....	46
4.2.4 <i>Função de Distribuição Radial de Pares – g(r)</i> .....	47
4.2.4.1 FDRP para o átomo O51 com todos os hidrogênios do metanol.....	48
4.2.4.2 FDRP para o átomo H86 com todos os oxigênios do metanol .....	49
4.2.4.3 FDRP para o átomo H98 com todos os oxigênios do metanol .....	50

4.2.4.4 FDRP para o átomo H90 com todos os oxigênios do metanol .....	52
4.2.4.5 FDRP para o átomo O52 com todos os hidrogênios do metanol .....	53
4.2.5 <i>Tempo Médio de Residência</i> .....	53
4.2.5.1 TMR para o átomo O51 com todos os hidrogênios do metanol .....	54
4.2.5.2 TMR para o átomo H86 com todos os oxigênios do metanol .....	56
4.2.5.3 TMR para o átomo H98 com todos os oxigênios do metanol .....	57
4.2.5.4 TMR para o átomo H90 com todos os oxigênios do metanol .....	59
4.2.5.5 TMR para o átomo O52 com todos os hidrogênios do metanol .....	60
4.2.6 <i>Ligações de Hidrogênio</i> .....	62
4.2.6.1 Ligação de hidrogênio para o sítio H98 .....	62
4.2.6.2 Ligação de hidrogênio para o sítio H86 .....	63
4.2.6.3 Ligação de hidrogênio para o sítio O51 .....	64
4.2.7 <i>Número de Residência</i> .....	65
4.2.7.1 Número de residência para o sítio H98 .....	66
4.2.7.2 Número de residência para o sítio H90 .....	67
4.2.7.3 Número de residência para o sítio H86 .....	68
4.2.7.4 Número de residência para o sítio O51 .....	68
4.2.8 <i>Transferência de Hidrogênio Intramolecular</i> .....	70
4.3 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS SISTEMAS I E II .....	75
4.3.1 <i>Sítio H86 (Sistema I) – H112 (Sistema II)</i> .....	75
4.3.2 <i>Sítio H98 (Sistema I) – H124 (Sistema II)</i> .....	77
4.3.3 <i>Sítio O51 (Sistema I) – O64 (Sistema II)</i> .....	78
4.3.4 <i>Sítio O52 (Sistema I) – O65 (Sistema II)</i> .....	80
<b>CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO</b> .....	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>85</b>

## **CAPÍTULO 1– INTRODUÇÃO**

Na tentativa de se adequar às necessidades de uma sociedade moderna repleta de inovações e tecnologia, diversos obstáculos são enfrentados pelos desenvolvedores das maravilhas tecnológicas que nos cercam e dos infindáveis métodos que facilitam a vida das pessoas. Sejam eles métodos de tratamento de doenças, métodos científicos, métodos de análise de alimentos e até métodos educacionais, todos são extremamente úteis e acabam por tornar a sociedade mais criteriosa e ciente da própria capacidade de influenciar, por meio de ações organizadas, o processo de desenvolvimento tecnológico e científico. Isto porque cada dia mais as pessoas se adaptam com as novas tecnologias e o uso da tecnologia faz com que as inovações sejam constantemente exigidas pela população mundial. Assim como as novas tecnologias, os novos métodos de tratamento de doenças são alvo de incansáveis cobranças por melhoramentos e eficácia. O conhecimento científico tem por consequência direta essas inovações. As inovações tecnológicas, tidas como o uso da ciência visando a produção econômica e a geração de riquezas, são produto da necessidade humana de interagir com a natureza gerando benefícios a seu favor, transformando o meio ambiente como forma de alcançar uma significativa melhoria na qualidade de vida.

Desde a antiguidade as plantas são conhecidas fontes naturais de tratamento de diversos males que assolam a humanidade. E, nos dias de hoje, é notória a influência dos derivados de moléculas vegetais na composição dos compostos farmacêuticos. Embora se conheça os efeitos que muitos compostos naturais causam no corpo humano e sua atuação no tratamento de enfermidades, muitos desses compostos foram minimamente estudados pela ciência. A diversidade de espécies naturais catalogadas aumenta a olhos vistos e a ciência busca compreendê-las, mas é um processo que custa dinheiro, dedicação, tempo, incentivo e gente disposta a enfrentar muitas dificuldades para alcançar bons resultados e gerar o conhecimento científico tão necessário para o entendimento e aplicação desses agentes terapêuticos de maneira eficaz e confiável.

Da mesma forma que os diversos agentes terapêuticos usados na medicina informal, o açafraão não é mais utilizado nos procedimentos medicinais por falta de dados científicos confiáveis. Os conhecimentos adquiridos através da utilização informal desse composto ganham grande importância na orientação e no direcionamento

das novas pesquisas que trarão fundamentação teórica para possibilitar a utilização desse recurso com confiabilidade e em grande escala, mas não são o suficiente. É necessário que se tenha uma base científica para utilização dessa molécula nos tratamentos médicos em inúmeras doenças contra as quais ela apresenta propriedades curativas. A necessidade de obter informações sobre os benefícios desse remédio que parece ser a “cura para todos os males” nos levou ao estudo da Curcumina. Antes disso, é necessário que se conheça um pouco mais sobre essa molécula, que vem sendo utilizada há muitos anos nas civilizações.

### 1.1 Curcumina

A Curcumina é um polifenol amarelo extraído do rizoma (uma espécie de caule subterrâneo, que cresce horizontalmente e paralelo a superfície do solo) do Açafrão, que há muitos séculos vem sendo utilizada como tempero, corante de alimentos e agente terapêutico por grande parte da população asiática. O açafrão é cultivado nas regiões tropicais do sudeste da Ásia, na Índia, na China e em alguns outros países que apresentam clima tropical. Ele se apresenta na forma de uma raiz amarela da qual se extrai a molécula de Curcumina, o principal constituinte ativo (JURENKA, 2009) e curcuminóide nele encontrado. No Brasil é normalmente comercializada em pó e popularmente conhecido como açafrão da terra, mas em algumas regiões é conhecido também como cúrcuma, turmérico, açafrão-da-índia, açafroa e gengibre amarelo.



Fonte: Farmácia Kalayasa Aushadi, Uberlândia, Brasil.

Figura 1 – Açafrão da Índia na forma como é normalmente comercializado.

Essa planta é cientificamente conhecida como *Curcuma Longa*. Pertence à família do gengibre (*Zingiberaceae*), do gênero *Curcuma* (CHATTOPADHYAY *et al*, 2004) e a morfologia da planta com flor pode ser observada na Figura 2.



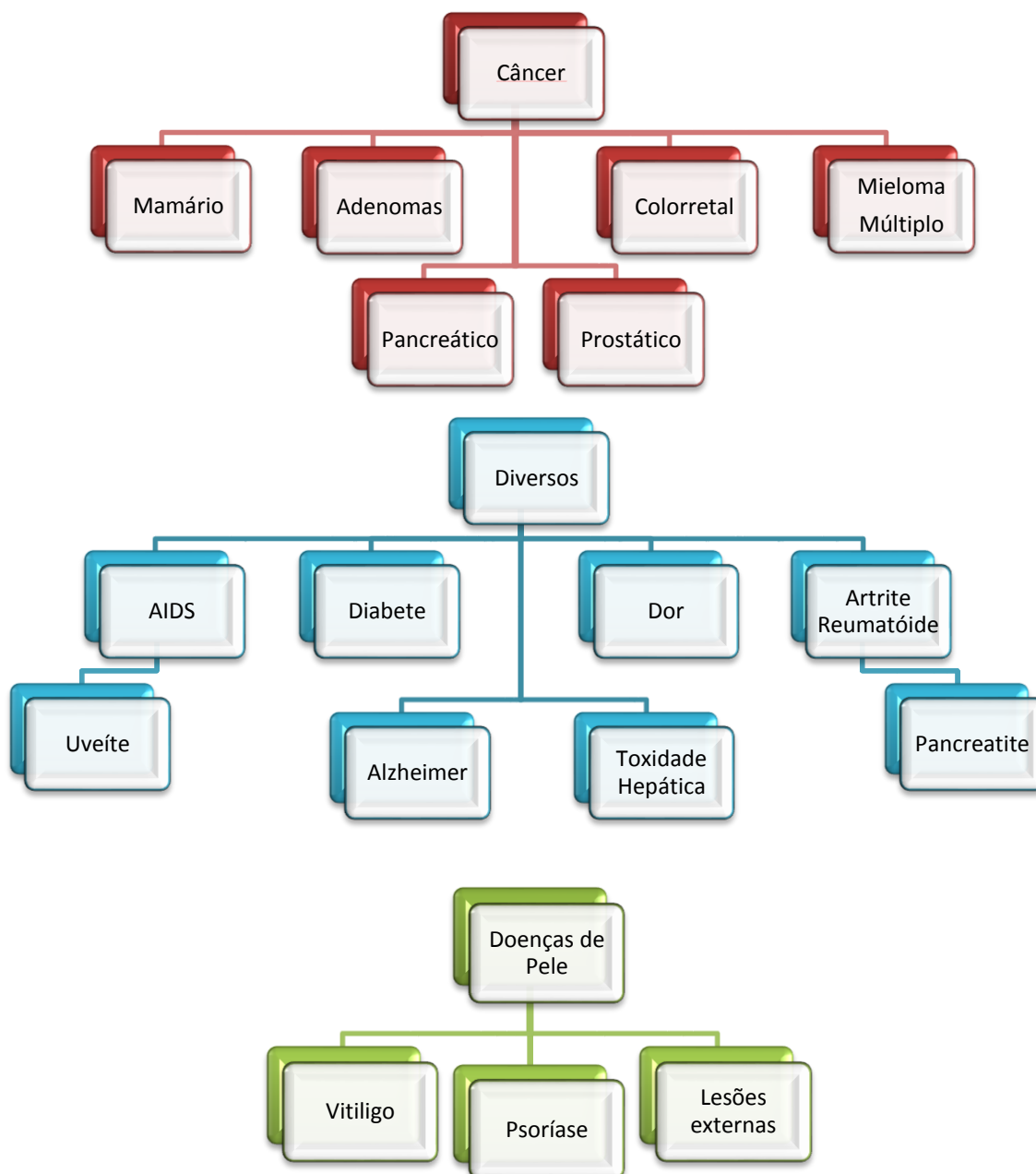
Fonte: Wikimedia Commons <[http://commons.wikimedia.org/wiki/Curcuma\\_longa](http://commons.wikimedia.org/wiki/Curcuma_longa)>.

Figura 2 – Planta com flor - *Curcuma Longa*.

Sabendo que esse conhecido tempero é utilizado há muitos séculos na medicina informal, diversos estudos começaram a ser desenvolvidos a fim de comprovar os potenciais a ele atribuídos. Em contrapartida, comprovou-se que a Curcumina possui um enorme potencial biológico, podendo assim ser utilizada, com efetividade comprovada, no tratamento de diversas enfermidades. Nesse sentido, a Curcumina apresenta uma gama muito abrangente de aplicações medicinais, possuindo atividade antiinflamatória (CHATTOPADHYAY *et al*, 2004; JURENKA, 2009; BANDGAR *et al*, 2012), antioxidante (WRIGHT, 2002; BASNET P. & BASNET N., 2011; BANDGAR *et al*, 2012), antineoplásica – tem potencial contra vários tipos de neoplasia (AGGARWAL *et al*, 2003, 2006, 2009; BISHT *et al*, 2007; NAAMA *et al*, 2010; BANDGAR *et al*, 2012), antibactericida, antifúngico, antimicrobiana (GUPTA *et al*, 2009; REFAT, 2013), antiHIV – atua inibindo a replicação do vírus (PANDEY *et al*, 2011; GANDAPU *et al*, 2011; AGGARWAL *et al*, 2006; CHATTOPADHYAY *et al*, 2004), antiviral (CHATTOPADHYAY *et al*, 2004), entre outras.

Em função dessas e de outras propriedades a Curcumina se mostra extremamente útil no tratamento de diversas doenças, das quais podemos citar o Alzheimer, neuroinflamações (BEGUM *et al*, 2008), mal de Parkinson (KHUWAJA *et*

al, 2011), Câncer (NAAMA *et al*, 2010; GUPTA *et al*, 2009), colesterol alto, hipertensão, aterosclerose (GUPTA *et al*, 2009), diabetes, doenças cardiovasculares (AGGARWAL *et al*, 2006), esclerose múltipla (Xie *et al*, 2007), etc. Enfim, essa molécula apresenta propriedades medicinais favoráveis ao tratamento de diversas doenças por apresentar uma vasta gama de atividades biológicas e celulares. Podemos observar na figura abaixo uma síntese de algumas doenças que a Curcumina apresentou potencial medicamentoso a partir de ensaios clínicos.



Fonte: GUPTA *et al*, 2009.

Figura 3 – Doenças humanas contra as quais o potencial da Curcumina foi cientificamente comprovado.

Em função da grande quantidade de benefícios que estão sendo atribuídos a Curcumina é que ela é informalmente conhecida como “a cura para todos os males”. Em consequência disso, inúmeros estudos vêm sendo desenvolvidos acerca das suas propriedades. Conhecer melhor as propriedades geométricas dessa molécula é de fundamental importância para compreendermos a sua atuação no corpo humano.

Embora o potencial biológico da Curcumina já tenha sido muito explorado, algumas características e possíveis atuações biológicas da mesma permanecem indeterminadas e, portanto, inexploradas por falta de dados científicos que comprovem a sua eficácia. Neste sentido, é importante que se estude e se possa determinar, com confiabilidade, algumas propriedades que venham a intuir e, a partir de novos estudos, determinar as propriedades medicinais e os possíveis efeitos adversos (resposta indesejada no uso de determinado medicamento) causados pela utilização dessa molécula, que já vem demonstrando uma atuação considerável em termos de potencial farmacológico e medicinal.

Em contra partida aos enormes benefícios que essa molécula pode gerar a partir da sua utilização, temos também a possibilidade de que a Curcumina venha a gerar efeitos colaterais e adversos ao tratamento em que é utilizada. Isto porque, devido ao seu enorme potencial biológico, ela pode atuar em diversas regiões do corpo ao mesmo tempo. Porém, a Curcumina apresenta baixa toxicidade, o que favorece a sua utilização. Relata-se que a Curcumina não apresenta toxicidade em doses de até 10 gramas por dia (PINTÃO e SILVA, 2008).

Apesar da Curcumina apresentar potencial curativo contra vários tipos de câncer, um fator que dificulta a utilização dessa molécula é a sua baixa biodisponibilidade. Em função disso existe uma relutância, por parte da comunidade médica em utilizar esse composto (BISHT *et al*, 2007). A biodisponibilidade de qualquer agente no corpo humano pode ser reduzida por vários fatores, dentre eles temos a má absorção, alta taxa de metabolismo, eliminação rápida e inatividade dos produtos do metabolismo – os metabólitos. Podemos concluir que a Curcumina é metabolizada de forma muito rápida, o que impõe restrição à disponibilidade do composto no momento em que ele deve exercer a ação terapêutica (ANAND *et al*, 2007; SHARMA *et al*, 2007).

Além disso, a Curcumina é um composto hidrofóbico, ou seja, não tem afinidade com a água. Não é solúvel em água. Esse e outros empecilhos precisam ser superados, através de novos métodos, para potencializar a sua atividade e proporcionar

um melhor entendimento das suas funcionalidades. Uma das técnicas desenvolvidas que busca superar esses obstáculos, que são gerados em função da utilização da Curcumina, é a utilização de nanopartículas poliméricas para liberação controlada de medicamento. As nano partículas permitem veicular fármacos por via intravenosa e possibilitam a liberação controlada do fármaco no local de interesse. A incorporação da Curcumina às nanopartículas é uma boa estratégia para contornar esses obstáculos e aproveitar todo o potencial dessa molécula (BISHT *et al*, 2007 e GANDAPU *et al*, 2011). Nanopartículas magnéticas revestidas por polímeros específicos, que garantirão a estabilidade do composto dentro do corpo, diminuirão a citotoxicidade e a aglomeração das partículas, também são utilizados para fazer a entrega controlada de Curcumina em locais de interesse (WANG, 2013).

Além das inúmeras propriedades medicinais, essa molécula também apresenta alto potencial colorífico – pigmentação amarela – de modo que pode ser utilizada na indústria têxtil e em várias outras áreas industriais que exploram e aproveitam essa característica. Curiosamente, já em 1915, a planta cúrcuma, era utilizada como corante nas indústrias têxteis na tinturaria da lã, da seda, do algodão e do couro (MELO, 1915). Segundo MELO (1915, p. 22):

Na Ásia tropical e no Japão cultiva-se uma escitamínea que em botânica se denomina *Curcuma Longa*, Lineu ou *Curcuma Tinctoria*, Guib, de cujo rizoma se extrai uma matéria corante, a curcumina. A matéria corante da *curcuma* é dum amarelo-ouro, de natureza resinosa, amarga, translúcida, insolúvel na água, solúvel no álcool, no éter, nos alcalis e ácidos concentrados; além desta matéria existe também na *curcuma* uma matéria parda, um óleo volátil odorífero e muito azêdo, fécula, etc.

Na indústria alimentícia, é utilizada como tempero e frequentemente para dar cor a massas, sucos, sorvetes e sobremesas. A cor amarela do açafrão é devida a molécula de Curcumina. Essa molécula é o componente biologicamente mais ativo do açafrão e o principal curcuminóide nele encontrado, compondo de 2 a 5% do tempero (PANDEY *et al*, 2011).

A Curcumina foi descoberta há pelo menos dois séculos atrás por Vogel e Pelletier (VOGEL e PELLETIER, 1815) que relataram o isolamento de um corante amarelo a partir do rizoma do açafrão e o chamaram de Curcumina. No início do século

XX a sua estrutura química foi descoberta por Milobedzka e Lampe que realizaram a síntese e a caracterização dessa molécula (MILOBEDZKA e LAMPE, 1910).

A Curcumina apresenta dois isômeros planos tautoméricos – caso particular de isomeria em que os dois isômeros ficam em equilíbrio químico dinâmico – que são as formas cetônica e enólica. Esse comportamento é caracterizado por tautomerismo ceto-enólico e pode ser observado na sua fórmula estrutural, apresentada na Figura 4.

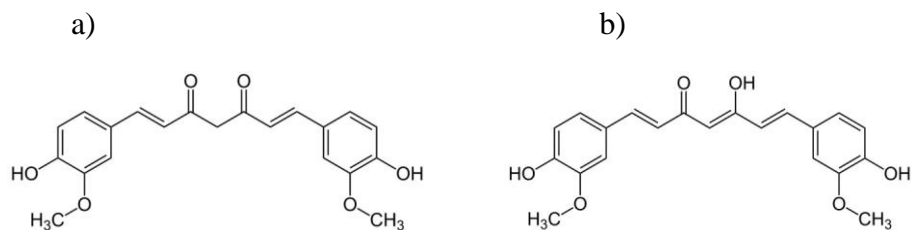


Figura 4 – Fórmula estrutural da Curcumina. a) Forma cetônica. b) Forma enólica.

A forma enólica é a mais estável em solução (SUM *et al*, 2002; SHARMA *et al*, 2005) e é predominante em soluções com PH acima de 8. Já a forma cetônica, é predominante em soluções ácidas e neutras (SHARMA *et al*, 2005).

Em nosso estudo optamos por analisar o tautômero enólico. A fórmula molecular da Curcumina [1,7-bis(hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] enólica é  $C_{21}H_{20}O_6$ , seu peso molecular é 368,37 g/mol e seu ponto de fusão é aproximadamente 183°C.

Na forma enólica a Curcumina atua como um potente doador de elétrons e essa característica é apontada como a principal responsável pela atividade antioxidante da Curcumina. Embora a forma cetônica também apresente essa propriedade, ela se apresenta em menores proporções. Uma importante característica associada a forma enólica da Curcumina é a transferência de hidrogênio intramolecular, onde se observa uma ressonância de hidrogênio entre dois átomos de Oxigênio, possibilitando a formação de um pseudo-anel (TOLEDO, 2013; BENASSI *et al*, 2008). Os locais da Curcumina que sugerem reações são as duas hidroxilas das extremidades e a região do pseudo-anel que pode ser vista na Figura 5 (BARZEGAR, 2004).

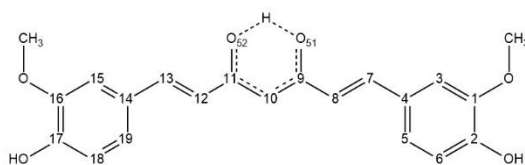


Figura 5 – Transferência intramolecular de hidrogênio na Curcumina enólica.

Um estudo cienciométrico simplificado mostra a evolução dos estudos científicos da Curcumina nas últimas décadas (Figura 6) e nos últimos anos (Figura 7), obtido a partir da base de dados Web of Science, usando como palavra chave *Curcumin* e a busca feita em títulos e tópicos. A Figura 6 é um gráfico que apresenta um estudo, do número de artigos publicados no período de 1949 até 2013, considerando valores totais por década. Observa-se, muito claramente, um avanço exponencial do número de publicações.

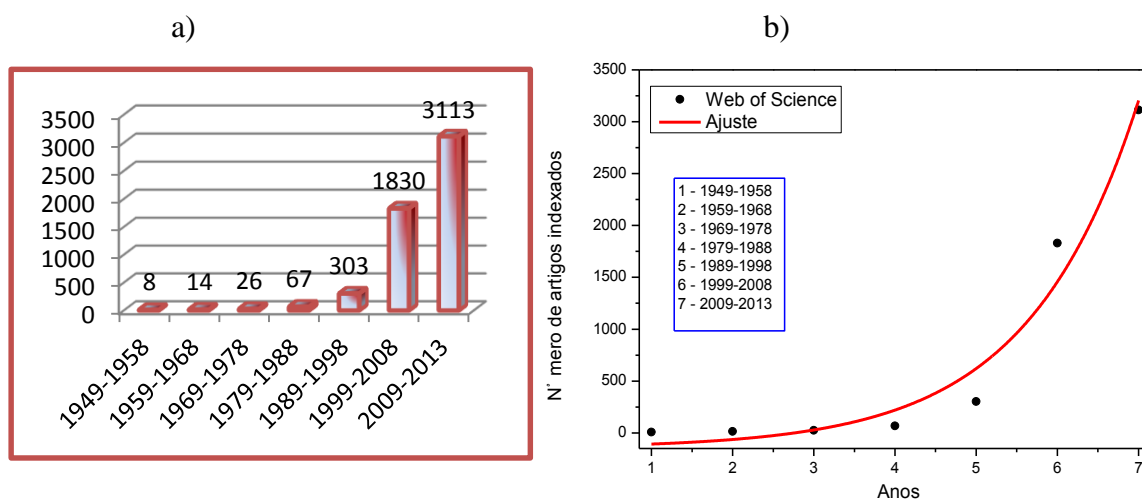


Figura 6 – Gráficos relacionados ao número de publicações da Curcumina por décadas. a) Representação em barras. b) Representação em linha, lembrando uma curva exponencial.

Na figura 7 apresentamos um gráfico para o número de publicações sobre a Curcumina nos últimos anos, uma fatia recente da pesquisa total. Neste gráfico percebemos que os estudos sobre essa molécula aumentam a cada ano, fornecendo um avanço também exponencial do volume de informações científicas, catalogadas, sobre a Curcumina.

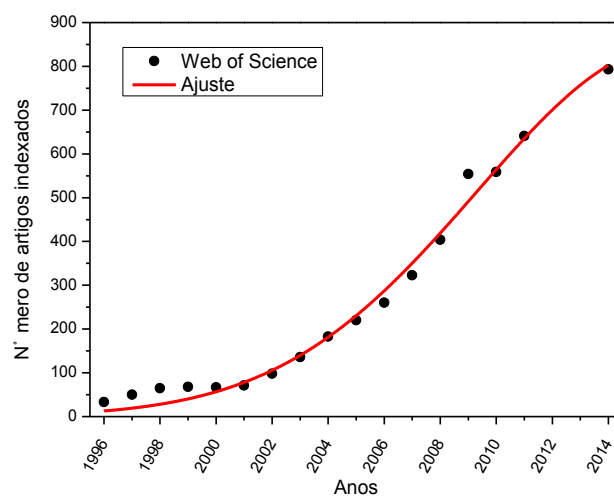


Figura 7 – Número de publicações sobre a Curcumina nos últimos 18 anos.

Sabendo que a Curcumina apresenta baixa solubilidade em água, vamos analisar o seu comportamento na presença de um conhecido solvente orgânico que vem sendo utilizado a muito tempo em reações de importância farmacológica, o metanol.

O comportamento molecular da Curcumina interagindo com o solvente é de suma importância para o entendimento de sua estrutura e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de novos fármacos, portanto neste trabalho vamos analisar seu comportamento geométrico e algumas propriedades eletrônicas em uma simulação de Dinâmica Molecular (DM) contendo metanol. Na próxima seção conheceremos um pouco mais sobre as características desse solvente e sua estrutura química.

## 1.2 Metanol

Uma grande variedade de processos químicos e bioquímicos são gerados pelo efeito da solvatação. Esse fenômeno ocorre quando um composto se dissolve em uma determinada substância sem que se transforme em outro composto, gerando apenas rupturas das ligações do soluto e, conseqüentemente, ligações entre as moléculas do soluto e do solvente. O Metanol é um solvente orgânico muito utilizado em reações de importância farmacológica. Esse composto é um poderoso solvente que apresenta uma estrutura química bem simples, como pode ser observado na Figura 8.

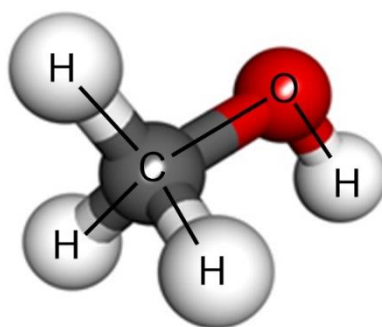


Figura 8 – Representação gráfica da estrutura química do metanol no modelo em esferas.

Sua fórmula molecular é  $\text{CH}_3\text{OH}$  e seu peso molecular é 32,04 g/mol. O Metanol é facilmente encontrado na natureza, onde se apresenta na forma líquida em temperatura ambiente. Nesta condição, exala vapores tóxicos e é altamente explosivo. É um álcool incolor e insípido que apresenta um leve odor alcoólico (BADOLATO e DURAN, 2000).

A toxicidade do metanol é baixa, mas os seus metabólitos, ácido fórmico e aldeído fórmico (formaldeído, ou simplesmente formol), são altamente tóxicos. O metanol é rapidamente metabolizado pelo organismo levando de 30 a 50 minutos para atingir concentrações máximas (VALE, 2007). A intoxicação por metanol gera embriaguez leve, náuseas, vômitos, dor de cabeça, dores abdominais, cegueira e pode levar até a morte, dependendo da quantidade ingerida. Os produtos do metabolismo do metanol podem provocar acidose metabólica, lesões oculares, lesões epiteliais, disfunção cerebral e degeneração do fígado, rins e coração (BADOLATO e DURAN, 2000).

Como o metanol é facilmente encontrado na natureza, é muito comum que se detecte certa quantidade de metanol naturalmente produzida em bebidas alcoólicas, devido ao processo de fermentação ou destilação. A legislação brasileira determina um limite máximo de 0,25ml de metanol para cada 100 ml de álcool anidro para aguardentes e outras bebidas destiladas e 0,35 g de metanol para cada 1L de álcool anidro para vinhos. As doses letais de ingestão desse composto variam de acordo com a massa corporal de cada indivíduo, mas em geral, 20 ml provocam cegueira e 30 ml levam à morte (BADOLATO e DURAN, 2000).

O álcool etílico é capaz de inibir a oxidação do metanol durante a metabolização desses compostos, por esse motivo, no caso de envenenamento com metanol, a utilização de álcool etílico é indicada para atenuar os efeitos tóxicos gerados no organismo (VALE, 2007). O processo de obtenção mais antigo do metanol é a destilação da madeira, mas atualmente existem outras formas de obtenção, como por exemplo, a combustão incompleta de combustíveis fósseis e por processamento de cana de açúcar.

A dinâmica da solvatação é de fundamental importância para que se possa ter um melhor entendimento das propriedades físico-químicas que influenciarão nas aplicações farmacológicas e nas propriedades biológicas do composto analisado. A solvatação ocorre quando os átomos do soluto ficam separados uns dos outros em função da atração exercida pelo solvente. Uma solução acontece quando dois líquidos se misturam e são capazes de formar pontes de hidrogênio. Na próxima seção conheceremos alguns aspectos da dinâmica molecular e como ela pode ser utilizada no estudo de fármacos e compostos químicos.

### 1.3 Dinâmica Molecular

A necessidade de se obter dados mais precisos sobre o comportamento de estruturas moleculares acarreta significantes avanços nas técnicas de Modelagem Molecular (MM). As técnicas de MM são usadas para gerar dados sobre uma vasta gama de sistemas biológicos que são muito difíceis de serem geradas experimentalmente, ou mesmo impossíveis, e essas técnicas podem ser validadas a partir de comparações com dados experimentais. Essas comparações melhoram o entendimento dos sistemas nanoscópicos e das interações da matéria a nível molecular. Além disso, a MM também visa determinar as modificações que precisam ser feitas na estrutura molecular para obter propriedades específicas.

A fim de se obter uma descrição completa do comportamento dinâmico de átomos e moléculas em um nível nanoscópico, foi desenvolvida uma técnica computacional que permite a análise e o estudo de sistemas de partículas por meio de visualização gráfica. Essa técnica é conhecida como Dinâmica Molecular (DM).

A DM simula computacionalmente o comportamento de um sistema de partículas em função do tempo. O comportamento desses sistemas é descrito através da integração das equações de movimento do sistema analisado, fornecendo informações sobre as posições e as velocidades das partículas (SCHNEIDER *et al*, 2008).

Devidos aos avanços no desenvolvimento de recursos computacionais e às melhorias nos algoritmos utilizados na DM, os resultados obtidos vem se tornando mais rápidos e mais precisos. Os modelos de DM podem ser utilizados para estudos de sistemas que representam problemas biológicos que não podem ser compreendidos sem uma análise em um nível molecular. Assim, utilizando as condições de contorno adequadas, pode-se representar graficamente, *a posteriori* a realização dos cálculos de DM, com coerência quase todos problemas que se apresentam em um nível molecular, e assim, trazer soluções para diversos problemas que, sem a ajuda dessa técnica, não poderiam ser compreendidos.

A Dinâmica Molecular Clássica (DMC) é desenvolvida utilizando dados empíricos (potenciais pré-definidos com base em dados experimentais). A DMC foi desenvolvida por Alder e Wainwright no final de 1950 (Alder e Wainwright, 1957) usando o modelo de esferas rígidas e resolvendo exatamente as equações de movimento de várias centenas de partículas. Esse método é apropriado para estudar diversos

sistemas, mas realiza cálculos sem considerar a estrutura eletrônica do sistema, por isso não descreve o comportamento eletrônico (MARX e HUTTER, 2009).

Para que se tenha uma descrição completa das características eletrônicas do sistema estudado, simultaneamente à descrição das posições nucleares dos átomos desse sistema, desenvolveu-se uma técnica que realiza uma conexão entre o cálculo da estrutura eletrônica e descrição das propriedades físicas do sistema. Essa técnica é conhecida como Dinâmica Molecular *Ab Initio* (DMAI) e é absolutamente teórica. Utiliza apenas modelos teóricos e tem como ideia fundamental obter as forças internucleares do sistema a partir do cálculo da estrutura eletrônica (AGUIAR *et al*, 2011; MARX e HUTTER, 2009). Existem vários métodos de DMAI, mas os mais conhecidos são: Dinâmica Molecular de Ehrenfest (DME), Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO) e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP).

Na DME a descrição clássica do movimento dos núcleos – propagados classicamente através da resolução das equações de movimento de Newton – é feita simultaneamente à resolução da equação de Schrödinger dependente do tempo para os elétrons. Nesse método a minimização do funcional da energia é feita uma única vez no início da simulação para se obter uma função de onda minimizada que se propaga dinamicamente durante toda simulação, o que reduz o tempo computacional necessário para realização da dinâmica e mantém a função de onda em um mínimo de energia. Em contrapartida, nas condições iniciais da DME é necessário que se estabeleça um passo de integração bem pequeno porque este deve estar na escala de tempo do movimento eletrônico, o que gera um maior custo computacional (MARX e HUTTER, 2009; LI *et al*, 2005).

O método de DMBO também resolve as equações de movimento de Newton para os núcleos, propagando-os classicamente, simultaneamente à resolução da equação de Schrödinger para os elétrons, mas utiliza a equação de Schrödinger independente do tempo. Alternativamente, introduz o cálculo da estrutura eletrônica de forma que o mínimo de energia deve ser alcançado em cada passo da dinâmica, diminuindo a eficiência computacional desse método. Em compensação, o passo de tempo da integração das equações de movimento estabelecido na DMBO pode ser relativamente grande, porque é relacionado à escala de tempo dada pelo movimento nuclear, que é muito mais lento que o movimento eletrônico. Desse modo, é possível reduzir o tempo computacional da simulação (MARX e HUTTER, 2009).

A DMCP é baseada na mesma premissa que as anteriores, no que diz respeito a resolver as equações de movimento de Newton para os núcleos simultaneamente à equação de Schrödinger para os elétrons, mas consegue unir as vantagens dos dois métodos citados anteriormente. Assim, a função de onda é levada ao mínimo de energia uma única vez no início da simulação e o passo de tempo é relativamente grande, por ser da ordem de grandeza do movimento nuclear (AGUIAR *et al.*, 2011; MARX e HUTTER, 2009).

Na tentativa de colaborar com o desenvolvimento científico e, de forma modesta, mas eficiente, acrescentar na geração de benefícios, sejam eles tecnológicos ou medicinais, propomos o estudo da molécula de Curcumina em solução com metanol fazendo uso da DMCP, a fim de extrairmos propriedades geométricas e eletrônicas dessa molécula, para melhorar o seu entendimento e aumentar suas aplicações. Para tanto vamos analisar dois sistemas específicos, que diferem apenas pelo tamanho da caixa simulada (o que gera um aumento na quantidade de solvente presente na solução, sem modificar a densidade da mesma) e observar o quanto esse parâmetro pode interferir na evolução da dinâmica da Curcumina em metanol.

## CAPÍTULO 2 – DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

O método de Car-Parrinello (CP) foi desenvolvido em 1985 por Roberto Car e Michele Parrinello com o intuito de unir a DM com a Teoria do Funcional da Densidade (DFT - *Density Functional Theory*) dando origem a um método *ab initio* que é computacionalmente menos dispendioso que os métodos até então utilizados, que não utiliza potenciais interatômicos empíricos e que, em função disso, fornece informações sobre a estrutura eletrônica do sistema estudado. Nesse sentido, eles criaram um método que utiliza a mecânica clássica para descrever o movimento iônico e a aproximação de Born-Oppenheimer para separar as coordenadas nucleares e eletrônicas e, simultaneamente, realiza cálculos de estrutura eletrônica do estado fundamental, fornecendo propriedades eletrônicas, de vários tipos de sistemas, que podem ser grandes e/ou desordenados (CAR e PARRINELLO, 1985).

Com essa proposta, Car e Parrinello uniram as vantagens dos dois métodos *ab initio* mais conhecidos (DME e DMBO), em um novo, computacionalmente mais eficiente, que é capaz de evitar a minimização explícita do funcional de energia a cada novo passo e utiliza um passo de integração relativamente grande (MARX e HUTTER, 2009; CAR e PARRINELLO, 1985). Para que o cálculo de DM gere as posições atômicas e informações sobre a estrutura eletrônica de um determinado conjunto de partículas é necessário que se forneça dados suficientes ao programa. Esses dados são as condições de contorno iniciais que se impõe ao sistema de estudo. O movimento das partículas é dado pela solução das equações de movimento de Newton. A integração dessas equações descrevem muito precisamente a evolução do comportamento do sistema de estudo em função do tempo.

Introdutoriamente, apresentaremos algumas das aproximações que dão suporte às ideias de Car e Parrinello no que diz respeito ao desenvolvimento da DMCP.

### 2.1 Aproximação de Born Oppenheimer

O cálculo da estrutura eletrônica de sistemas nanoestruturados é feito resolvendo a equação de Schrödinger. A equação de Schrödinger descreve a dinâmica de sistemas quânticos, desde que se utilize uma função de onda que a satisfaça. Entretanto essa equação só possui solução analítica quando escrita para um átomo que possua apenas um elétron. Como os sistemas reais são compostos por muitos átomos

que, em geral, possuem vários elétrons, a resolução dessa equação, na sua forma original, se torna infactível. É sempre necessário, desde que se queira representar um sistema real, recorrer a simplificações para que se alcance a resolução da equação de Schrödinger e a Aproximação de Born Oppenheimer (ABO) é utilizada em quase todos os métodos de DM. A ABO, também conhecida como aproximação adiabática, é um dos temas mais importantes da química quântica e da física atômica e molecular. Ela propõe uma simplificação muito eficiente na resolução da equação de Schrödinger. (CAMARGO, 2001; SZABO, 1996).

Na ABO considera-se os núcleos atômicos muito mais pesados que os elétrons. Dessa forma o movimento eletrônico é muito mais rápido que o movimento nuclear e os núcleos são considerados “frios” quando comparados aos elétrons. Desde que se possa fazer essa consideração a energia cinética nuclear é desprezada em função de um sistema onde os elétrons se movimentam em um campo de núcleos fixos e a energia potencial de interação núcleo-núcleo é constante (SZABO, A. 1996). Podemos escrever a função de onda eletrônica tratando apenas o movimento dos elétrons e dependendo explicitamente das coordenadas eletrônicas ( $\mathbf{r}$ ) e, parametricamente, das coordenadas nucleares ( $\mathbf{R}$ ), conforme a equação abaixo representada, que representa a expansão adiabática.

$$\psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}) = \phi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\})\chi(\{\mathbf{R}\}). \quad (1)$$

O Hamiltoniano é um operador que atua sobre a função de onda na equação de Schrödinger e corresponde à energia total do sistema. Dessa forma ele é composto pela energia cinética nuclear, energia cinética eletrônica, energia potencial de interação elétron-elétron, energia potencial de interação núcleo-núcleo e energia potencial de interação elétron-núcleo. Com essa aproximação a equação de Schrödinger inicial desacopla em duas outras: uma eletrônica e outra nuclear. O Hamiltoniano eletrônico, em unidades atômicas, que é representado pela energia cinética eletrônica, energia potencial de interação elétron-núcleo e energia potencial de interação elétron-elétron

$$\hat{H}_{el}\psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}) = \varepsilon_{el}\psi(\{\mathbf{r}\}, \{\mathbf{R}\}) \quad (2)$$

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

Consequentemente, se torna possível resolver a equação de Schrödinger para a parte eletrônica em cada posição fixa dos núcleos e, posteriormente, resolver a parte nuclear, utilizando o Hamiltoniano, que envolve a energia cinética nuclear e a energia total

$$\hat{H}_{nuc} = - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \mathcal{E}_{tot}(\mathbf{R}_A). \quad (4)$$

Para tanto, é interessante ressaltar que a energia total representada é dada por

$$\mathcal{E}_{tot} = \mathcal{E}_{el\acute{e}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (5)$$

de forma que incluía o termo de repulsão núcleo-núcleo, por isso esse termo não aparece no Hamiltoniano eletrônico e a energia encontrada a partir da resolução da equação de Schrödinger para os elétrons pode ser utilizada na equação (4) (a energia eletrônica é o potencial para o movimento dos núcleos), resolvendo o problema nuclear. Isto porque, os núcleos se movem em uma superfície de energia potencial obtida da resolução do problema eletrônico (SZABO, A. 1996).

Entretanto, tratar o problema eletrônico através da resolução da equação de Schrödinger está longe de ser uma tarefa simples, pois mesmo depois de simplificado ainda se trata de um problema com muitas partículas. Existem diversos métodos de aproximação para resolver o problema eletrônico. Na próxima seção apresentaremos o método DFT.

## 2.2 Teoria do Funcional Densidade

Embora simplificado, o Hamiltoniano eletrônico não possui solução trivial, em função de se tratar de um problema de muitos átomos. O método *ab initio* DFT é muito utilizado para solucionar o problema eletrônico porque descreve corretamente as interações elétron-elétron e consegue tratar sistemas grandes, fazendo uso da densidade eletrônica.

Esse método admite a existência de um funcional da densidade de carga. A energia total é dada por

$$E[\rho] = \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + G[\rho], \quad (6)$$

onde o primeiro termo representa a atração eletrostática, o segundo é o termo de Hartree e o último termo é definido como

$$G[\rho] = T[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (7)$$

que é somada energia cinética de um sistema de elétrons não interagentes com a energia de troca e correlação de um sistema interagente com densidade  $\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r})|^2$ , onde  $\phi_i$  é um orbital eletrônico.

A fórmula exata para a energia de troca e correlação não é conhecida, então assume-se que se  $\rho(\mathbf{r})$  variar de forma suficientemente lenta, é possível escrever a energia de troca e correlação  $E_{xc}$  em função da energia de troca e correlação por elétron de um gás de elétrons uniforme  $\varepsilon_{xc}$

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))d\mathbf{r}. \quad (8)$$

Substituindo a equação (8) nas equações (7) e (6), observamos que o funcional de energia pode ser escrito como:

$$E[\rho] = \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + T[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))d\mathbf{r}. \quad (9)$$

O termo de energia cinética  $T[\rho]$  pode ser escrito na forma

$$T[\rho] = - \sum_{i=1}^N \int \phi_i(\mathbf{r})^* \nabla^2 \phi_i(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (10)$$

No formalismo da DFT, a densidade de carga efetiva é aquela que minimiza o funcional da energia. Para tanto é necessário variar os orbitais  $\phi_i$  e introduzir os multiplicadores de Lagrange  $\varepsilon_i$  de forma que o número de elétrons seja constante, conforme o vínculo

$$\int \rho(\mathbf{r}) d(\mathbf{r}) = N. \quad (11)$$

Do cálculo variacional temos a equação de Kohn-Sham (KS):

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + V(\mathbf{r}) \right] \phi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \phi_i, \quad (12)$$

onde

$$V(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + \chi_{xc}[\rho]. \quad (13)$$

De modo que  $\chi_{xc}$  é o potencial de troca e correlação definido por:

$$\chi_{xc}[\rho] = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = \frac{d}{d\rho} (\rho \varepsilon_{xc}[\rho]). \quad (14)$$

A densidade de carga do estado fundamental do sistema será dada por:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r})|^2. \quad (15)$$

E a equação (13) pode ser reescrita como:

$$V(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}. \quad (16)$$

As equações (12), (15) e (16) são as famosas equações de KS.

A energia total do sistema em função dos autovalores  $\varepsilon_i$  pode ser escrita como:

$$E[\rho] = \sum_i^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + \int \rho(\mathbf{r})(\varepsilon_{xc}[\rho] - \chi_{xc}[\rho]) d\mathbf{r} \quad (17)$$

ou

$$E[\rho] = \sum_i^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{xc}[\rho] - \int \chi_{xc}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (18)$$

Em suma, deve-se resolver as equações de KS a fim de encontrar a densidade de carga que minimiza a energia total do sistema, fornecendo a energia do estado fundamental através do funcional densidade (BAIERLE e ROSSO, 2007; AMORIM, 2005).

### 2.3 Evolução do Sistema a Partir da Solução das Equações de Movimento

As equações de movimento no método de CP são obtidas das equações associativas de Euler-Lagrange (EL). Essas equações são válidas apenas quando as forças do sistema são deriváveis de uma energia potencial e quando os vínculos existentes possam ser classificados como holonômicos – sistemas cujos vínculos dependem apenas das coordenadas espaciais e do tempo, sem apresentar dependência com as velocidades.

As equações de EL tem por objetivo determinar as equações que representam a evolução do comportamento do sistema em questão. Na DMCP essas equações são obtidas para as posições nucleares ( $R$ ) e orbitais ( $\psi$ ), segundo às equações associativas de EL, escritas abaixo:

$$\frac{\partial L_{CP}}{\partial R_I} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L_{CP}}{\partial \dot{R}_I} \right) \quad (19)$$

e

$$\frac{\partial L_{CP}}{\partial \psi_i^*} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial L_{CP}}{\partial \dot{\psi}_i^*} \right). \quad (20)$$

Para tanto é necessário que se determine a Lagrangeana desse sistema considerando as condições de contorno relacionadas ao sistema de estudo. Car e Parrinello definiram uma Lagrangeana que associa uma energia cinética fictícia para os elétrons, considerando as posições orbitais dadas pela função de onda eletrônica, com a energia cinética nuclear (iônica) e com o funcional de energia de Kohn-Sham, que denota a energia potencial do sistema. Essa equação será melhor discutida na seção 2.4 e pode ser vista abaixo (AGUIAR *et al*, 2011; MARX e HUTTER, 2009).

$$L_{CP} = \mu \sum_{i=1}^n \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^n M_I \dot{R}_I^2 - E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] + \sum_{i,j} \Lambda_{ij} (\langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_i(\mathbf{r}) \rangle - \delta_{ij}). \quad (21)$$

As equações de movimento de CP são obtidas a partir da substituição da Lagrangeana estendida de CP, equação (21), nas equações de EL (19) e (20), e são escritas na forma:

$$M_I \ddot{R}_I(t) = - \frac{\partial E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\partial R_I} \quad (22)$$

e

$$\mu \ddot{\psi}_i(\mathbf{r}, t) = - \frac{\delta E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\delta \psi_i^*(\mathbf{r}, t)} + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j(\mathbf{r}, t). \quad (23)$$

As equações (22) e (23) trazem, explicitamente, as acelerações dos sistemas iônico e eletrônico. Ambas as equações representam a força sobre os núcleos e sobre os orbitais. A integração dessas equações geram informações sobre as posições e velocidades de todos os átomos do sistema de estudo (AGUIAR *et al*, 2011). A partir dessas informações se torna possível analisar a evolução temporal das moléculas estudadas e avaliar os parâmetros geométricos e eletrônicos de interesse.

Nas equações de movimento de CP os vínculos do sistema são holonômicos, de modo que deve haver uma conservação de energia de acordo com a dinâmica clássica. As energias conservadas nesse métodos são

$$E_{cons} = \frac{1}{2} \sum_I M_I \dot{R}_I^2 + \mu \sum_i \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] \quad (24)$$

e

$$E_{Fís} = \frac{1}{2} \sum_I M_I \dot{R}_I^2 + E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]. \quad (25)$$

A conservação dessas energias durante o processo de simulação serve como uma verificação muito precisa do algoritmo de integração das equações de movimento.

A energia conservada  $E_{cons}$  é a soma das energias cinéticas nuclear e eletrônica com a energia potencial eletrônica. Já a energia física  $E_{FIS}$  é a soma apenas da energia cinética nuclear com a energia potencial eletrônica e tem esse nome porque representa duas quantidades que possuem realmente significados físicos.

### 2.3.1 Integração das Equações de Movimento de Car-Parrinello

No método de CP as integrações são feitas a partir de dois algoritmos específicos. São eles *Verlet* e *Velocity Verlet*. Inicialmente, Car e Parrinello utilizaram o algoritmo *Verlet* para determinar as posições atômicas e gerar a dinâmica do sistema (CAR e PARRINELLO, 1985). Um tempo depois utilizaram o algoritmo *Velocity Verlet* para este fim (TUCKERMAN e PARRINELLO, 1994).

O algoritmo mais utilizado nas simulações, inclusive nesta, de DMCP é o *Verlet*. Ele requer um menor custo computacional quando comparado com o algoritmo *Velocity Verlet*, porque requer uma menor quantidade de operações e menor custo de armazenamento. Em contrapartida o *Velocity Verlet* acopla mais facilmente o termostato de Nosé-Hoover, que trata do controle de temperatura do sistema como será mostrado na seção 2.6.3, via escala de velocidade. A escolha entre os algoritmos deve ser feita conforme o sistema analisado e as condições iniciais do problema.

Para melhorar a compreensão sobre o método de DMCP, discutiremos no próximo tópico cada termo da Lagrangeana de CP.

### 2.4 Sobre a Função Lagrangeana de Car-Parrinello

A Lagrangeana de CP já foi apresentada na seção 2.1 pela equação (21) que pode ser vista abaixo.

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

Nessa equação, Car e Parrinello tratam uma entidade quântica, o elétron, através do formalismo clássico de Lagrange. A Lagrangeana de CP apresenta dois

termos de energia cinética, que são as energias eletrônica e nuclear, um termo do funcional de energia de KS e uma restrição de ortonormalidade.

### 2.4.1 Energia Cinética Eletrônica

O primeiro termo dessa equação representa a energia cinética fictícia dos elétrons e é a novidade do método de CP. A energia cinética eletrônica é chamada fictícia porque as posições eletrônicas são determinadas pela função de onda ( $\psi$ ) do elétron e porque este termo traz um parâmetro de adiabaticidade intitulado, oportunamente, de massa fictícia, que é o parâmetro  $\mu$ . Embora esse termo não seja uma energia cinética clássica, porque a massa fictícia não possui unidade de massa e a posição seja dada pelo estado quântico, ele apresenta uma configuração muito semelhante à ela e, em função disso, é visto como tal, condicionado ao termo “fictícia” para que fique clara a natureza não clássica da entidade por ele representada. Essa energia representa com grande precisão, no cálculo de DM, a energia cinética dos elétrons envolvidos no processo dinâmico de propagação do movimento dos átomos. A energia cinética fictícia dos elétrons é dada pela seguinte equação

$$T_e = \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^n \langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_i(\mathbf{r}) \rangle. \quad (26)$$

O parâmetro de massa fictícia  $\mu$  possui dimensão de energia vezes tempo ao quadrado (hartree x  $\text{atu}^2$ ). A adiabaticidade do sistema pode ser alcançada fazendo pequenas modificações na massa fictícia, no entanto, discutiremos mais sobre isso na seção 2.7, onde falaremos sobre a importância do controle da adiabaticidade do sistema.

### 2.4.2 Energia Cinética Iônica

No segundo termo da Lagrangeana de CP temos a energia cinética iônica, ou energia cinética dos núcleos, onde  $M$  é a massa dos núcleos e  $\dot{R}$  representa a velocidade dos núcleos. Essa equação é inteiramente clássica e pode ser vista abaixo

$$T_I = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^n M_I \dot{R}_I^2. \quad (27)$$

### 2.4.3 Funcional de Energia de Kohn-Sham

Com o intuito de melhorar a descrição do comportamento eletrônico do sistema e alcançar uma descrição mais precisa para sistemas de muitas partículas, o termo que representa a energia potencial eletrônica na Lagrangeana clássica é o funcional de energia de KS, que se dá nos moldes da DFT vista na seção 2.2. Essa energia é representada pelo terceiro termo da Lagrangeana de CP

$$E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] = \sum_i^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{xc}[\rho] - \int \chi_{xc}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (28)$$

Nessa equação o primeiro termo é a energia cinética dos elétrons não interagentes. O segundo é o termo de interação coulombiana média entre os elétrons em que  $\rho(\mathbf{r})$  é a densidade eletrônica. O terceiro é o funcional da energia de troca e correlação. O quarto termo é a energia devido ao potencial externo gerado pelos núcleos.

Como a DFT só tem validade no estado fundamental, os elétrons devem permanecer na superfície de BO, que representa o estado de menor energia para os elétrons, para qualquer configuração nuclear. Nesse sentido, e para satisfazer essa premissa, no início da simulação de DM uma minimização deve ser feita, com o intuito de encontrar a função de onda que minimize o funcional da densidade eletrônica, para que os resultados tenham sentido físico.

### 2.4.4 Restrição de Ortonormalidade

Um termo que garantirá as restrições de ortonormalidade às funções de onda é o quarto e último termo da Lagrangeana de CP. Com o auxílio dos multiplicadores de Lagrange  $\Lambda_{ij}$  esse termo é responsável por sujeitar às funções de onda às restrições do vínculo:

$$\langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_j(\mathbf{r}) \rangle = \delta_{ij}.$$

O termo  $\Lambda_{ij}$  representa uma matriz composta por multiplicadores, que no método de CP são considerados forças adicionais que atuam sobre as funções de onda com o intuito de mantê-las ortonormais durante a simulação.

## 2.5 Análise das Forças na Dinâmica Molecular

A análise das forças na simulação de DM é de primordial importância no que diz respeito a estrutura molecular. A rigidez das ligações de valência, a tendência dessas ligações ocorrerem em certos ângulos específicos, as distorções na geometria, tudo isso ocorre em função das forças que atuam no sistema (FEYNMAN, 1939).

Considerando que as forças do núcleo atômico de uma molécula são atrações clássicas que obedecem a lei de Coulomb, que os elétrons são impedidos de colapsar obedecendo a equação de Schrödinger e tendo os núcleos como pontos de massa em posições fixas, as forças podem ser calculadas para uma dada configuração específica do sistema (FEYNMAN, 1939).

No método de CP as forças sobre os núcleos podem ser calculadas diretamente da estrutura eletrônica do sistema (AGUIAR *et al.*, 2011), conforme a equação

$$F_I(\mathbf{R}_I) = -\frac{\partial E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]}{\partial R_I} = -|\nabla\langle\psi_i|\hat{H}^{KS}|\psi_i\rangle|. \quad (29)$$

As forças "fictícias" sobre os orbitais eletrônicos podem ser calculadas aplicando o Hamiltoniano de KS sobre os orbitais conforme sugere à equação abaixo.

$$F_i(\psi_i) = -\hat{H}^{KS}\psi_i(\mathbf{r}, t) + \sum_j \Lambda_{ij} \psi_j(\mathbf{r}, t). \quad (30)$$

## 2.6 Importância do Controle da Adiabaticidade do Sistema

Em função da grande diferença entre as massas dos elétrons e dos núcleos os seus movimentos acontecem em uma escala temporal bem separada, de forma que os elétrons, bem mais rápidos que os núcleos, têm tempo suficiente para se ajustarem ao movimento nuclear. Por isso, na ABO elétrons e núcleos são tratados de forma

separada. Para que a aproximação adiabática seja satisfeita, é necessário que a energia dos sistemas eletrônico e iônico permaneçam bem separadas durante toda a simulação. Isso ocorre quando os elétrons se mantêm na superfície de BO, que é a superfície de menor energia que pode ser ocupada (estado fundamental), durante toda a simulação.

Na prática, podemos observar que os elétrons se mantiveram no estado fundamental analisando a energia cinética eletrônica durante a simulação computacional. Isso é feito gerando um gráfico com as energias cinéticas dos sistemas eletrônico e iônico em função do tempo de simulação. Observando o gráfico, é possível:

- Analisar a variação nas energias cinéticas dos dois sistemas;
- Verificar se elas se mantêm separadas durante todo tempo de simulação;
- Fazer uma estimativa, caso a energia cinética eletrônica esteja saindo do estado fundamental, de quanto tempo o sistema levaria para perder a adiabaticidade;
- Decidir se há necessidade de parar o cálculo para ajustar alguns parâmetros, ou se a simulação deve continuar porque está se comportando como um sistema físico real sem necessidade de intervenção.

A separação adiabática não será alcançada se ocorrer uma troca de energia entre os subsistemas eletrônico e iônico. Essa troca de energia fará com que os orbitais eletrônicos se aqueçam, levando a função de onda para um estado excitado, o que resultará em uma não representação correta do sistema físico.

### 2.6.1 Influência da Massa Fictícia

O espectro de frequência vibracional eletrônico é dado por

$$\omega_{ij} = \left[ \frac{2(\varepsilon_i - \varepsilon_j)}{\mu} \right]^{1/2}, \quad (31)$$

onde  $\varepsilon_i$  e  $\varepsilon_j$  são os autovalores dos orbitais desocupados e ocupados e  $\mu$  é a massa fictícia dos elétrons (MARX e HUTTER, 2009). De modo que a mais baixa frequência vibracional que pode ser alcançada é dada por

$$\omega_{min} \propto \left[ \frac{E_{gap}}{\mu} \right]^{1/2} \quad (32)$$

e a mais alta é

$$\omega_{m\acute{a}x} \propto \left[ \frac{E_{cut}}{\mu} \right]^{1/2}, \quad (33)$$

onde  $E_{gap}$  é a energia eletrônica entre o mais baixo orbital molecular não ocupado (LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) e o mais alto orbital molecular ocupado (HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*) (MARX e HUTTER, 2009).  $E_{cut}$  é a energia cinética de corte para a expansão das funções de onda em termos do conjunto de bases de ondas planas.

Quanto maior a diferença entre as frequências eletrônica e nuclear, maior a adiabaticidade do sistema. O parâmetro que dispomos para controlar essa separação é a massa fictícia  $\mu$  que, em função disso, é chamada de parâmetro de adiabaticidade. Ele pode ser ajustado conforme o comportamento do sistema visando manter os sistemas eletrônico e iônico sem trocas de energia. Essa separação entre os dois sistemas poderá ser observada graficamente e com bastante detalhe na seção 4.1.1, onde demonstramos a perfeita adiabaticidade alcançada pelo sistema aqui analisado.

### 2.6.2 Influência do Tamanho do Passo de Integração

Outra forma de controlar a adiabaticidade do sistema é fazendo alterações no tamanho do passo de tempo máximo  $\Delta t_{m\acute{a}x}$ , conforme a relação abaixo (MARX e HUTTER, 2009)

$$\Delta t_{m\acute{a}x} \propto \left[ \frac{\mu}{E_{cut}} \right]^{1/2}, \quad (34)$$

ou seja, ajustando o tamanho do passo de tempo ao valor da massa fictícia. Fazendo uma comparação entre a equação 33 e 34, temos que  $\Delta t_{m\acute{a}x}$  é inversamente proporcional à mais alta frequência do sistema  $\omega_{m\acute{a}x}$ , dessa forma, se precisarmos diminuir essa frequência, podemos aumentar o tamanho do passo de tempo. Entretanto, essa alteração deve ser feita com certa cautela, porque um aumento muito grande no passo de integração pode levar a um resultado não físico, devido à relação de proporcionalidade

dada pela equação 34, ao passo que um passo de integração muito pequeno pode gerar um custo computacional muito elevado.

### 2.6.3 Influência da Temperatura do Sistema

Outro fator que impede que a função de onda eletrônica saia do estado fundamental é o controle adequado da temperatura do sistema. Manter os elétrons "frios" significa manter a adiabaticidade do sistema. Um potencial aumento de temperatura gera uma maior agitação no sistema eletrônico, o que acarreta uma elevação na energia cinética. Esse aumento viabiliza as trocas de energia entre os sistemas iônico e eletrônico provocando a perda da adiabaticidade.

O método utilizado para controlar a temperatura dos sistemas eletrônico e iônico consiste em acoplar o termostato de *Nosé-Hoover* (NH) no sistema de interesse e deixar que ele atue, já que é compatível com o algoritmo de *Verlet*, durante toda a propagação dos sistemas na simulação computacional. É possível acoplar o termostato de NH tanto nos íons quanto nos elétrons, de modo que ele controla individualmente cada sistema. O termostato de NH foi desenvolvido inicialmente por Nosé (NOSÉ 1984a; 1984b) e aperfeiçoado por Hoover (HOOVER, 1985). Em 1994 (TUCKERMAN & PARRINELLO, 1994) o termostato de NH foi utilizado na DMCP nos dois sistemas, nuclear e eletrônico, a fim de melhorar o controle das oscilações e impedir que os elétrons deixem a superfície de BO. Mas esse modelo ainda não era suficiente porque não conseguia controlar as flutuações térmicas das próprias variáveis do termostato. Para contornar essas limitações os pesquisadores Glenn J. Martyna, Michael L. Klein e Mark Tuckerman (MARTYNA *et al.*, 1992) propuseram o método de cadeia de NH. Esse é o método utilizado atualmente.

No método de cadeia as equações de movimento de CP são reescritas a fim de incluir um conjunto de termostatos para os elétrons  $\{\eta_1, \dots, \eta_M\}$  e outro para os íons  $\{\xi_1, \dots, \xi_M\}$  com o intuito de controlar as flutuações térmicas nos graus de liberdade dos termostatos. Dessa forma, a equação de movimento eletrônica se torna

$$\mu|\ddot{\psi}_i(t)\rangle = -f_i\hat{H}|\psi_i(t)\rangle + \sum_j \Lambda_{ij} |\psi_i(t)\rangle - \mu\dot{\eta}_t |\psi_i(t)\rangle \quad (35)$$

e, de modo análogo, a equação de movimento nuclear toma a forma

$$M_I \ddot{R}_I = F_I - M_I \dot{\xi}_I \dot{R}_I, \quad (36)$$

de maneira que a temperatura é considerada dentro da evolução das variáveis termostáticas conforme descreve Tuckerman e Parrinello em 1994 e Martyna *et al* em 1992.

## 2.7 Outras Aproximações Utilizadas na Descrição do Sistema Eletrônico

Os elétrons são entidades físicas que apresentam um comportamento cuja descrição é feita em termos probabilísticos pela mecânica quântica. Para sistemas com muitos elétrons essa descrição só pode ser feita analiticamente através de aproximações.

### 2.7.1 Ondas Planas

A descrição do sistema eletrônico através da expansão dos autoestados de KS em um conjunto de funções de base é uma estratégia muito eficiente para se calcular a energia eletrônica do estado fundamental. Em síntese, os orbitais de KS podem ser expandidos em termos de um conjunto de funções de base (BAIERLE e ROSSO, 2007). No método de CP essas funções de base seguem o modelo de ondas planas (CAR & PARRINELLO, 1985).

A utilização de ondas planas simplifica o tratamento matemático e leva a resoluções muito eficientes das equações de KS. As ondas planas são um conjunto de funções que descrevem grandes sistemas de forma muito precisa, além disso são ortonormais e independentes das posições nucleares. Adicionalmente, como elas não dependem das posições dos átomos, o teorema de Hellmann-Feynman pode ser aplicado diretamente no cálculo das forças atômicas e permitem o uso das transformadas de Fourier para transferir quantidades do espaço real para o espaço recíproco e vice-versa (MEYER B, 2006).

A periodicidade do sistema representado por ondas planas assegura a expansão dos orbitais por meio do teorema de Bloch (BLOCH, 1929). Desse modo, os orbitais de KS  $\psi_i(\mathbf{r})$  são escritos como funções de Bloch  $\psi_{i,k}(\mathbf{r})$ , como sugere a equação abaixo

$$\psi_{i,k}(\mathbf{r}) = e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} u_{ik}(\mathbf{r}), \quad (37)$$

onde  $u_{ik}(\mathbf{r})$  é a parte periódica da função, de modo que  $u$  se repete para todas as células unitárias,  $e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}}$  é a variação para as diferentes células e  $\mathbf{k}$  é o vetor da rede recíproca.

É possível expandir qualquer função como uma combinação linear de ondas planas (orbitais moleculares são expandidos como combinações lineares de orbitais atômicos). Nesse sentido, na expansão de base de ondas planas, temos

$$u_{ik}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_{\mathbf{G}} C_{i,\mathbf{k}+\mathbf{G}} e^{i\mathbf{G}\cdot\mathbf{r}} \quad (38)$$

e, utilizando essa definição, podemos escrever os autoestados de KS na representação de ondas planas, conforme a equação abaixo representada

$$\psi_{i,k}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_{\mathbf{G}} C_{i,\mathbf{k}+\mathbf{G}} e^{i(\mathbf{k}+\mathbf{G})\cdot\mathbf{r}}, \quad (39)$$

onde  $1/\sqrt{\Omega}$  é a constante de normalização, sendo que  $\Omega$  é 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.

Quando essas bases são aplicadas nas equações de KS e realiza-se uma integração sobre  $\mathbf{r}$ , obtemos uma equação que determina a energia de corte para o conjunto de base de ondas planas, conforme a equação abaixo

$$\frac{\hbar^2}{2m} |\mathbf{k} + \mathbf{G}|^2 \leq E_{cut}. \quad (40)$$

A energia de corte de ondas planas,  $E_{cut}$ , representa um conjunto de base finito, de forma que na expansão dos autoestados de KS não temos mais um número infinito de funções de base, o que diminui o tempo necessário para a realização dos cálculos. Entretanto, é necessário que se aumente o valor da energia de corte para diminuir o erro no cálculo da energia total. Esse balanceamento é feito através de testes computacionais (MEYER, 2006; TOLEDO, 2013; BAIERLE e ROSSO, 2007).

Mesmo com a utilização de um modelo matemático mais simples, através da representação da propagação do elétron como uma onda plana, ainda é necessário um

grande número de ondas planas para representar os estados do caroço iônico, onde estão os elétrons das camadas internas do átomo e os íons. Nesse sentido, um método que torna o problema computacionalmente mais fácil de ser resolvido é o método dos pseudopotenciais, que trata das interações elétron-núcleo (BAIERLE e ROSSO, 2007).

### 2.7.2 Pseudopotenciais

Nesse método são inseridos pseudopotenciais que representam o potencial do caroço iônico eliminando a necessidade de se utilizar estados de caroço. Esse método faz com que se trate de forma separada os elétrons de valência, que efetivamente participam das ligações químicas, e os elétrons de caroço. O caroço iônico representa as interações entre os elétrons que estão mais fortemente ligados ao núcleo devido a sua maior proximidade e os núcleos. Então os elétrons de caroço são mantidos fixos na representação dos pseudopotenciais, porque a distribuição desses elétrons praticamente não se altera em um ambiente químico diferente, e só os elétrons de valência participam do cálculo (MEYER, 2006; BAIERLE e ROSSO, 2007).

Como essa região do caroço será "congelada", menos autoestados das equações de KS terão de ser calculados, de forma que o cálculo será facilitado com essa aproximação. Computacionalmente falando, isso se reflete em um menor tempo de simulação e em uma solução aproximada, mas que representa fielmente os processos que ocorrem na natureza (MEYER, 2006). Na região do caroço iônico o forte potencial de atração entre os núcleos e os elétrons de caroço é substituído por um pseudopotencial. E a função de onda dos elétrons de valência é substituída por uma pseudo função de onda, mais suave na região do caroço e igual a função de onda de todos os elétrons na região de valência (MEYER, 2006; AMORIM, 2005).

Os pseudopotenciais são amplamente referenciados na literatura, onde podemos observar uma classificação distinta entre eles: os pseudopotenciais empíricos, que são desenvolvidos a partir de dados experimentais e os pseudopotenciais *ab initio*, que são absolutamente teóricos. Dentro dos potenciais *ab initio* podemos destacar os pseudopotenciais de norma conservada e os de norma não conservada, ou *ultrasoft*. Estes últimos foram desenvolvidos e aperfeiçoados por Vanderbilt entre 1985 e 1990 (VANDERBILT, 1985; 1990).

## CAPÍTULO 3 – PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

Para o estudo da Curcumina em solução com Metanol desenvolveu-se os modelos considerando-se todos os parâmetros necessários para a representação de um sistema real em condições ambientes. Nesta seção constarão todas as etapas da execução e dos procedimentos seguidos para a realização da DMCP, bem como os parâmetros que representam os sistemas, as condições de contorno para simular um modelo real e os *softwares* que possibilitaram a representação computacional.

### 3.1 Desenho e Otimização da Estrutura

Inicialmente utilizou-se o *software HyperChem Professional 8.0* (HYPERCUBE™, 2010) para o desenho e para uma pré-otimização das estruturas.

Nessa etapa foram construídas duas "caixas" - que é apenas um conceito, pois representa somente as dimensões do sistema e não uma barreira física real – retangulares. A caixa menor (Sistema I) apresenta dimensões de 10, 10 e 22 Å, contendo 1 molécula de curcumina (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>) e 29 moléculas de metanol (CH<sub>4</sub>O), totalizando assim 221 átomos, sendo 35 átomos de oxigênio, 50 átomos de carbono e 136 átomos de hidrogênio. A caixa maior (Sistema II) apresenta dimensões de 13, 10 e 26 Å, contendo 1 molécula de curcumina (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>) e 42 moléculas de metanol (CH<sub>4</sub>O), totalizando assim 299 átomos, sendo 48 átomos de oxigênio, 63 átomos de carbono e 188 átomos de hidrogênio. Ambos os sistemas apresentam a mesma densidade, sendo essa a densidade do metanol líquido, 791,8 Kg/m<sup>3</sup>.

A Tabela 1 apresenta um resumo da quantidade de átomos e moléculas presente nos dois sistemas estudados.

Tabela 1 – Quantidade de átomos e moléculas nos dois sistemas simulados.

	Nº de Moléculas	Nº de Hidrogênios	Nº de Oxigênios	Nº de Carbonos	Nº total de Átomos
Sistema I	30	136	35	50	221
Sistema II	43	188	48	63	299

A estrutura do sistema foi otimizada com a utilização do algoritmo *Polak-Ribiere* – disponível no *software HyperChem* – com condições periódicas. Essa otimização fornece resultados aproximados da geometria de equilíbrio do sistema.

Os sistemas gerados após os procedimentos anteriormente citados, do qual extraímos, por meio de um arquivo de texto, as coordenadas espaciais de cada átomo, pode ser observado na Figura 9.

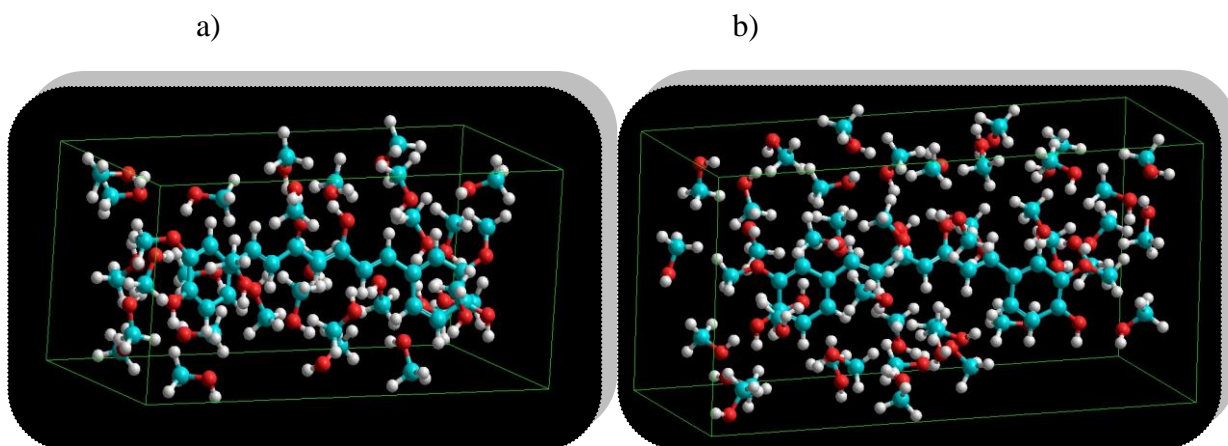


Figura 9 – Caixa com Curcumina em Metanol pós-otimização feita no *software HyperChem*. a) Sistema I. b) Sistema II.

### 3.2 Simulação de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello

Para a realização da simulação computacional *ab initio* de DMCP foi utilizado o código computacional de CP presente no *software Quantum Espresso (QE)* (GIANNOZZI *et al*, 2009). A seguir serão discutidos os parâmetros e condições de contorno utilizados no arquivo de entrada, o "*input*", executado pelo programa QE. O *input* é o arquivo que será executado pelo pacote do QE e deve conter todos os parâmetros considerados para a obtenção de um sistema representativo e todos os comandos que devem ser fornecidos ao programa, bem como as posições espaciais dos átomos, que compõe o modelo proposto, geradas pelo programa *HyperChem*.

Nesses sistemas a função de onda eletrônica foi levada para o mínimo de energia, a superfície de BO, o que equivale a deixar todos os elétrons no estado fundamental considerando que a DMCP não é feita para estados excitados, utilizando o algoritmo *Steepest Descent*. Após a minimização da energia, a dinâmica foi realizada, através da integração das equações de movimento, utilizando o algoritmo *Verlet* tanto para o sistema eletrônico quanto para o sistema iônico.

A estrutura eletrônica foi tratada dentro da aproximação do gradiente generalizado para a DFT, usando o funcional de troca-correlação Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE). Os elétrons do caroço foram tratados através dos pseudopotenciais *ultrasoft de Vanderbilt*, enquanto que os elétrons de valência foram representados pelo conjunto de funções de base de ondas planas. Estas foram truncadas em uma energia cinética de corte ( $E_{cutwfc}$ ) de 25 Ry, que representa a energia cinética máxima considerada para as ondas planas. Já a energia cinética de corte de ondas planas para a densidade de cargas ( $E_{cutrho}$ ), que representa o número de ondas planas utilizadas na expansão da densidade de cargas e do potencial, deve ser escolhida conforme os pseudopotenciais utilizados. Para os pseudopotenciais *ultrasoft de Vanderbilt* a recomendação é que se utilize um valor entre 8 e 12 vezes o valor de  $E_{cutwfc}$ , então utilizamos o valor mínimo recomendado que equivale a 200 Ry. O parâmetro de massa fictícia  $\mu$  utilizado foi 400 a.u. e o passo de integração  $\Delta t$  foi de 5 a.t.u. que corresponde a aproximadamente 0,121 fs.

A temperatura do sistema iônico foi controlada através da utilização do termostato de *Nosé-Hoover*, que manteve a temperatura em torno de 300 K durante toda a simulação, com frequência de 50 THz. A temperatura do sistema eletrônico não foi controlada. Sabendo que o volume, o número de partículas e a temperatura foram mantidos fixos, podemos concluir que os sistemas são representados pelo modelo de ensemble canônico (NVT). As coordenadas das posições atômicas e as velocidades do sistema foram coletadas a cada 10 passos de integração (1,21 fs) durante os 48,38 ps de simulação computacional atingidos para o sistema Curcumina – Metanol.

### 3.3 Visualização e Análise dos Resultados

Após o término dos cálculos, os dados para a determinação dos parâmetros geométricos da Curcumina em Metanol foram analisados. A visualização da trajetória do sistema foi feita através do *software Visual Molecular Dynamics (VMD)* (HUMPHREY et al, 1996). A análise dos dados para determinação dos comprimentos de ligação, ângulos de ligação, função de distribuição radial de pares, tempo médio de residência, entre outros, foram feitos utilizando o *software gqtea*, desenvolvido pelo prof. Dr. Ademir João Camargo, líder do Grupo QTEA (Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis). Essa análise foi feita para o Sistema I e comparada com os resultados da dinâmica da Curcumina no vácuo apresentados por Eduardo Toledo

(TOLEDO, 2013). Adicionalmente, uma comparação entre os sistemas I e II foi feita pela análise da estrutura do líquido através da função de distribuição radial de pares e do tempo médio de residência. Os sítios discutidos nessa comparação são aqueles que apresentaram as maiores interações com o solvente, gerando pontes de hidrogênio.

## **CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A partir dos cálculos realizados, como descritos no capítulo anterior vamos analisar as variações que ocorreram nos parâmetros geométricos, estruturais e eletrônicos da Curcumina na presença do solvente. Na primeira parte deste capítulo comparamos os resultados obtidos na DMCP para a Curcumina em metanol, representados pelo Sistema I, com os resultados para essa mesma molécula no vácuo (TOLEDO, 2013). Na segunda parte é feita uma comparação entre os sistemas I e II a fim de identificar as principais modificações causadas pelo aumento da caixa simulada nos sítios de interesse. Todos os resultados analisados são descritos no decorrer deste capítulo.

### **4.1 Energias**

Inicialmente é necessário que se faça algumas análises a fim de garantir que os resultados obtidos tenham significados físicos coerentes. Para tanto, vamos observar a evolução temporal das energias dos sistemas I e II.

#### **4.1.1 Controlando a Adiabaticidade do Sistema**

Como mencionado anteriormente, o controle da adiabaticidade do sistema é extremamente importante para garantir que a dinâmica tenha resultados coerentes. A separação adiabática das energias nos mostra que os elétrons permaneceram na superfície de BO e, portanto, não alcançaram estados excitados. A Figura 10 mostra que a separação adiabática foi alcançada durante toda a simulação, garantindo que os elétrons não saíram do estado fundamental, em ambos os sistemas simulados. A reta de regressão foi traçada para a energia cinética eletrônica, calculando-se os coeficientes angular e linear. A equação da reta ajustada é  $y = 0,0121x + 0,0288$  para o Sistema I e  $y = 0,0011x + 0,0415$  para o Sistema II. A partir dessas equações podemos prever por quanto tempo pode-se realizar as simulações sem perder a adiabaticidade. Teoricamente (levando em conta que o sistema eletrônico não se comporta completamente de forma linear em função do tempo), é possível simular até aproximadamente 236 pico segundos (ps) para o Sistema I e 347 ps para o sistema II sem que existam trocas de energia entre

os sistemas iônico e eletrônico. É possível afirmar que o Sistema II oferece um melhor controle da adiabaticidade do sistema.

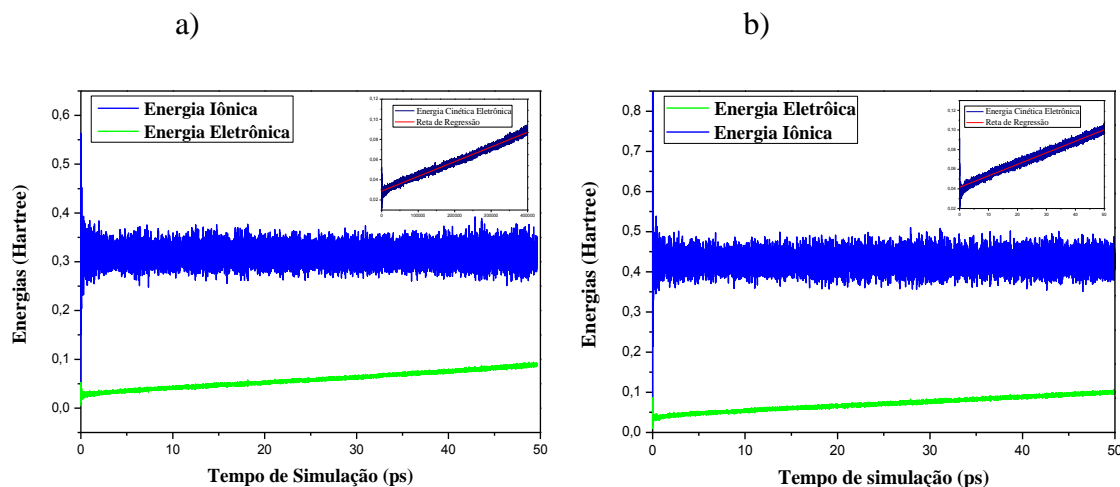


Figura 10 – Energias cinéticas eletrônica e iônica em função do tempo de simulação. a) Sistema I. b) Sistema II.

#### 4.1.2 Garantindo a Eficiência da Integração Numérica

Nos gráficos abaixo podemos observar as energias  $E_{CONS}$ ,  $E_{FIS}$  e  $E_{KS}$ . A energia conservada,  $E_{CONS}$ , como o próprio nome sugere, deve ser conservada durante a simulação. Essa energia representa uma constante de movimento e a conservação da mesma serve como uma verificação muito precisa do algoritmo de integração. Dessa forma, como podemos verificar graficamente, na simulação da Curcumina com metanol, em ambos os sistemas, a eficiência da integração numérica foi alcançada durante a trajetória considerada.

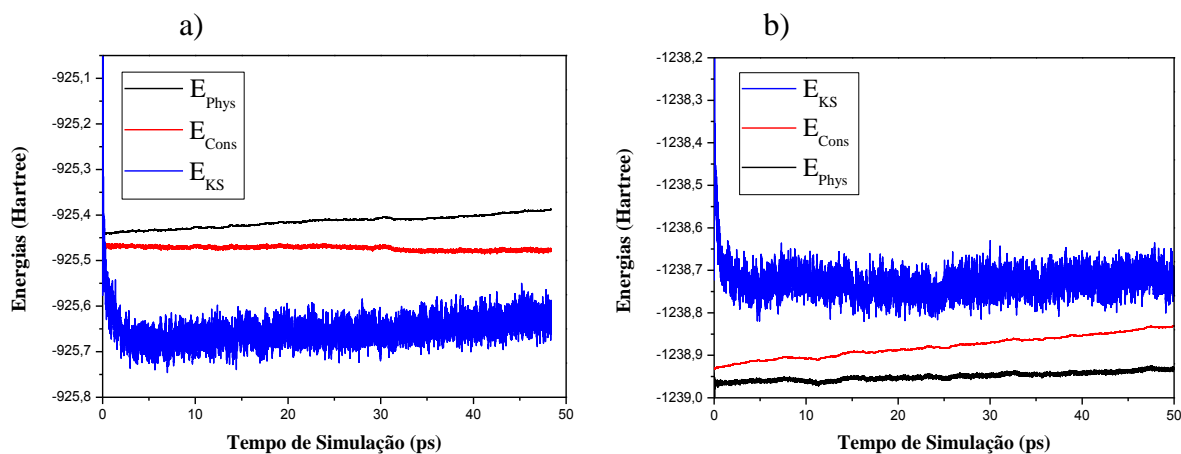


Figura 11 – Energias Física, Conservada e Potencial (KS) em função do tempo de simulação. a) Sistema I. b) Sistema II.

## 4.2 Análise da Geometria do Sistema I

A estrutura de uma molécula é definida pelo arranjo espacial em que os átomos se orientam e formam as ligações químicas. Esse arranjo espacial é definido principalmente pelas distâncias de ligação, ângulos de ligação e ângulos diedrais. Esses parâmetros geométricos referentes à Curcumina solvatada em metanol são analisados nos próximos tópicos.

A numeração adotada nas tabelas e gráficos podem ser observadas na figura abaixo:

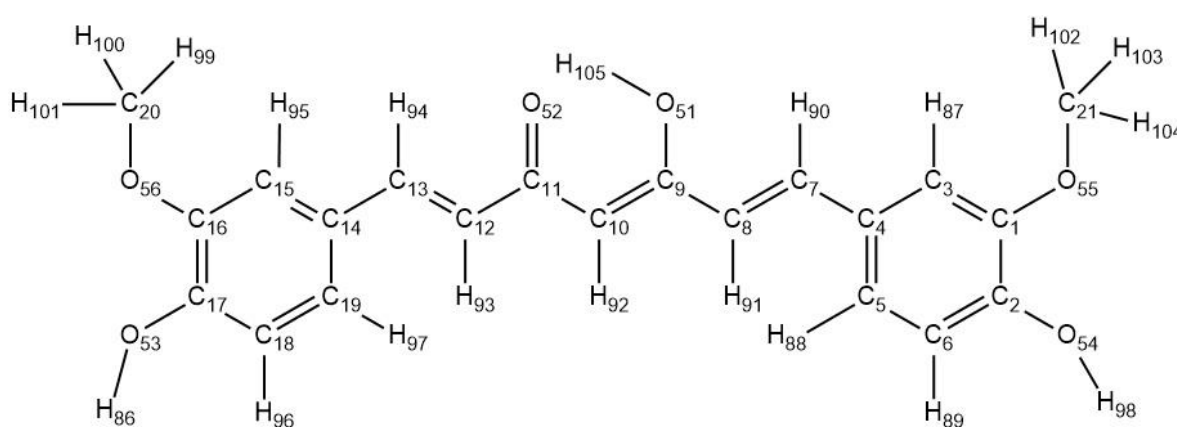


Figura 12 – Numeração da Curcumina (Sistema I).

### 4.2.1 Comprimentos de Ligação

Os comprimentos de ligação aqui analisadas são as distâncias entre os átomos da molécula de Curcumina. Os valores médios da Curcumina com Metanol comparados com os valores médios da Curcumina no vácuo e os respectivos desvios estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 – Comprimentos de ligação da molécula de Curcumina em metanol em comparação com os comprimentos de ligação da Curcumina no vácuo.

Átomos	Comprimento de Ligação em Meio Metanol (Å)	Comprimento de Ligação no Vácuo (Å)	Diferença Absoluta	Diferença % (Erro Relativo em Módulo)
C <sub>16</sub> – C <sub>15</sub>	1,395	1,411	0,016	1,134
C <sub>16</sub> = C <sub>17</sub>	1,426	1,433	0,007	0,488
C <sub>16</sub> = O <sub>56</sub>	1,377	1,398	0,021	1,502

<b>Átomos</b>	<b>Comprimento de Ligação em Meio Metanol (Å)</b>	<b>Comprimento de Ligação no Vácuo (Å)</b>	<b>Diferença Absoluta</b>	<b>Diferença % (Erro Relativo em Módulo)</b>
C <sub>17</sub> – C <sub>18</sub>	1,410	1,415	0,005	0,353
C <sub>17</sub> – O <sub>53</sub>	1,356	1,400	0,044	3,143
C <sub>15</sub> – H <sub>95</sub>	1,096	1,102	0,006	0,544
C <sub>15</sub> = C <sub>14</sub>	1,420	1,432	0,012	0,838
C <sub>14</sub> – C <sub>19</sub>	1,414	1,425	0,011	0,771
C <sub>14</sub> – C <sub>13</sub>	1,451	1,473	0,022	1,494
C <sub>19</sub> – H <sub>97</sub>	1,097	1,102	0,005	0,454
C <sub>19</sub> = C <sub>18</sub>	1,394	1,409	0,015	1,065
C <sub>18</sub> – H <sub>96</sub>	1,097	1,108	0,011	0,993
C <sub>13</sub> – H <sub>94</sub>	1,101	1,106	0,005	0,452
C <sub>13</sub> = C <sub>12</sub>	1,367	1,372	0,005	0,364
C <sub>12</sub> – C <sub>11</sub>	1,448	1,477	0,029	1,963
C <sub>12</sub> – H <sub>93</sub>	1,097	1,104	0,007	0,634
C <sub>11</sub> – C <sub>10</sub>	1,412	1,433	0,021	1,465
C <sub>11</sub> = O <sub>52</sub>	1,333	1,329	0,004	0,301
C <sub>10</sub> – H <sub>92</sub>	1,095	1,101	0,006	0,545
C <sub>10</sub> = C <sub>9</sub>	1,421	1,431	0,01	0,699
C <sub>9</sub> – C <sub>8</sub>	1,455	1,477	0,022	1,490
C <sub>9</sub> – O <sub>51</sub>	1,319	1,331	0,012	0,902
C <sub>8</sub> – H <sub>91</sub>	1,099	1,105	0,006	0,543
C <sub>8</sub> = C <sub>7</sub>	1,366	1,372	0,006	0,437
C <sub>7</sub> – C <sub>4</sub>	1,453	1,473	0,02	1,358
C <sub>7</sub> – H <sub>90</sub>	1,101	1,107	0,006	0,542
C <sub>4</sub> – C <sub>3</sub>	1,421	1,430	0,009	0,629
C <sub>4</sub> = C <sub>5</sub>	1,415	1,426	0,011	0,771
C <sub>3</sub> – H <sub>87</sub>	1,096	1,101	0,005	0,454
C <sub>3</sub> = C <sub>1</sub>	1,395	1,411	0,016	1,134
C <sub>1</sub> – C <sub>2</sub>	1,420	1,431	0,011	0,769
C <sub>1</sub> – O <sub>55</sub>	1,377	1,401	0,024	1,713
C <sub>2</sub> – O <sub>54</sub>	1,368	1,402	0,034	2,425
C <sub>2</sub> = C <sub>6</sub>	1,403	1,417	0,014	0,988
C <sub>6</sub> – C <sub>5</sub>	1,394	1,408	0,014	0,994
C <sub>6</sub> – H <sub>89</sub>	1,096	1,104	0,008	0,725

Átomos	Comprimento de Ligação em Meio Metanol (Å)	Comprimento de Ligação no Vácuo (Å)	Diferença Absoluta	Diferença % (Erro Relativo em Módulo)
C <sub>5</sub> – H <sub>88</sub>	1,096	1,102	0,006	0,544
C <sub>21</sub> – H <sub>103</sub>	1,102	1,111	0,009	0,810
C <sub>21</sub> – H <sub>102</sub>	1,105	1,109	0,004	0,361
C <sub>21</sub> – H <sub>104</sub>	1,104	1,113	0,009	0,809
C <sub>21</sub> – O <sub>55</sub>	1,447	1,468	0,021	1,431
C <sub>20</sub> – H <sub>99</sub>	1,108	1,111	0,003	0,270
C <sub>20</sub> – H <sub>101</sub>	1,104	1,107	0,003	0,271
C <sub>20</sub> – H <sub>100</sub>	1,106	1,113	0,007	0,629
C <sub>20</sub> – O <sub>56</sub>	1,442	1,464	0,022	1,503
O <sub>52</sub> – H <sub>105</sub>	1,176	1,288	0,112	8,696
O <sub>51</sub> – H <sub>105</sub>	1,357	1,273	0,084	6,599
O <sub>51</sub> – O <sub>52</sub>	2,472	2,499	0,027	1,080
O <sub>54</sub> – H <sub>98</sub>	0,998	0,976	0,022	2,254
O <sub>53</sub> – H <sub>86</sub>	1,019	0,975	0,044	4,513

Observando na Tabela 2 o comportamento da Curcumina em metanol e comparando com a sua evolução no vácuo percebe-se que as maiores variações ocorreram na região onde se observa uma transferência de hidrogênio intramolecular, que foi verificada também através do *software VMD*, e nos grupos hidroxilas. Mais precisamente, essas variações foram significativas nas ligações O<sub>51</sub> – H<sub>105</sub>, O<sub>52</sub> – H<sub>105</sub>, C<sub>17</sub> – O<sub>53</sub>, O<sub>53</sub> – H<sub>86</sub>, C<sub>2</sub> – O<sub>54</sub> e O<sub>54</sub> – H<sub>98</sub>. Variações significativas (diferenças maiores que 1,5%) também ocorreram nas ligações C<sub>20</sub> – O<sub>56</sub>, C<sub>21</sub> – O<sub>55</sub>, C<sub>1</sub> – O<sub>55</sub>, C<sub>2</sub> – O<sub>54</sub>, C<sub>12</sub> – C<sub>11</sub> e C<sub>16</sub> – C<sub>15</sub>. Na região onde ocorre a transferência de hidrogênio intramolecular temos que a média do comprimento de ligação O<sub>51</sub> – H<sub>105</sub> aumenta 6,599% devido a presença do metanol. Nessa mesma região, a média do comprimento de ligação O<sub>52</sub> – H<sub>105</sub> aumenta 8,696% em função da interação com as moléculas do solvente. As hidroxilas, formadas pelas ligações O<sub>53</sub> – H<sub>86</sub>, C<sub>17</sub> – O<sub>53</sub>, C<sub>2</sub> – O<sub>54</sub> e O<sub>54</sub> – H<sub>98</sub>, sofreram um aumento de 4,513%, 3,143%, 2,425% e 2,254% respectivamente. Nos gráficos seguintes comparamos os comprimentos de ligação que sofreram maiores variações entre a Curcumina em metanol e a Curcumina no vácuo para que se possa observar o comportamento dessas ligações durante todo o tempo de simulação e os momentos em que as diferenças foram acentuadas.

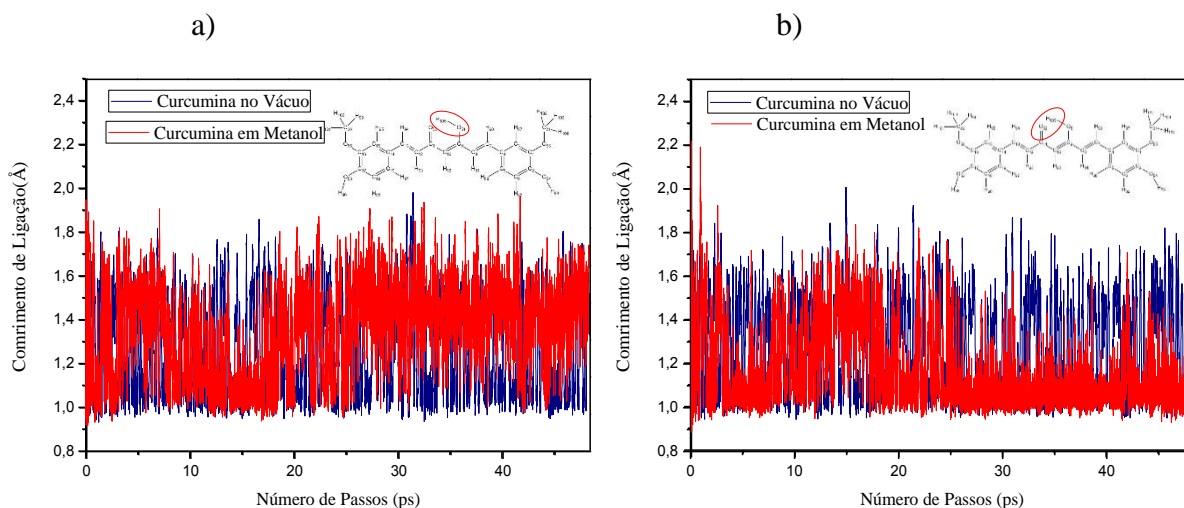


Figura 13 – a) Comprimentos de ligação O51 – H105. b) Comprimentos de ligação O52 – H105.

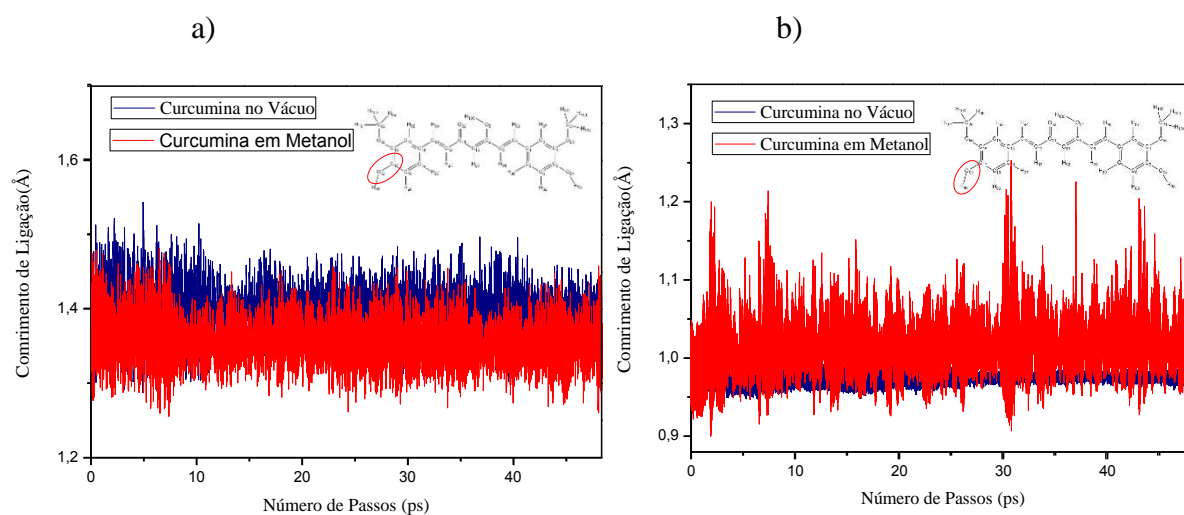


Figura 14 – a) Comprimento de Ligação C17 – O53. b) Comprimento de Ligação O53 – H86.

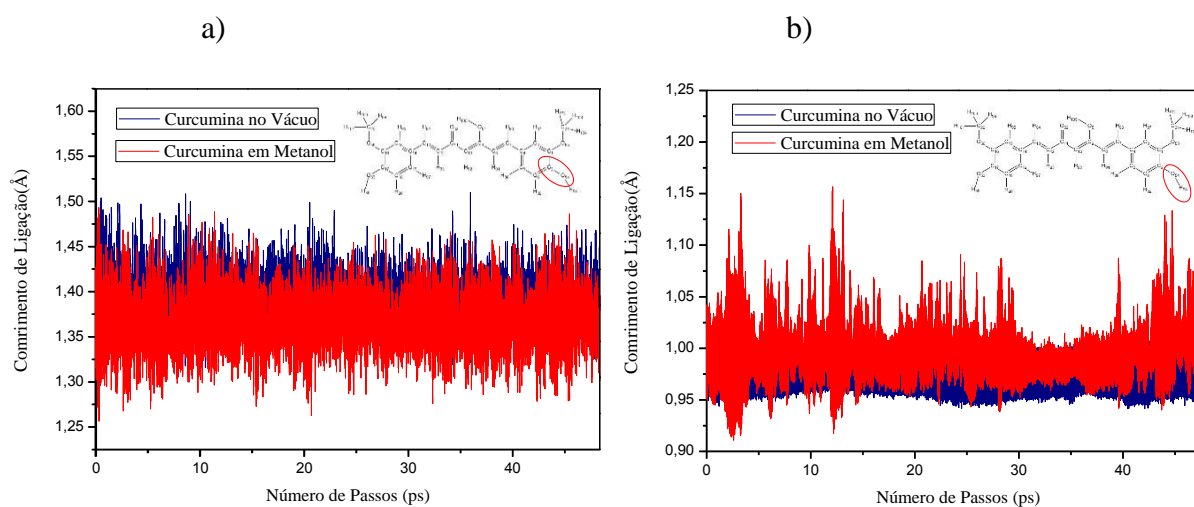


Figura 15 – a) Comprimento de Ligação C2 – O54. b) Comprimento de Ligação O54 – H98.

A transferência de hidrogênio intramolecular é observada nas ligações O51 – H105 e O52 – H105, que podem ser observadas na Figura 16. Percebe-se que na presença do metanol, o H105, depois de um certo tempo de simulação, se mantém estável mais próximo do O51 do que do O52. De qualquer forma, os átomos do metanol não interferem a ponto de romper essa transferência de hidrogênio, embora, como veremos nos próximos tópicos, existem alguns átomos do metanol que se aproximam dessa região e se mantém lá durante a maior parte da simulação. Na figura 16 podemos observar que quando a distância de ligação H105 – O52 aumenta, a ligação H105 – O51 diminui, comprovando a permanência da transferência de hidrogênio.

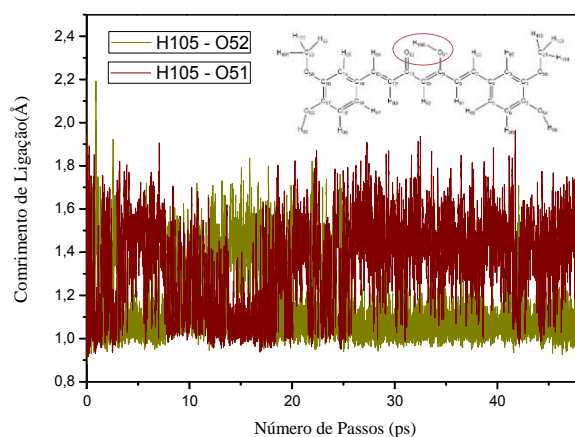


Figura 16 – Comprimento de ligação H105 – O52 e H105 – O51.

#### 4.2.2 Ângulos de Ligação

Os ângulos de ligação aqui analisadas são os ângulos entre os átomos da molécula de Curcumina. Os valores médios da Curcumina com metanol comparados com os valores médios da Curcumina no vácuo e os respectivos desvios estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3 – Ângulos de ligação da molécula de Curcumina em metanol em comparação com os ângulos de ligação da Curcumina no vácuo.

Átomos	Ângulo de Ligação no Vácuo (°)	Ângulo de Ligação em Meio Metanol (°)	Diferença Absoluta	Diferença % (Erro Relativo em Módulo)
C <sub>16</sub> – C <sub>17</sub> – C <sub>18</sub>	119,406	118,545	0,861	0,721
C <sub>16</sub> – C <sub>17</sub> – O <sub>53</sub>	117,383	118,090	0,707	0,602
C <sub>16</sub> – C <sub>15</sub> – C <sub>14</sub>	121,497	121,505	0,008	0,006
C <sub>16</sub> – C <sub>15</sub> – H <sub>95</sub>	119,605	119,699	0,094	0,079

Átomos	Ângulo de Ligação no Vácuo (°)	Ângulo de Ligação em Meio Metanol (°)	Diferença Absoluta	Diferença % (Erro Relativo em Módulo)
C <sub>16</sub> – O <sub>56</sub> – C <sub>20</sub>	116,761	116,855	0,094	0,080
C <sub>17</sub> – C <sub>18</sub> – H <sub>96</sub>	118,653	118,108	0,545	0,459
C <sub>17</sub> – O <sub>53</sub> – H <sub>86</sub>	107,662	110,819	3,157	2,932
C <sub>17</sub> – C <sub>16</sub> – C <sub>15</sub>	118,941	119,413	0,472	0,397
C <sub>17</sub> – C <sub>16</sub> – O <sub>56</sub>	115,459	116,117	0,658	0,570
C <sub>15</sub> – C <sub>14</sub> – C <sub>13</sub>	118,349	118,221	0,128	0,108
C <sub>15</sub> – C <sub>14</sub> – C <sub>19</sub>	118,146	117,998	0,148	0,125
C <sub>15</sub> – C <sub>16</sub> – O <sub>56</sub>	125,242	124,091	1,151	0,919
C <sub>14</sub> – C <sub>13</sub> – C <sub>12</sub>	126,872	127,262	0,39	0,307
C <sub>14</sub> – C <sub>19</sub> – H <sub>97</sub>	120,123	119,963	0,16	0,133
C <sub>14</sub> – C <sub>19</sub> – C <sub>18</sub>	120,250	120,377	0,127	0,106
C <sub>14</sub> – C <sub>13</sub> – H <sub>94</sub>		115,534		
C <sub>14</sub> – C <sub>15</sub> – H <sub>95</sub>	118,289	118,322	0,033	0,028
C <sub>19</sub> – C <sub>14</sub> – C <sub>13</sub>	123,130	123,351	0,221	0,179
C <sub>19</sub> – C <sub>18</sub> – H <sub>96</sub>	119,896	120,218	0,322	0,269
C <sub>19</sub> – C <sub>18</sub> – C <sub>17</sub>	120,852	121,119	0,267	0,221
C <sub>18</sub> – C <sub>19</sub> – H <sub>97</sub>	119,021	119,139	0,118	0,099
C <sub>18</sub> – C <sub>17</sub> – O <sub>53</sub>	122,870	123,027	0,157	0,128
C <sub>13</sub> – C <sub>12</sub> – C <sub>11</sub>	122,536	122,687	0,151	0,123
C <sub>13</sub> – C <sub>12</sub> – H <sub>93</sub>	121,265	121,216	0,049	0,040
C <sub>12</sub> – C <sub>11</sub> – C <sub>10</sub>	119,842	121,003	1,161	0,969
C <sub>12</sub> – C <sub>11</sub> – O <sub>52</sub>	119,607	119,179	0,428	0,358
C <sub>12</sub> – C <sub>13</sub> – H <sub>94</sub>	116,540	116,813	0,273	0,234
C <sub>11</sub> – C <sub>10</sub> – C <sub>9</sub>	119,723	120,716	0,993	0,829
C <sub>11</sub> – C <sub>12</sub> – H <sub>93</sub>	115,764	115,585	0,179	0,155
C <sub>11</sub> – C <sub>10</sub> – H <sub>92</sub>	119,700	119,102	0,598	0,499
C <sub>10</sub> – C <sub>9</sub> – C <sub>8</sub>	119,968	119,545	0,423	0,353
C <sub>10</sub> – C <sub>9</sub> – O <sub>51</sub>	120,245	119,482	0,763	0,635
C <sub>10</sub> – C <sub>11</sub> – O <sub>52</sub>	120,239	119,495	0,744	0,619
C <sub>9</sub> – C <sub>8</sub> – C <sub>7</sub>	122,505	123,092	0,587	0,479
C <sub>9</sub> – C <sub>8</sub> – H <sub>91</sub>	115,663	115,403	0,26	0,225

Átomos	Ângulo de Ligação no Vácuo (°)	Ângulo de Ligação em Meio Metanol (°)	Diferença Absoluta	Diferença % (Erro Relativo em Módulo)
C <sub>9</sub> – O <sub>51</sub> – H <sub>105</sub>	101,171	100,737	0,434	0,429
C <sub>9</sub> – C <sub>10</sub> – H <sub>92</sub>	119,657	119,390	0,267	0,223
C <sub>8</sub> – C <sub>7</sub> – C <sub>4</sub>	126,851	126,949	0,098	0,077
C <sub>8</sub> – C <sub>7</sub> – H <sub>90</sub>	116,600	117,086	0,486	0,417
C <sub>8</sub> – C <sub>9</sub> – O <sub>51</sub>	119,441	120,629	1,188	0,995
C <sub>7</sub> – C <sub>4</sub> – C <sub>3</sub>	118,513	118,204	0,309	0,261
C <sub>7</sub> – C <sub>4</sub> – C <sub>5</sub>	123,180	122,965	0,215	0,175
C <sub>7</sub> – C <sub>8</sub> – H <sub>91</sub>	121,256	120,728	0,528	0,435
C <sub>4</sub> – C <sub>3</sub> – C <sub>1</sub>	121,708	120,639	1,069	0,878
C <sub>4</sub> – C <sub>3</sub> – H <sub>87</sub>	118,911	118,622	0,289	0,243
C <sub>4</sub> – C <sub>5</sub> – C <sub>6</sub>	120,358	120,577	0,219	0,182
C <sub>4</sub> – C <sub>7</sub> – H <sub>90</sub>		115,427		
C <sub>4</sub> – C <sub>5</sub> – H <sub>88</sub>	120,162	120,089	0,073	0,061
C <sub>3</sub> – C <sub>1</sub> – C <sub>2</sub>	118,903	119,592	0,689	0,579
C <sub>3</sub> – C <sub>1</sub> – O <sub>55</sub>	122,219	125,612	3,393	2,776
C <sub>3</sub> – C <sub>4</sub> – C <sub>5</sub>	117,932	118,377	0,445	0,377
C <sub>1</sub> – C <sub>2</sub> – C <sub>6</sub>	119,320	119,452	0,132	0,111
C <sub>1</sub> – C <sub>2</sub> – O <sub>54</sub>	117,840	120,915	3,075	2,609
C <sub>1</sub> – C <sub>3</sub> – H <sub>87</sub>	118,759	120,007	1,248	1,051
C <sub>1</sub> – O <sub>55</sub> – C <sub>21</sub>	116,755	117,327	0,572	0,490
C <sub>2</sub> – C <sub>6</sub> – C <sub>5</sub>	120,851	120,296	0,555	0,459
C <sub>2</sub> – O <sub>54</sub> – H <sub>98</sub>	107,646	110,992	3,346	3,108
C <sub>2</sub> – C <sub>1</sub> – O <sub>55</sub>	118,479	114,369	4,11	3,469
C <sub>2</sub> – C <sub>6</sub> – H <sub>89</sub>	118,710	118,501	0,209	0,176
C <sub>6</sub> – C <sub>2</sub> – O <sub>54</sub>	122,481	119,217	3,264	2,665
C <sub>6</sub> – C <sub>5</sub> – H <sub>88</sub>	118,955	118,758	0,197	0,166
C <sub>5</sub> – C <sub>6</sub> – H <sub>89</sub>	119,888	120,628	0,74	0,617
O <sub>56</sub> – C <sub>20</sub> – H <sub>99</sub>	109,364	111,052	1,688	1,543
O <sub>56</sub> – C <sub>20</sub> – H <sub>101</sub>	106,423	107,142	0,719	0,676
O <sub>56</sub> – C <sub>20</sub> – H <sub>100</sub>	110,905	109,739	1,166	1,051

Átomos	Ângulo de Ligação no Vácuo (°)	Ângulo de Ligação em Meio Metanol (°)	Diferença Absoluta	Diferença % (Erro Relativo em Módulo)
O <sub>55</sub> – C <sub>21</sub> – H <sub>103</sub>	108,655	107,825	0,83	0,764
O <sub>55</sub> – C <sub>21</sub> – H <sub>102</sub>	107,388	109,714	2,326	2,166
O <sub>55</sub> – C <sub>21</sub> – H <sub>104</sub>	110,486	109,659	0,827	0,749
H <sub>103</sub> – C <sub>21</sub> – H <sub>102</sub>	109,943	109,744	0,199	0,181
H <sub>103</sub> – C <sub>21</sub> – H <sub>104</sub>	109,947	109,782	0,165	0,150
H <sub>102</sub> – C <sub>21</sub> – H <sub>104</sub>	109,849	109,566	0,283	0,258
H <sub>99</sub> – C <sub>20</sub> – H <sub>101</sub>	109,798	109,589	0,209	0,190
H <sub>99</sub> – C <sub>20</sub> – H <sub>100</sub>	109,906	109,275	0,631	0,574
H <sub>101</sub> – C <sub>20</sub> – H <sub>100</sub>	109,841	109,432	0,409	0,372
C <sub>11</sub> – O <sub>52</sub> – H <sub>105</sub>	114,9°	102,169		
O <sub>51</sub> – H <sub>105</sub> – O <sub>52</sub>	155,100	155,070	0,030	0,000

Os ângulos de ligação que sofreram as maiores variações devido ao efeito da solvatação foram os ângulos C2 – C1 – O55, C2 – O54 – H98, C17 – O53 – H86, C3 – C1 – O55, C6 – C2 – O54 e C1 – C2 – O54 apresentando um desvio de 3,469%, 3,108%, 2,932%, 2,776%, 2,665% e 2,609% respectivamente. Os ângulos O55 – C21 – H102, O56 – C20 – H99, O56 – C20 – H100, C8 – C9 – O51, C12 – C11 – C10 e C15 – C16 – O56 também apresentaram diferenças significativas, sendo 2,166%, 1,543%, 1,051%, 0,995%, 0,969% e 0,919% respectivamente. Da mesma forma que acontece com as distâncias de ligação, podemos perceber que as modificações nos ângulos de ligação ocorrem principalmente na região próxima às hidroxilas.

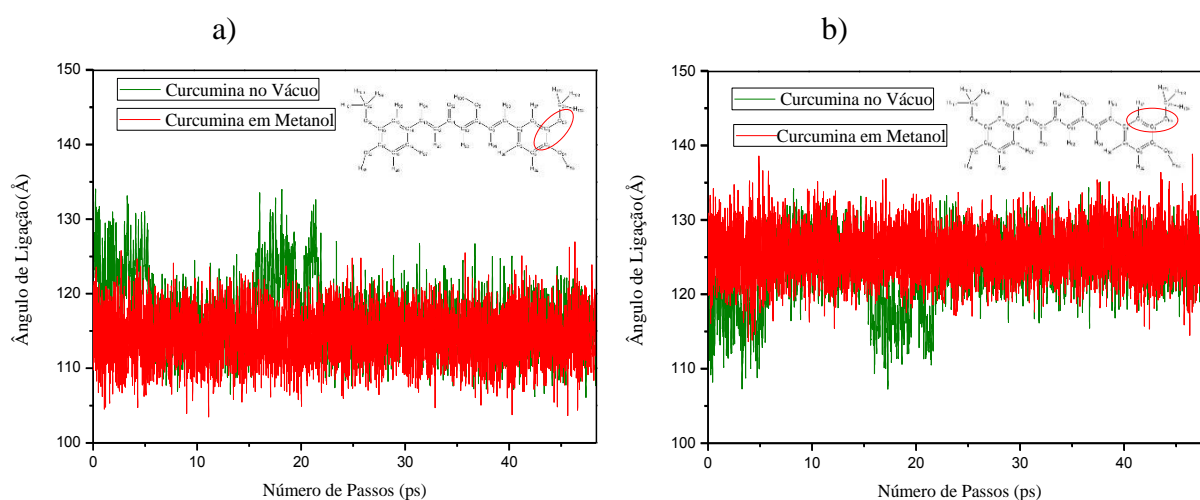


Figura 17 – a) Ângulo de Ligação C2 – C1 – O55. b) Ângulo de Ligação C3 – C1 – O55.

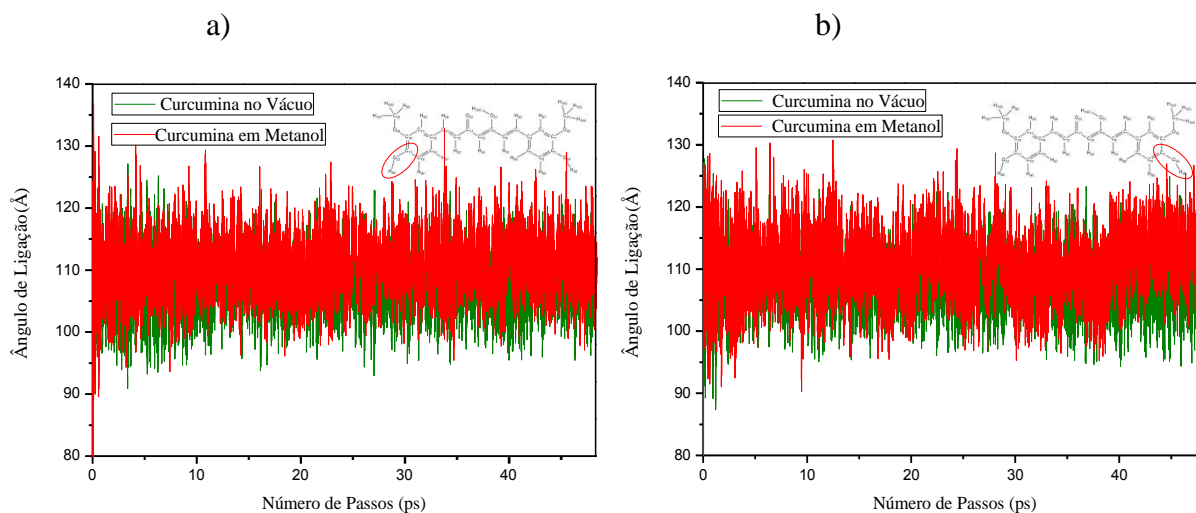


Figura 18 – a) Ângulo de Ligação C17 – O53 – H86. b) Ângulo de Ligação C2 – O54 – H98.

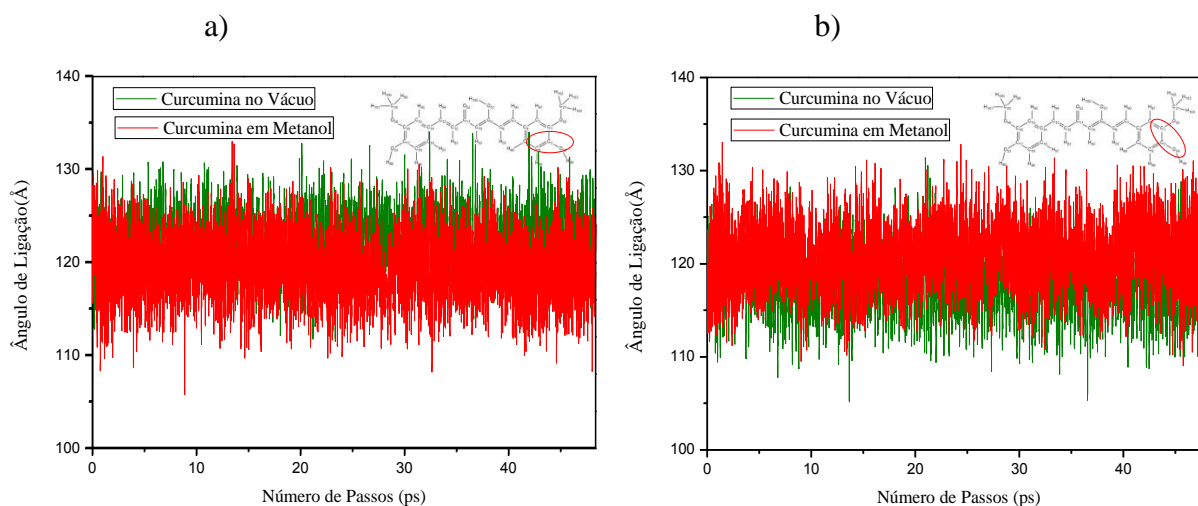


Figura 19 – a) Ângulo de Ligação C6 – C2 – O54. b) Ângulo de Ligação C1 – C2 – O54.

Nos gráficos anteriores compara-se os ângulos de ligação que sofreram maiores variações entre a Curcumina em metanol e a Curcumina no vácuo para que se possa observar o comportamento dessas ligações durante todo o tempo de simulação e os momentos em que as diferenças foram acentuadas. Nos momentos em que o ângulo C2 – C1 – O55 aumenta, percebe-se que o ângulo C3 – C1 – O55 diminui, em perfeita sincronia, o que representa perfeitamente o que se espera de um sistema real. Nos gráficos da Figura 17 observa-se um aumento desses ângulos com a adição do metanol no sistema. Já nos gráficos da Figura 19 percebe-se que o ângulo C6 – C2 – O54 diminuiu na presença do metanol e o ângulo C1 – C2 – O54 aumentou na presença do metanol, de forma que ambos permaneceram com um ângulo médio em torno de 120 graus.

### 4.2.3 Ângulos Diedrais

Os valores médios dos ângulos diedrais da Curcumina com metanol comparados com os valores médios da Curcumina no vácuo e os respectivos desvios estão dispostos na tabela 4.

Tabela 4 – Ângulos diedrais da molécula de Curcumina em metanol em comparação com os ângulos diedrais da Curcumina no vácuo.

Átomos	Curcumina - Metanol	Curcumina - Vácuo	Desvio (%)
C16 – O56 – C20 – H99	25.539	-22,714	11,061
C16 – O56 – C20 – H101	25.051	39,990	-59,634
C16 – O56 – C20 – H100	-42.420	-18,805	55,669
C10 – C9 – C8 – C7	-5.972	0,628	89,484
C9 – C8 – C7 – C4	16.339	-3,567	78,168
C8 – C7 – C4 – C3	-34.134	-4,480	86,875
C3 – C1 – O55 – C21	1.133	-18,706	-1551,020
C1 – O55 – C21 – H103	-6.387	-14,273	-123,470
C1 – O55 – C21 – H102	-17.274	50,375	-191,623
C1 – O55 – C21 – H104	28.641	-29,059	-1,459
C6 – C2 – O54 – H98	61.738	-0,068	99,889
C5 – C6 – C2 – O54	0.701	6,625	-845,078
C20 – O56 – C16 – C15	12.089	4,201	65,249
C15 – C14 – C13 – C12	-37.901	3,076	91,884
C14 – C13 – C12 – C11	-20.637	-1,215	94,112
C19 – C18 – C17 – O53	-26.075	1,389	94,673
C18 – C17 – O53 – H86	11.727	0,153	98,695
C13 – C12 – C11 – C10	-16.678	-3,697	77,833
C13 – C12 – C11 – O52	1.657	0,232	85,998
C12 – C11 – C10 – C9	-9.706	-3,274	66,268
C11 – C10 – C9 – C8	-4.847	0,135	97,214
C11 – C10 – C9 – O51	0.425	0,0808	80,988
C9 – C10 – C11 – O52	0.270	0,0236	91,259
O51 – C9 – C8 – C7	0.308	0,0429	86,071

#### 4.2.4 Função de Distribuição Radial de Pares – $g(r)$

Um método muito eficiente utilizado para determinação da estrutura de um líquido por meio da disposição das moléculas ou átomos ao redor de um átomo específico é o cálculo da Função de Distribuição Radial de Pares (FDRP) (BARLETTE e FREITAS, 1999). Segundo Madeira e Vitiello a FDRP é uma medida da correlação entre as partículas de um sistema de muitos corpos (MADEIRA e VITIELLO, 2012). Nesse método, a descrição do sistema é dada em termos probabilísticos, de forma que o número médio de partículas entre uma distância  $r$  e  $r + dr$  é  $\rho g(r)dr$ . Quando  $g(r)$  é igual a 1, a densidade é a média do sistema. Quando a função assume valores mais altos ( $g(r) > 1$ ) a densidade é maior naquele ponto, de modo que valores mais baixos ( $g(r) < 1$ ) indicam uma densidade local menor. Fazendo  $N$  igual ao número de partículas encontradas em uma camada esférica de raio  $r$  e sabendo que o elemento de volume é dado por  $4\pi r^2 \Delta r$ , temos que:

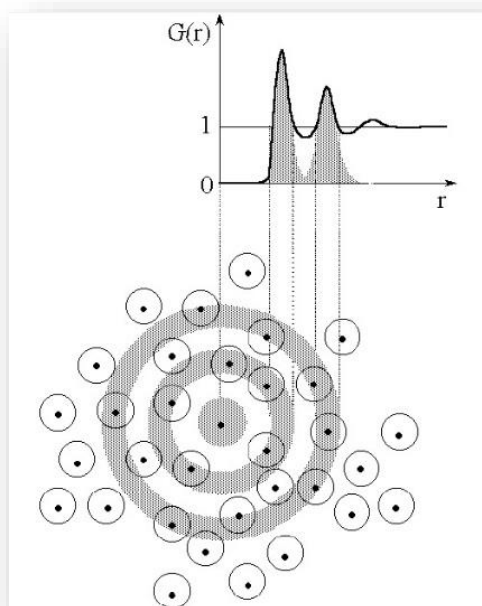
$$N(r, r + \Delta r) = \rho g(r) 4\pi r^2 \Delta r. \quad (41)$$

De modo que a FDRP pode ser definida por:

$$g(r) = \frac{N(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho}, \quad (42)$$

de modo que  $N(r, r + \Delta r)$  é o número médio de átomos encontrados na camada esférica entre  $r$  e  $r + \Delta r$ ,  $4\pi r^2 \Delta r$  é o elemento de volume e  $\rho$  é a densidade média de átomos no líquido. Essa função nos dá a probabilidade de se encontrar um par de átomos a uma certa distância  $r$ , em relação a probabilidade esperada de se encontrar esse par de átomos para um sistema de mesma densidade e distribuição aleatória, que seria a distribuição de um gás ideal (FILETI, 2000; MADEIRA e VITIELLO, 2012).

A integração da FDRP nos dá informação sobre o número de átomos e/ou moléculas a uma distância equivalente à primeira camada de solvatação do átomo para o qual foi calculada a FDRP. Esse número é chamado de número de coordenação (CARVALHO, 2013).



Fonte: (FILETI, 2000)

Figura 20 – Figura esquemática da interpretação do gráfico da FDRP representando a relação entre os picos da FDRP e a estrutura do líquido avaliado.

#### 4.2.4.1 FDRP para o átomo O51 com todos os hidrogênios do metanol

Na região que apresenta a transferência de hidrogênio intramolecular temos uma interação entre o átomo O51 e um hidrogênio do metanol. Observando o gráfico da Figura 21 percebe-se uma camada de solvatação bem definida entre 1,30 e 2,24 Å e máximo de distribuição em 1,69 Å, o que sugere uma primeira camada de solvatação. O gráfico inscrito se refere à integral da FDRP e nos dá a quantidade de moléculas de metanol nas camadas de solvatação. Para a primeira camada o número de coordenação é 0,8, sugerindo uma média de 0,8 moléculas na primeira camada de solvatação. É possível identificar uma segunda camada de solvatação entre 2,24 e 4,83 Å, com máximo da distribuição em 3,83 Å. Nessa camada o número de coordenação sugere pelo menos 21,5 moléculas de metanol. Podemos afirmar que a presença do metanol não interfere na transferências de hidrogênio intramolecular que ocorre no grupo central ceto-enólico a ponto de impedir a ressonância de próton, mas modifica a ocorrência desse fenômeno, como veremos na análise do TMR.

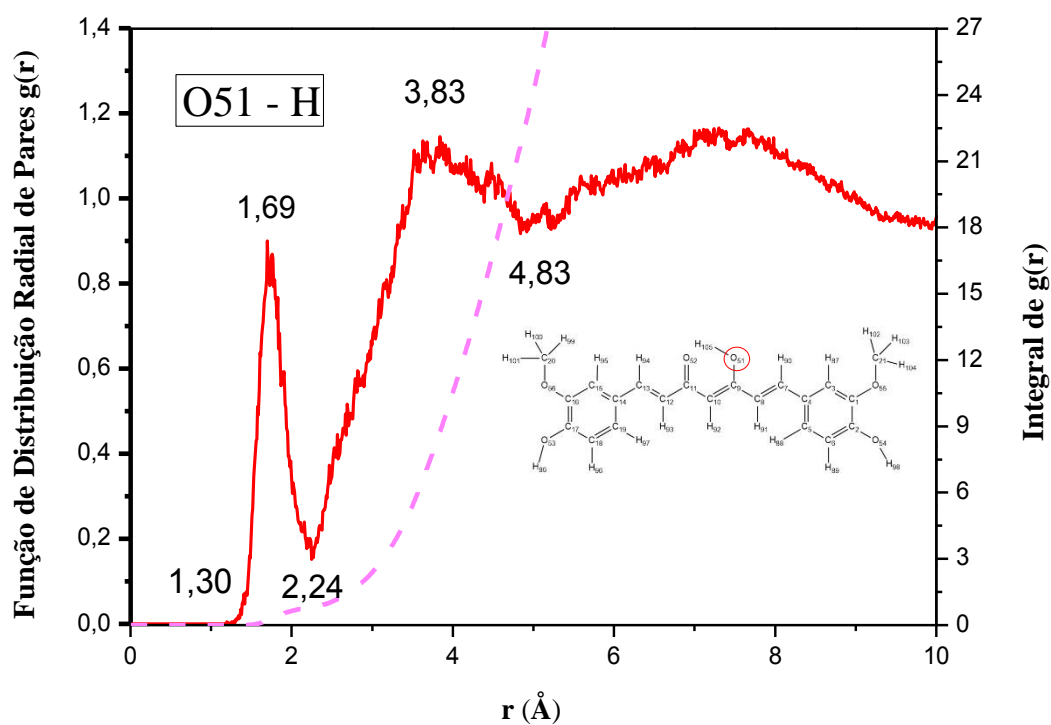


Figura 21 – FDRP para o átomo O51 com os todos os hidrogênios do metanol (curva vermelha) e integral correspondente (curva rosa).

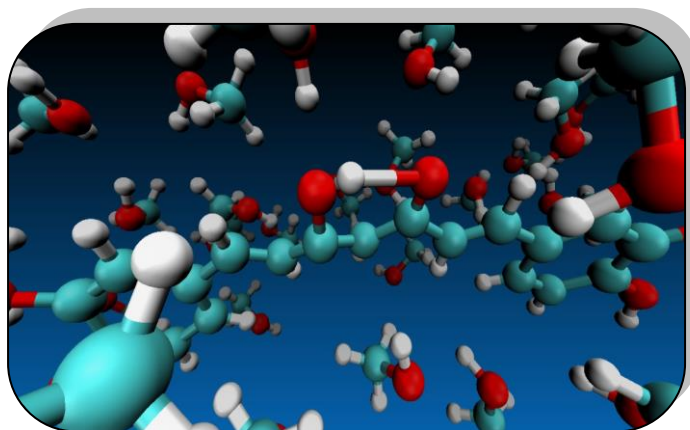


Figura 22 – A transferência de próton continua ocorrendo no ambiente da solução.

#### 4.2.4.2 FDRP para o átomo H86 com todos os oxigênios do metanol

Nas hidroxilas, a interação mais forte ocorreu entre o átomo H86 e um átomo de oxigênio do metanol. A primeira camada de solvatação pode ser identificada no gráfico na região entre 1,19 e 2,47 Å, sendo que o máximo da distribuição ocorre em 1,59 Å. O gráfico da integração da FDRP indica a existência de 1,0 molécula, em

média, na primeira camada de solvatação, que se mostra bem definida. Ou seja, existe com certeza um átomo de oxigênio na primeira camada de solvatação do H86. Essa interação será abordada novamente quando apresentarmos os gráficos do tempo médio de residência.

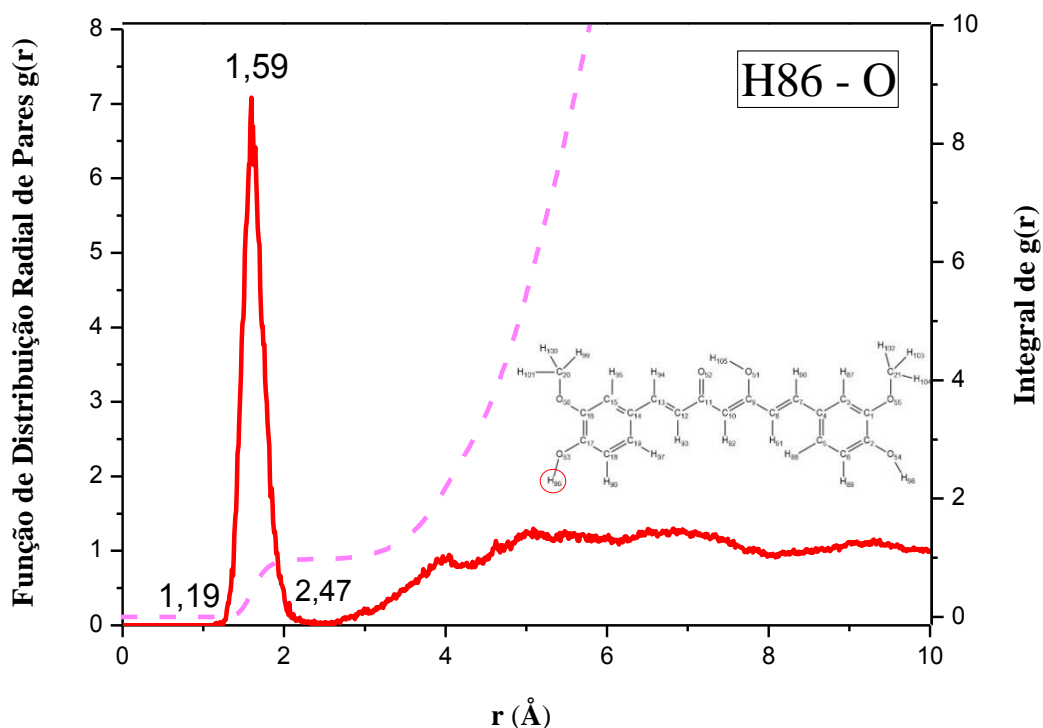


Figura 23 – FDRP para o átomo H86 com os todos os oxigênios do metanol (curva vermelha) e integral correspondente (curva rosa).

#### 4.2.4.3 FDRP para o átomo H98 com todos os oxigênios do metanol

O gráfico da Figura 24 corresponde à interação entre o H98 da Curcumina com os oxigênios do metanol e podemos observar uma primeira camada de solvatação bem definida para a região entre 1,28 e 2,57 Å, com máximo da distribuição em 1,73 Å. Ou seja, nas proximidades do H98 existe uma forte interação com oxigênios do metanol. O número de coordenação visto no gráfico da integração da FDRP indica a existência de 0,8 moléculas, em média, na primeira camada de solvatação.

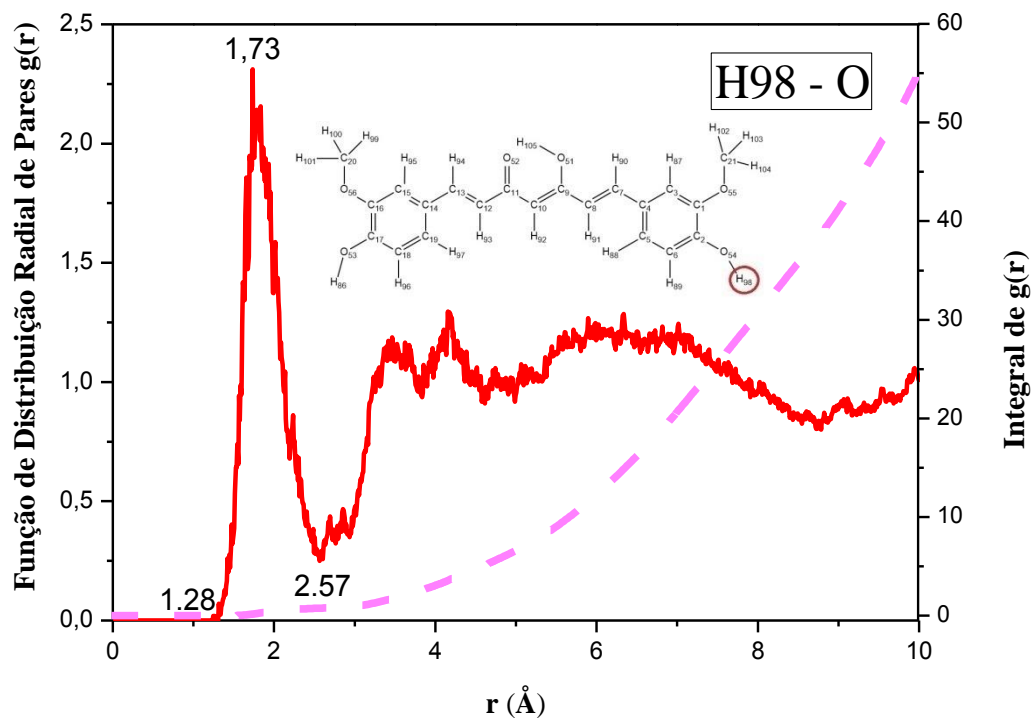


Figura 24 – FDRP para o átomo H98 com os todos os oxigênios do metanol (curva vermelha) e integral correspondente (curva rosa).

O pico bem definido relacionado à primeira camada de solvatação não era observado no VMD, em virtude do arquivo de saída gerado pelo programa *gqtea* fornecer apenas a célula primitiva da caixa de  $10 \times 10 \times 22$  Å. Depois de gerarmos no *gqtea*, analisamos o arquivo completo de saída fornecido pelo *Quantum Espresso*, com todas as replicações da caixa e identificamos o átomo de oxigênio que interagia com o H98. Esse átomo é o oxigênio 3169, que possui essa numeração mais elevada porque o índice numérico lhe foi atribuído após a replicação da caixa. Na caixa representada pela célula primitiva de  $10 \times 10 \times 22$  Å, quando visualiza no VMD, a interação entre os átomos H98 e O3169 não era observada. Observávamos apenas que o átomo de oxigênio mais próximo do H98 estava a uma distância de  $5,58$  Å, contrariando o resultado da FDRP para esse átomo de hidrogênio com os oxigênios do metanol, como podemos ver na Figura 25a. Na caixa replicada, a interação do H98 com o O3169, sugerida pela FDRP, pode ser claramente identificada, como pode ser visto na Figura 25b, com  $1,47$  Å de distância entre os átomos.

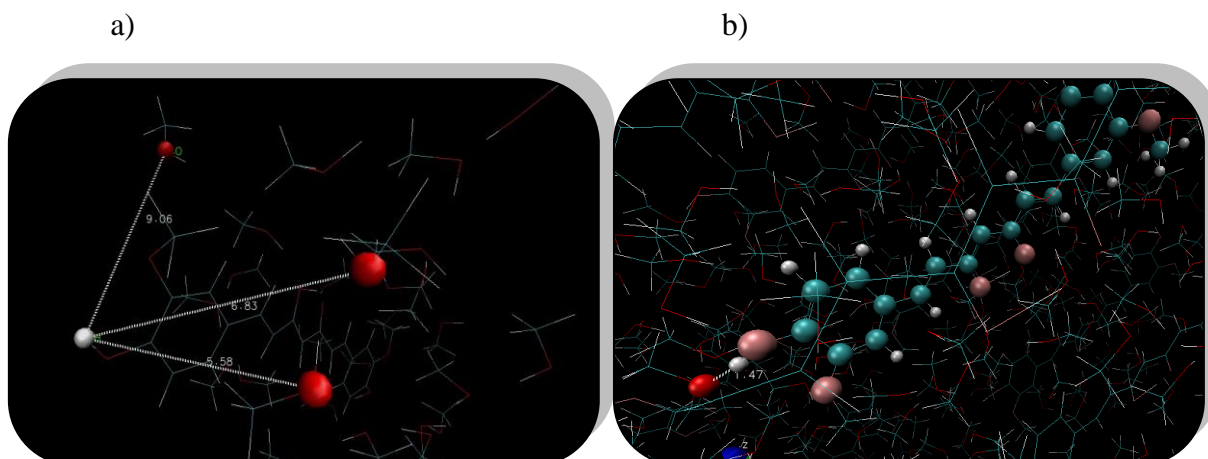


Figura 25 – Visualização da Curcumina em Metanol. a) Célula primitiva da caixa simulada de  $10 \times 10 \times 22$  Å, com destaque para o átomo H98, que se encontra a uma distância de pelo menos  $5,58$  Å do oxigênio mais próximo. b) Arquivo completo com a caixa devidamente replicada, com destaque para a interação do H98 com um oxigênio do metanol a  $1,47$  Å de distância.

#### 4.2.4.4 FDRP para o átomo H90 com todos os oxigênios do metanol

O gráfico da Figura 26 corresponde à interação entre o H90 da Curcumina com os oxigênios do metanol e podemos observar uma primeira camada de solvatação bem definida para a região entre  $1,9$  e  $3,5$  Å, com máximo da distribuição em  $2,7$  Å

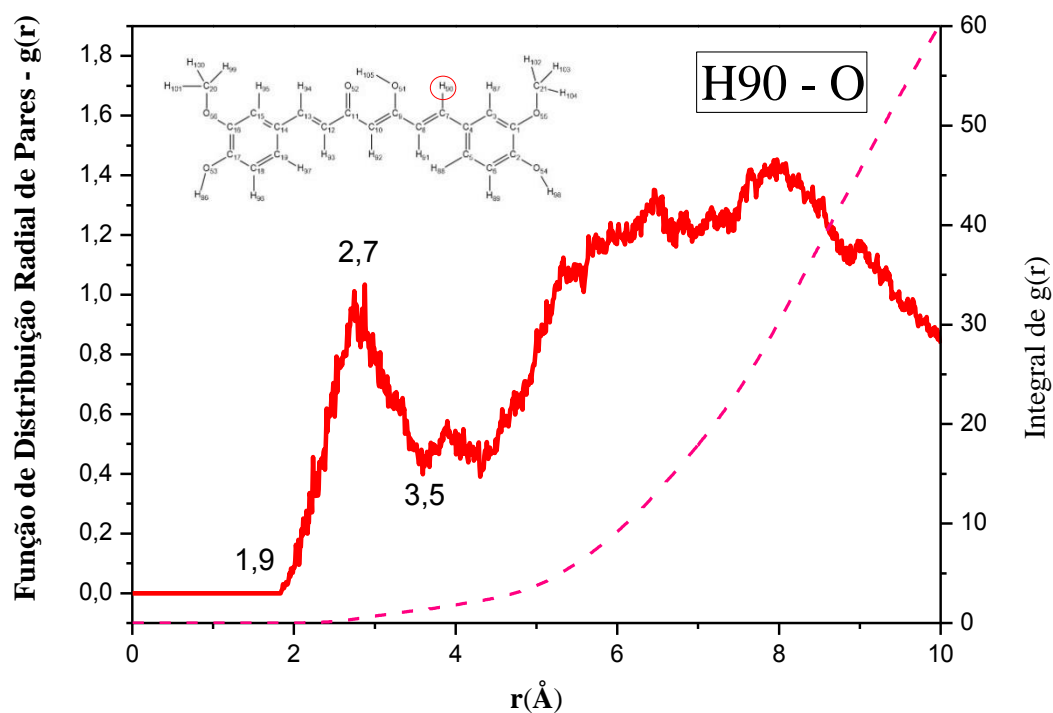


Figura 26 – FDRP para o átomo H90 com todos os oxigênios do metanol e integral correspondente.

Esse primeiro pico bem definido sugere uma interação entre o H90 com alguns oxigênios do metanol. O gráfico inscrito se refere à integral da FDRP. O número de coordenação visto no gráfico da integração da FDRP indica a existência de 1,0 molécula de metanol, em média, na primeira camada de solvatação do H90.

#### 4.2.4.5 FDRP para o átomo O52 com todos os hidrogênios do metanol

O átomo O52, que participa da transferência de hidrogênio intramolecular, apresenta um pequeno pico entre 1,44 e 2,21 Å e máximo de distribuição em 1,80 Å, o que sugere uma primeira camada de solvatação. A FDRP apresenta um aumento significativo depois do primeiro pico, o que sugere que até 3.0 Å existe um grande fluxo de átomos de hidrogênio nessa região.

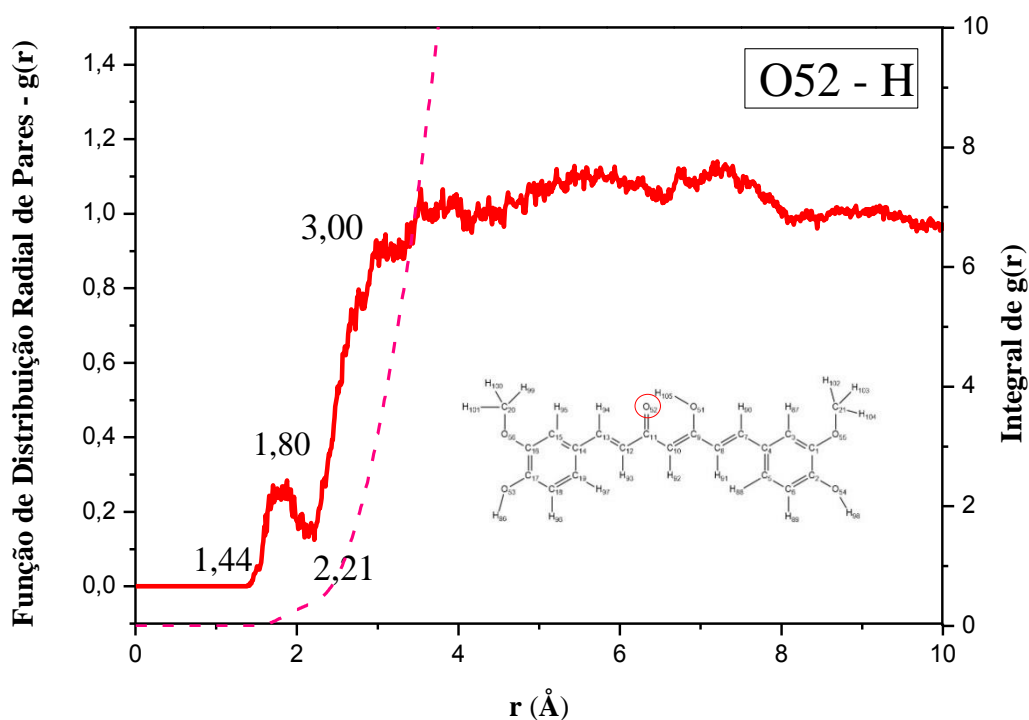


Figura 27 – FDRP para o átomo O52 com todos os oxigênios do metanol (curva vermelha) e integral correspondente (curva rosa).

#### 4.2.5 Tempo Médio de Residência

O Tempo Médio de Residência (TMR) é o tempo médio que uma partícula reside em uma determinada região do espaço, quando essa região é monitorada. Esse "tempo de ocupação" é uma quantidade fundamental para se analisar a difusão de átomos e moléculas em uma solução (AGMON, 2010). A difusão caracteriza o movimento das moléculas de um fluido. Na análise do TMR para átomos presentes em uma solução, o tempo de residência se inicia no momento em que uma partícula (átomo) entra na região da primeira camada de solvatação de determinado átomo desse sistema e termina quando essa partícula sai dessa região.

O TMR foi calculado para os átomos da Curcumina mais afetados pela presença do Metanol, ou seja, para os átomos que apresentaram fortes interações com o solvente. O tempo total de simulação foi 48,38 ps. Os raios mínimos e máximos adotados são exatamente os valores de início e fim da primeira camada de solvatação identificados nos gráficos da FDRP.

#### **4.2.5.1 TMR para o átomo O51 com todos os hidrogênios do metanol**

Na região da primeira camada de solvatação ( $1,3 \leq r \leq 2,24$  Å) é possível observar que em alguns momentos existem 2 átomos de hidrogênio interagindo com o átomo O51 e em outros observa-se até 3 átomos de hidrogênio frequentando o sítio do átomo O51. Ao todo 17 átomos entraram e saíram dessa região durante a simulação. O número de coordenação nos dá uma média de 0,8 moléculas nessa região (0,8 átomos/frame), mas podemos ver que em alguns momentos temos até 3 moléculas. Durante quase todo tempo de simulação é observado um átomo de hidrogênio interagindo com o O51, sendo que o H145 foi o átomo que ficou mais tempo nessa região, totalizando 29,51 ps com 118 trocas, o que nos dá um TMR de 0,25 ps. No início da simulação é o H189 que fica na região do O51, em 6,16 ps, sendo 27 trocas e um TMD de 0,23 ps. O TMR de todos os átomos de hidrogênio na região do O51 é de 0,06 ps.

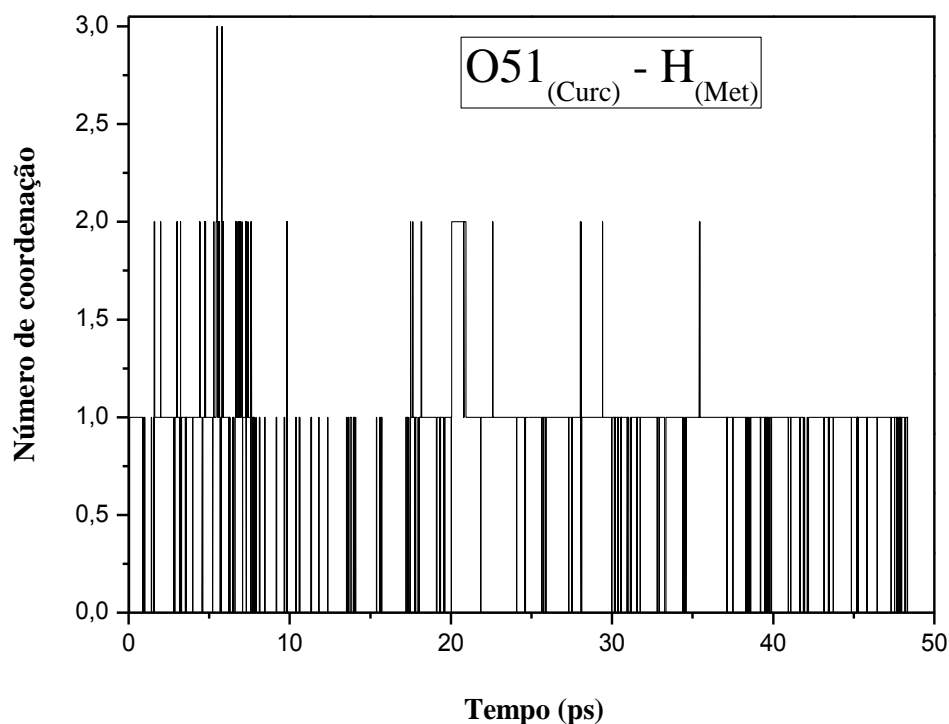


Figura 28 – TMR para o átomo O51 com todos os hidrogênios do Metanol ( $1,3 \leq r \leq 2,24 \text{ \AA}$ ).

Os gráficos que fornecem a distância entre o átomo O51 da Curcumina e os átomos do metanol que apresentam interações com esse oxigênio, em função do tempo de simulação podem ser vistos na Figura 29.

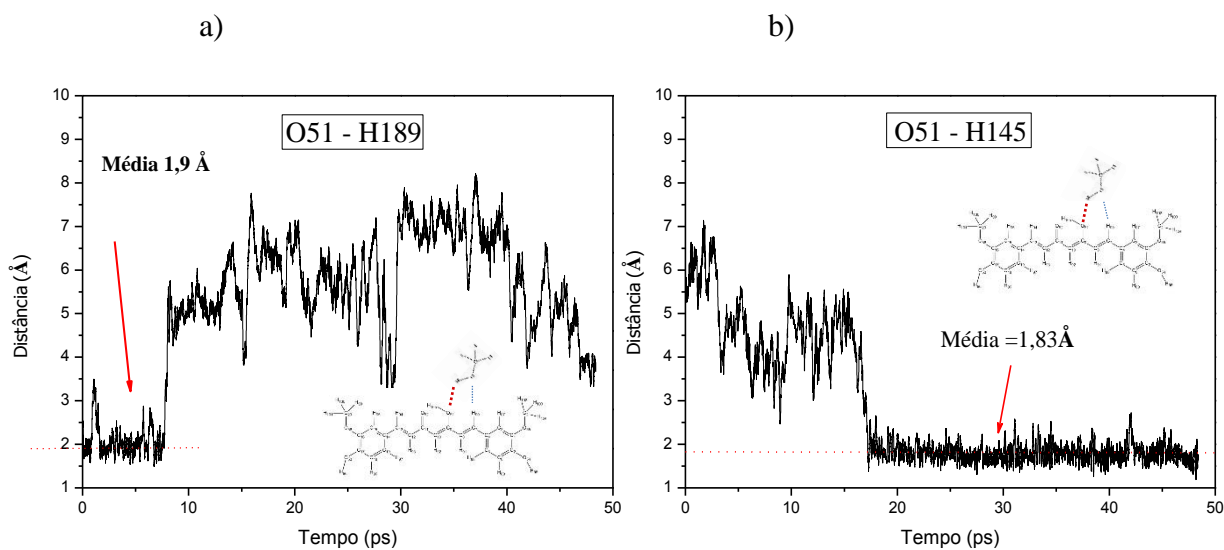


Figura 29 – a) Distância média de ligação entre o átomo O51 da Curcumina e o átomo H189 do metanol (tracejado em vermelho na figura inscrita no gráfico). b) Distância média de ligação entre o átomo O51 da Curcumina e o átomo H145 do metanol (tracejado em vermelho na figura inscrita no gráfico).

Com a observação da Figura 29a percebe-se que o H189 estabelece uma interação com o O51 no início da simulação, mas vai se distanciando com a sua evolução. Já na Figura 29b, temos que o H145 vai se aproximando do O51 no início da simulação, mas só estabelece uma interação mais forte depois de um certo tempo de simulação (aproximadamente 17 ps), onde se mantém em uma distância média de 1,83 Å.

#### 4.2.5.2 TMR para o átomo H86 com todos os oxigênios do metanol

O número de coordenação nos dá uma média de 1 molécula na primeira camada de solvatação ( $1,19 \leq r \leq 2,47$  Å) do átomo H86 e podemos verificar através do gráfico da Figura 30 que esse valor não varia muito durante a simulação. Apenas dois átomos frequentam o sítio do H86. Durante quase todo tempo de simulação é observado um átomo de oxigênio interagindo com o H86, sendo que o O68 foi o átomo que ficou mais tempo nessa região, totalizando 46,46 ps com 39 trocas, o que nos dá um TMR de 1,19 ps. Essa molécula de Metanol permaneceu durante todo tempo de simulação na primeira camada de solvatação do H86 caracterizando uma ligação de hidrogênio permanente. O TMR de todos os átomos de oxigênio na região do H86 é de 0,61 ps.

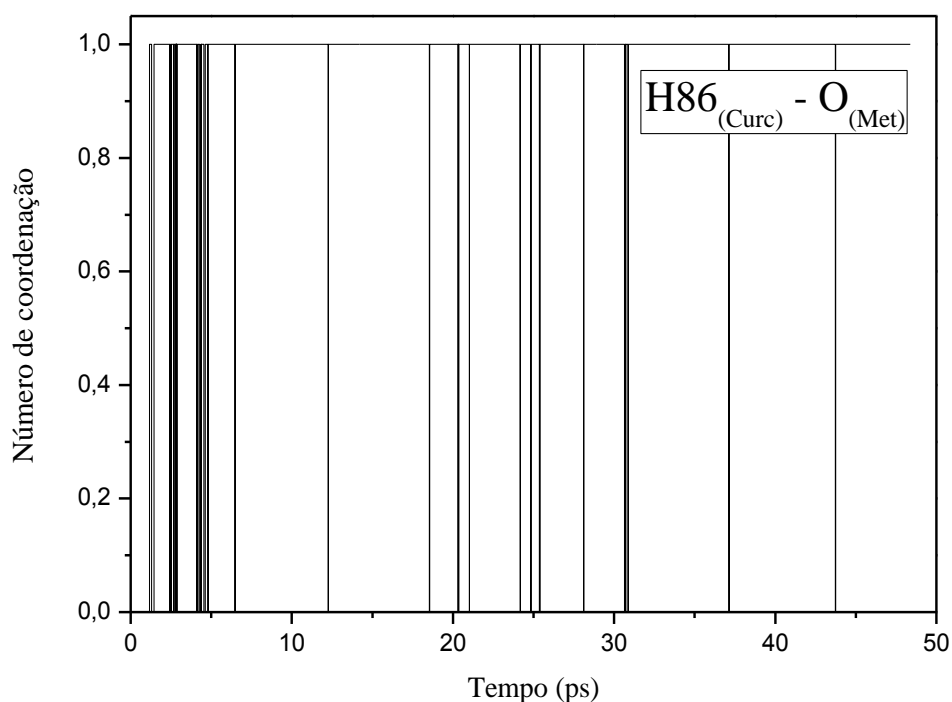


Figura 30 – TMR para o átomo H86 com todos os oxigênios do Metanol ( $1,19 \leq r \leq 2,47$  Å).

O gráfico que fornece a distância entre os átomos H86 e O68 em função do tempo de simulação pode ser visto na figura abaixo.

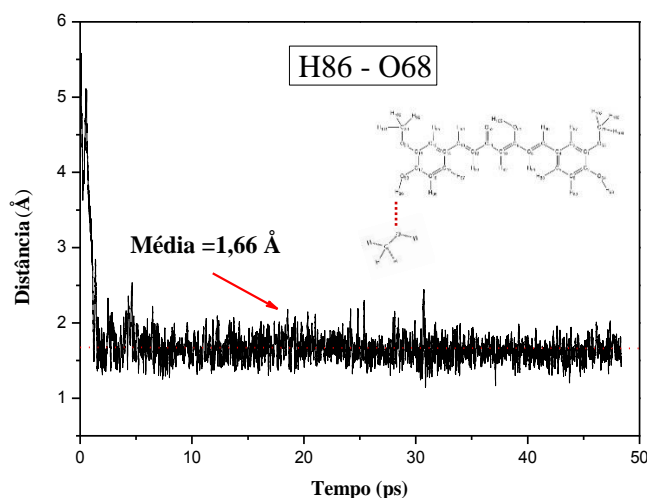


Figura 31 – Distância média de ligação entre o átomo H86 da Curcumina e o átomo O68 do metanol.

Observando a Figura 31 percebe-se que já no início da simulação o O68 se aproxima do H86 e estabelece uma interação que permanece durante todo tempo de simulação, caracterizando uma ligação de hidrogênio.

#### 4.2.5.3 TMR para o átomo H98 com todos os oxigênios do metanol

Na primeira camada de solvatação ( $1,28 \leq r \leq 2,57 \text{ \AA}$ ) o número de coordenação nos fornece uma média de 0,8 moléculas. Podemos observar que em alguns momentos até dois átomos frequentam o sítio do H98 ao mesmo tempo e em quase toda simulação pelo menos um átomo permanece nessa região. Ao todo quatro átomos entram e saem dessa região, sendo que o O3169 foi o átomo que ficou mais tempo, totalizando 31,95 ps com 61 trocas em um TMR de 0,52 ps. Essa molécula de Metanol faz uma ligação permanente com a Curcumina através do H98. O TMR de todos os átomos de oxigênio na região do H98 é de 0,27 ps.

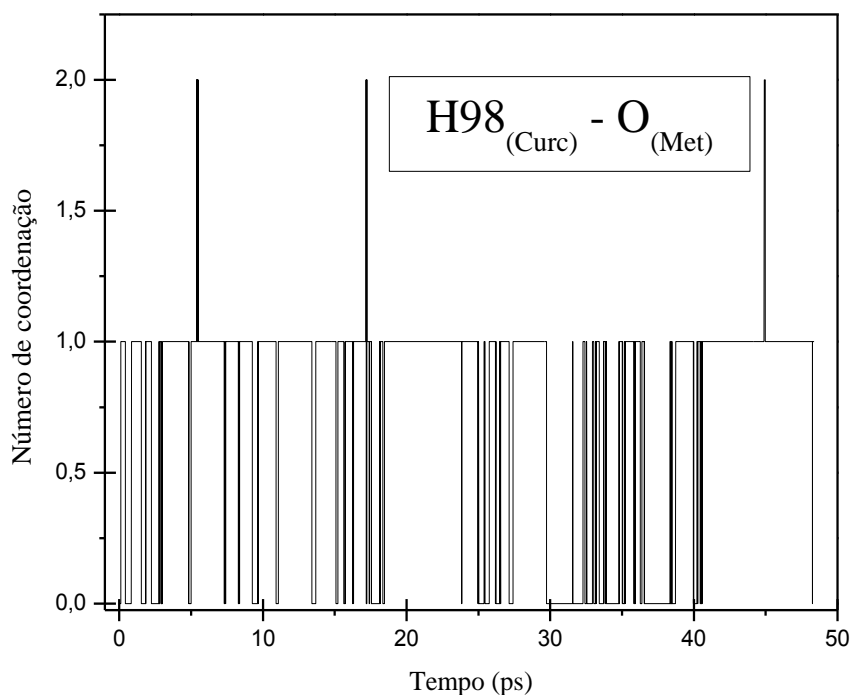


Figura 32 – TMR para o átomo H98 com todos os oxigênios do Metanol ( $1,28 \leq r \leq 2,57 \text{ \AA}$ ).

O gráfico que fornece a distância entre os átomos H98 e O3169 em função do tempo de simulação pode ser visto na Figura 33.

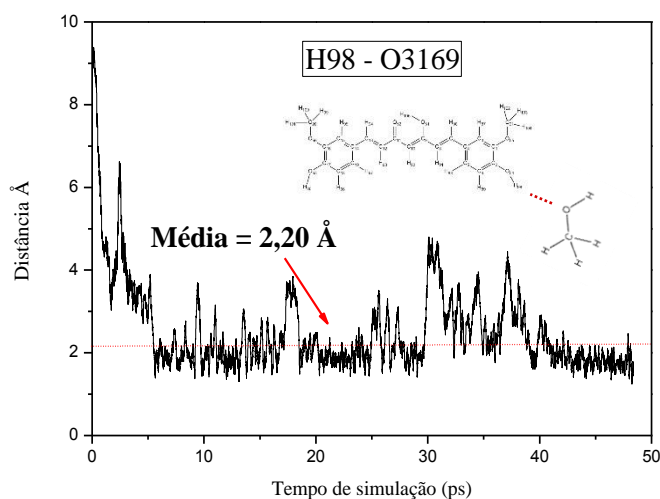


Figura 33 – Distância média de ligação entre o átomo H98 da Curcumina e o átomo O3169 do metanol.

Nos primeiros 5 ps de simulação a ligação entre o H98 e o O3169 não tinha se formado, mas depois disso foi se estabilizando e chegou em uma média de 2,2 Å, indicando a permanência desse átomo na primeira camada de solvatação do H98.

#### 4.2.5.4 TMR para o átomo H90 com todos os oxigênios do metanol

Na primeira camada de solvatação ( $1,50 \leq r \leq 3,00 \text{ \AA}$ ) o número de coordenação nos fornece uma média de 1,2 moléculas. Podemos observar que em alguns momentos até 3 átomos frequentam o sítio do H98 ao mesmo tempo. Ao todo seis átomos entram e saem dessa região, sendo que o O66 e o O77 permanecem por mais tempo. Ao todo temos 25,98 ps com 108 trocas em um TMR de 0,24 ps para o átomo O66 e 23,91 ps com 142 trocas em um TMR de 1,7 ps para o átomo O77. Outros 4 átomos também entram na região da primeira camada de solvatação do H90, mas são esses dois que apresentam maiores interações. O TMR de todos os átomos de oxigênio na região do H90 é de 0,12 ps.

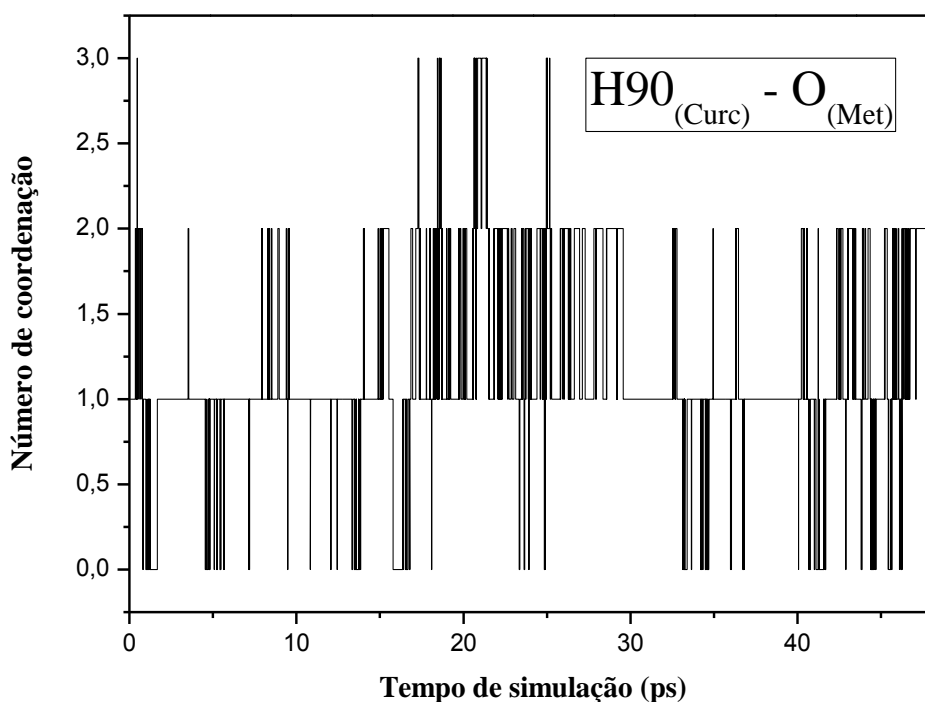


Figura 34 – TMR para o átomo H90 com todos os oxigênios do Metanol ( $1,5 \leq r \leq 3,0 \text{ \AA}$ ).

Os gráficos que fornecem a distância entre o átomo H90 da Curcumina e os oxigênios O66 e O77 do metanol em função do tempo de simulação podem ser vistos na Figura 35.

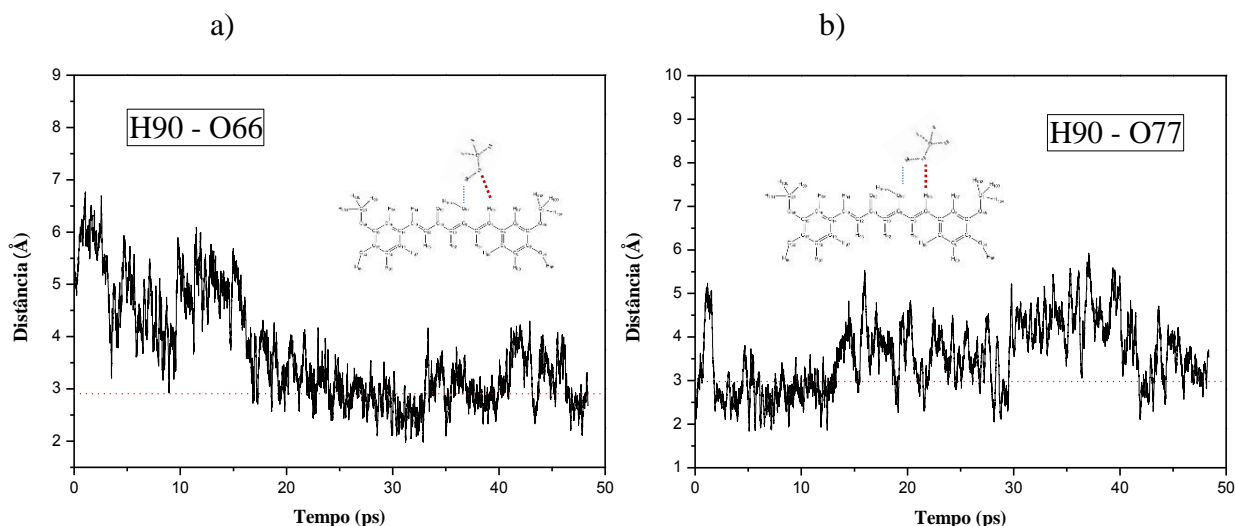


Figura 35 – a) Distância média de ligação entre o átomo H90 da Curcumina e o átomo O66 do metanol (tracejado em vermelho na figura inscrita no gráfico). b) Distância média de ligação entre o átomo H90 da Curcumina e o átomo O77 do metanol (tracejado em vermelho na figura inscrita no gráfico).

Com a observação da Figura 35 percebe-se que tanto o O66 quanto o O77 estabelecem interações com o H90 durante toda simulação, mas durante a evolução do sistema eles se afastam várias vezes. Na Figura 35a, temos que o O66 vai se aproximando do H90 no início da simulação, mas só estabelece uma interação mais forte depois de um certo tempo de simulação (aproximadamente 17 ps), onde se mantém mais próximo até o final da simulação. Na Figura 35b percebemos que o O77 se aproxima do H90 no início da simulação, mas depois de aproximadamente 13 ps ele se afasta.

#### 4.2.5.5 TMR para o átomo O52 com todos os hidrogênios do metanol

Na região entre 1,5 e 3,0 Å é possível observar que em alguns momentos existem até 6 átomos de hidrogênio interagindo com o átomo O52, embora nenhum faça uma ligação permanente. Ao todo 38 átomos entraram e saíram dessa região durante a simulação de forma que durante quase todo tempo de simulação existem átomos de hidrogênio nessa região. O número de coordenação nos dá uma média de 1,4 moléculas nessa região (1,4 átomos/frame). No intervalo entre 13 e 25 ps de simulação o H117 fica na região do O52, totalizando 11,83 ps, sendo 48 trocas e um TMR de 0,25 ps. O TMR de todos os átomos de hidrogênio na região do O52 é de 0,06 ps. Essa interação é significativa, mas não tão forte quantos as outras apresentadas.

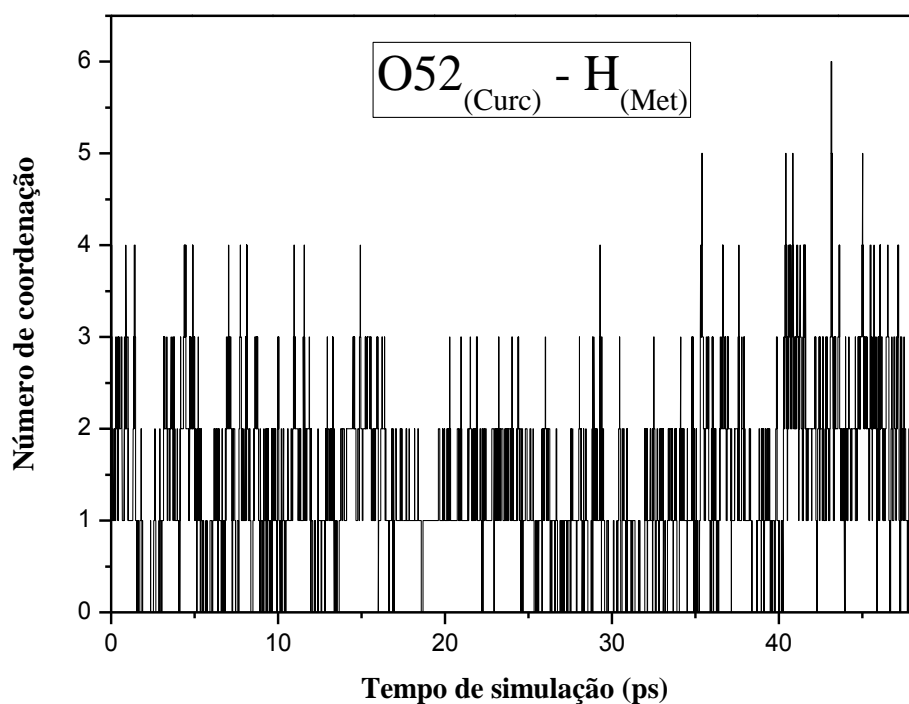


Figura 36 – TMR para o átomo O52 com todos os hidrogênios do Metanol ( $1,5 \leq r \leq 3,0 \text{ \AA}$ ).

Os nossos resultados concordam inequivocamente com o que sugere Barzegar (BARZEGAR 2012), que diz, baseado em cálculos teóricos, que as regiões onde ocorrerão as maiores interações com o solvente são nas hidroxilas das extremidades da molécula e na região do pseudo-anel formado pela transferência de hidrogênio intramolecular.

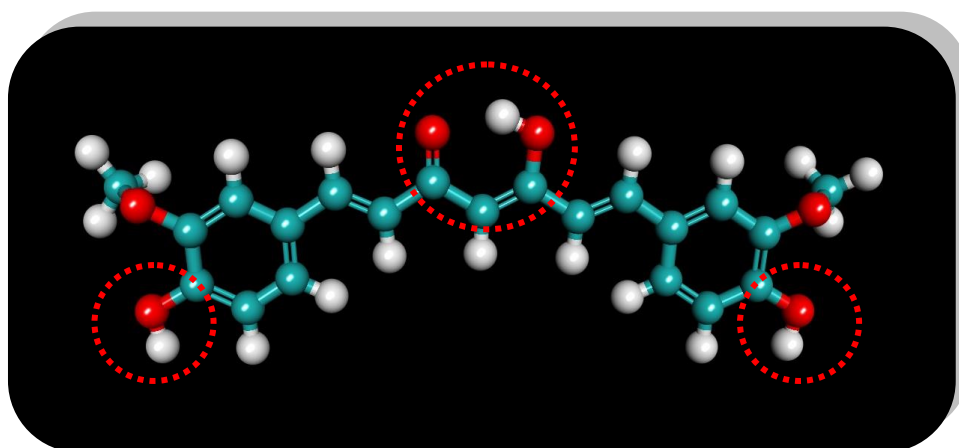


Figura 37 – Regiões onde ocorrem as maiores interações com o solvente.

## 4.2.6 Ligações de Hidrogênio

As ligações de hidrogênio tem por requisito fundamental uma interação entre átomos que não é fácil de definir. Isso ocorre porque as definições são muito flexíveis, podendo gerar a utilização dessas definições fora da sua região de aplicabilidade. Entretanto, é consenso que essas ligações possuem grande influência na estrutura e na reatividade dos compostos. As ligações de hidrogênio em geral são eletrostáticas, o que justifica grandes variações nos comprimentos de onda e de ângulos. Essa flexibilidade permite que se defina uma ligação de hidrogênio com comprimentos de ligação de até 3,2 Å. Já no caso dos ângulos, eles devem ser preferencialmente lineares, algo em torno de 180° para uma ligação mais forte, embora podem ser considerados os maiores que 90° e, mais conservadoramente, maiores que 110° (STEINER, 2002).

### 4.2.6.1 Ligação de hidrogênio para o sítio H98

O sítio do H98 da Curcumina foi analisado para o átomo de oxigênio 3169 do metanol (O3169 ... H98 – O54). A ligação O3169 – H98 apresentou uma distância média de 2,12 Å, variando de 1,24 a 3,2 Å. O ângulo médio da ligação entre os átomos O3169, H98 e O54 foi de 141,36°, variando de 78,14 a 179,83°. Na Figura 38 são apresentados os gráficos da função de distribuição de distâncias e de ângulos para essa ligação de hidrogênio.

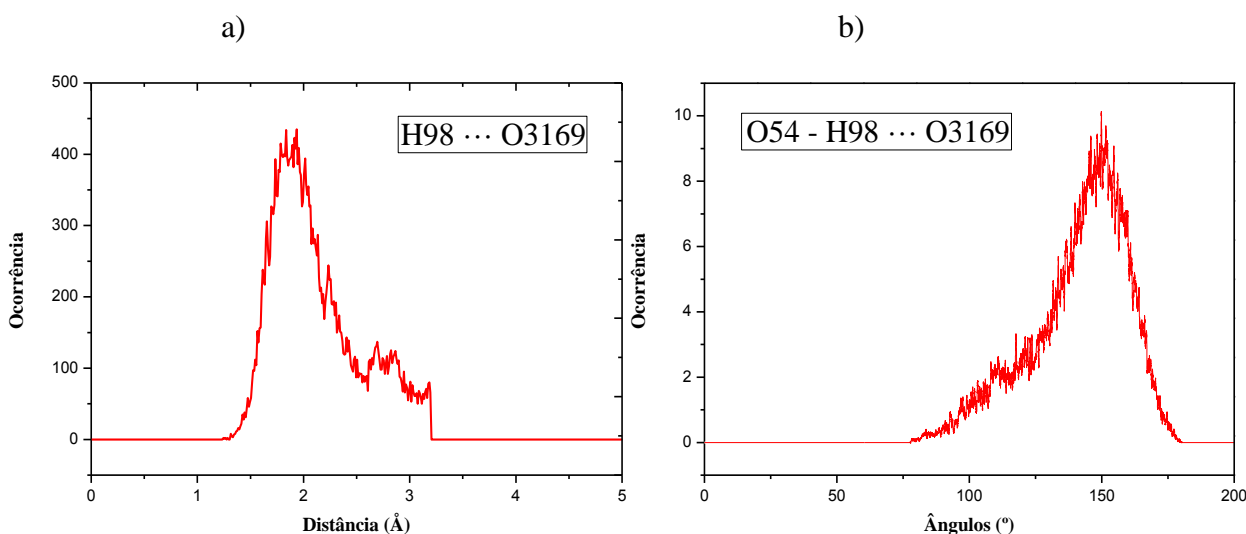


Figura 38 – a) Função de distribuição de distâncias entre os átomos H98 da Curcumina e O3169 do metanol. b) Função de distribuição dos ângulos entre os átomos O55, H98 e O3169.

O oxigênio 3169 foi o átomo que frequentou por mais tempo a primeira camada de solvatação do H98, como já observamos na análise do TMR (Figuras 32 e 33). O tempo total de simulação de 48,37 ps e o tempo da ligação de hidrogênio foi de 38,97 ps, demonstrando que essa ligação ocorreu durante quase todo tempo de simulação (80% do tempo total). Esses valores caracterizam uma ligação de hidrogênio permanente entre o hidrogênio da Curcumina e o oxigênio do metanol. O tempo de ligação de hidrogênio (38,97 ps) foi maior que o tempo de residência (31,95 ps) para a ligação H98 ... O3169 porque a ligação de hidrogênio foi calculada para uma distância de até 3,2 Å (distância máxima considerada para caracterizar uma ligação de hidrogênio) e o TMR para um intervalo entre  $1,28 \leq r \leq 2,57$  Å, que é o tamanho da primeira camada de solvatação sugerido pela FDRP.

#### 4.2.6.2 Ligação de hidrogênio para o sítio H86

O sítio do H86 da Curcumina foi analisado para o átomo de oxigênio 68 do metanol (O68 ... H86 – O53). Essa ligação apresentou uma distância média de 1,66 Å, variando de 1,14 a 3,19 Å. O ângulo médio da ligação entre os átomos O68, H86 e O53 foi de 162,24°, variando de 107,06 a 179,86°. Na Figura 39 são apresentados os gráficos da função de distribuição de distâncias e de ângulos para essa ligação de hidrogênio.

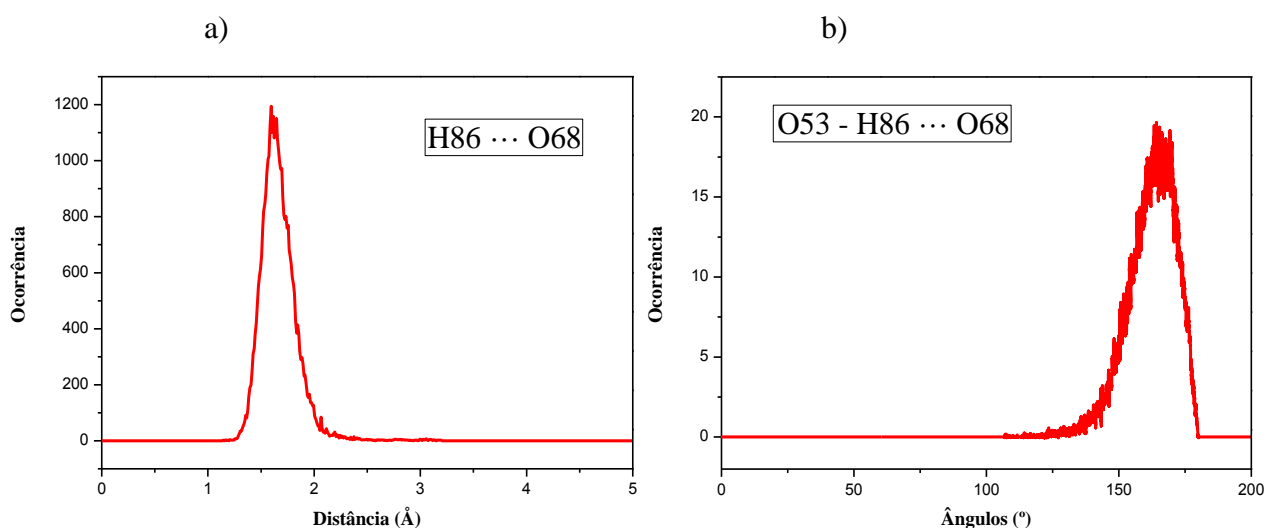


Figura 39 – a) Função de distribuição de distâncias entre os átomos H86 da Curcumina e O68 do metanol. b) Função de distribuição dos ângulos entre os átomos O53, H86 e O68.

O oxigênio 68 foi o átomo que frequentou por mais tempo a primeira camada de solvatação do H86, como já observamos na análise do TMR (Figuras 31 e 32). O tempo total de simulação de 48,37 ps e o tempo da ligação de hidrogênio foi de 47,39 ps, demonstrando que essa ligação ocorreu durante quase todo tempo de simulação (98% do tempo total). Esses valores caracterizam uma ligação de hidrogênio permanente entre o hidrogênio da Curcumina e o oxigênio do metanol. O tempo de ligação de hidrogênio (47,39 ps) foi maior que o tempo de residência (46,46 ps) para a ligação H86  $\cdots$  O68 porque a ligação de hidrogênio foi calculada para uma distância de até 3,2 Å (distância máxima considerada para caracterizar uma ligação de hidrogênio) e o TMR para um intervalo entre  $1,19 \leq r \leq 2,47$  Å, que é o tamanho da primeira camada de solvatação sugerido pela FDRP.

#### 4.2.6.3 Ligação de hidrogênio para o sítio O51

O sítio do O51 da Curcumina foi analisado para o átomo H145 e H189 do metanol. A ligação O51  $\cdots$  H145 apresentou uma distância média de 1,84 Å, variando de 1,19 a 3,19 Å. O ângulo médio dessa ligação foi de 160,47°, variando de 75,08 a 179,89°. Já a ligação O51  $\cdots$  H189 apresentou uma distância média de 2,05 Å, variando de 1,48 a 3,19 Å. O ângulo médio dessa ligação foi de 155,59°, variando de 81,34 a 179,60°. Nas Figuras 40 e 41 são apresentados os gráficos da função de distribuição de distâncias e de ângulos para essas ligações de hidrogênio.

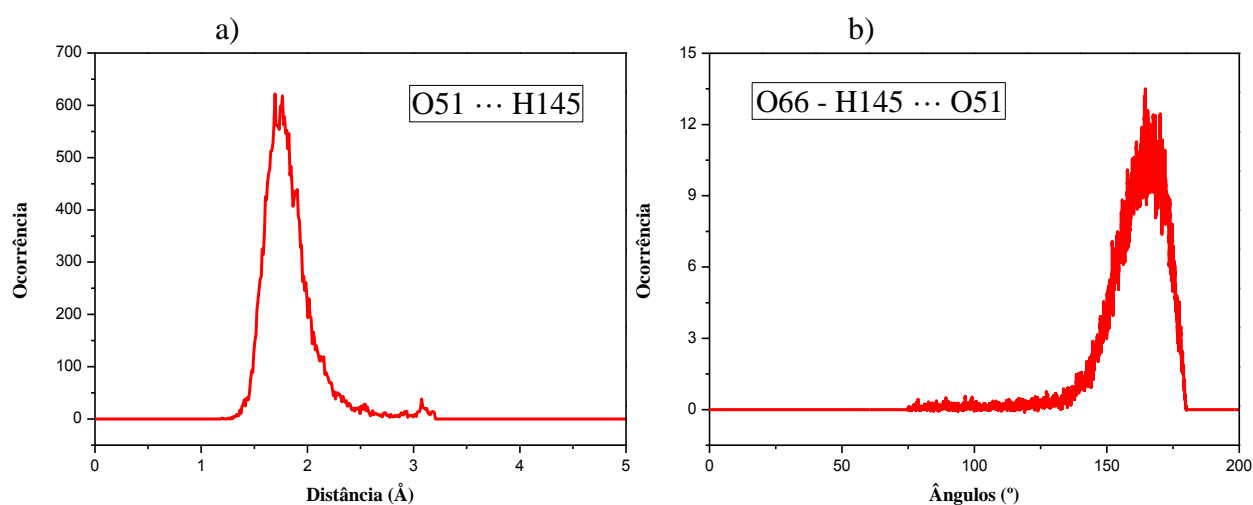


Figura 40 – a) Função de distribuição de distâncias entre os átomos O51 da Curcumina e H145 do metanol. b) Função de distribuição dos ângulos entre os átomos O66, H145 e O51.

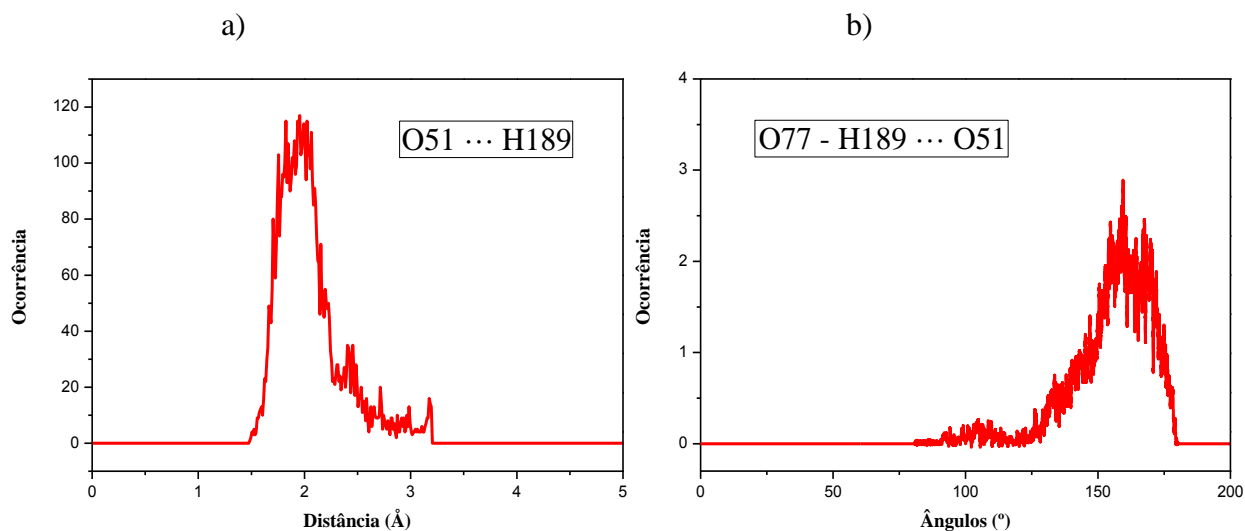


Figura 41 – a) Função de distribuição de distâncias entre os átomos O51 da Curcumina e H189 do metanol. b) Função de distribuição dos ângulos entre os átomos O77, H189 e O51.

O hidrogênio 145 foi o átomo que frequentou por mais tempo a primeira camada de solvatação do O51, mas o H189 também estabeleceu uma ligação no início da simulação, sendo que quando a ligação O51 ... H189 se desfaz a ligação O51 ... H145 é estabelecida e permanece até o final da simulação, como observamos na análise do TMR na seção 4.2.5.1. O tempo total de simulação foi de 48,37 ps, enquanto que o tempo da ligação O51 ... H145 foi de 32,01 ps (66% do tempo total) e o tempo da ligação O51 ... H189 foi de 7,66 ps (16% do tempo total). Esses valores caracterizam ligações de hidrogênio entre o oxigênio da Curcumina e os hidrogênios do metanol.

#### 4.2.7 Número de Residência

O Número de Residência ( $d$ ) é a diferença entre as distâncias de ligação de dois átomos que interagem ao mesmo tempo com um outro átomo específico. Quando ocorre interação entre três átomos A, B e C, a distância entre eles pode variar com o tempo. Existe uma frequência em que um dos átomos B ou C se aproxima de A e fica mais próximo, realizando uma ligação. Para avaliar qual dos átomos B ou C fica mais próximo do átomo A medimos a diferença entre as distâncias entre A e B e entre A e C segunda a equação

$$d = r_{(A-B)} - r_{(A-C)}, \quad (43)$$

e avaliamos o sinal de  $d$ . Esse sinal determina qual dos átomos, B ou C, está mais próximo de A. Nos momentos em que  $d$  apresenta sinal negativo significa que o átomo B está mais próximo de A.

#### 4.2.7.1 Número de residência para o sítio H98

Na região da primeira camada de solvatação do H98 identificamos uma ligação de hidrogênio com o átomo O3169 do metanol. Inicialmente o H98 está ligado ao O54, ambos da Curcumina. Para verificarmos se em algum momento a ligação de hidrogênio com o oxigênio do metanol é menor que a ligação entre o H98 e o O54 da Curcumina calculamos o número de residência. Quando a diferença é negativa significa que a distância entre o H98 e o O3169 é maior que a distância entre o H98 e o O54. Podemos observar que em alguns momentos a diferença entre os dois comprimentos de ligação é bem pequena, mas em nenhum momento a distância de ligação H98 – O3169 é menor que a distância H98 – O54, como podemos observar na Figura 42.

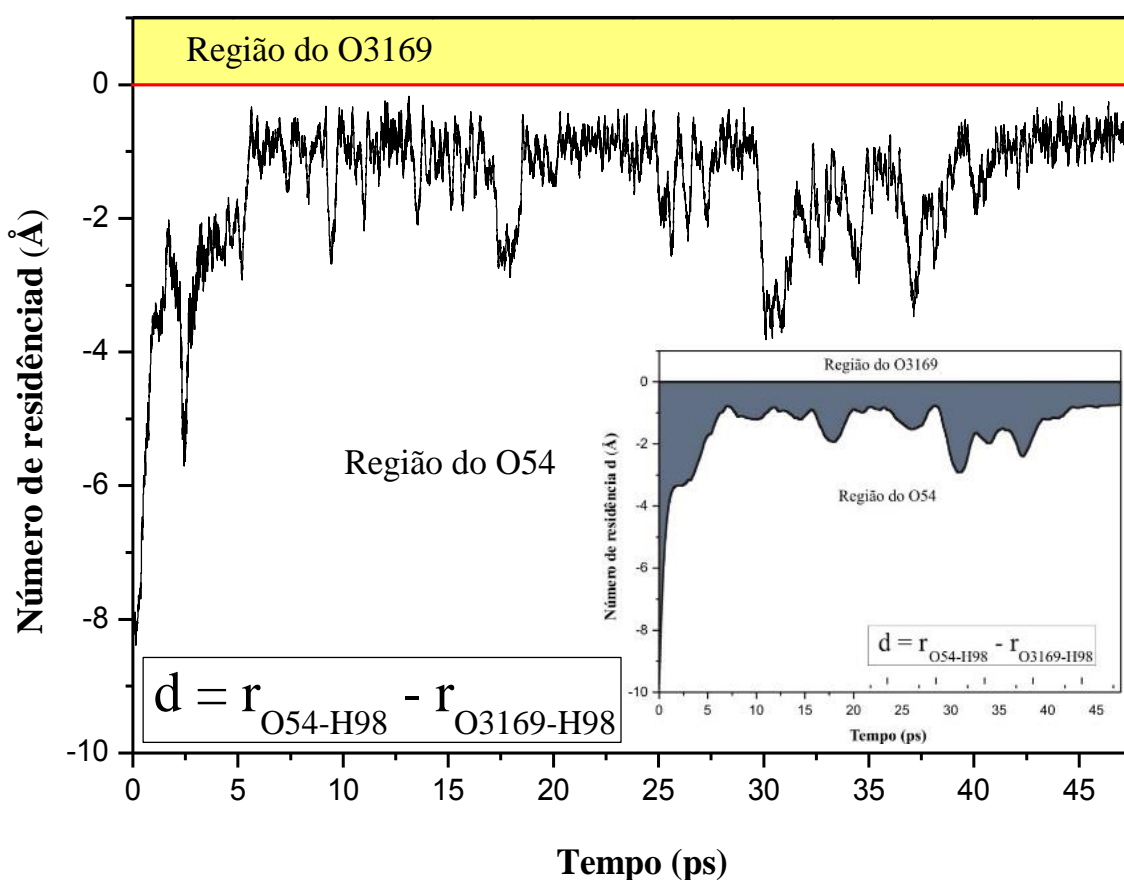


Figura 42 – Número de residência para as distâncias de ligação H98 - O3169 e H98 - O54.

#### 4.2.7.2 Número de residência para o sítio H90

Para a primeira camada de solvatação do H90 identificamos duas interações mais duradouras com oxigênios do metanol. Essas interações acontecem com o O77 e o O66. Para verificarmos qual desses átomos está mais próximo H90 e em que momento isso ocorre, calculamos o número de residência e analisamos esse resultado no gráfico da Figura 43. Quando o número de residência é negativo significa que a distância entre o H90 e o O66 é maior que a distância entre o H90 e o O77. Podemos observar que em alguns momentos a diferença entre os dois comprimentos de ligação é bem pequena, mas ocorrem várias trocas durante a simulação e a distância de ligação H90 – O77 é menor no início da simulação, ao passo que com o passar do tempo a tendência é de que o O66 se aproxime do H90.

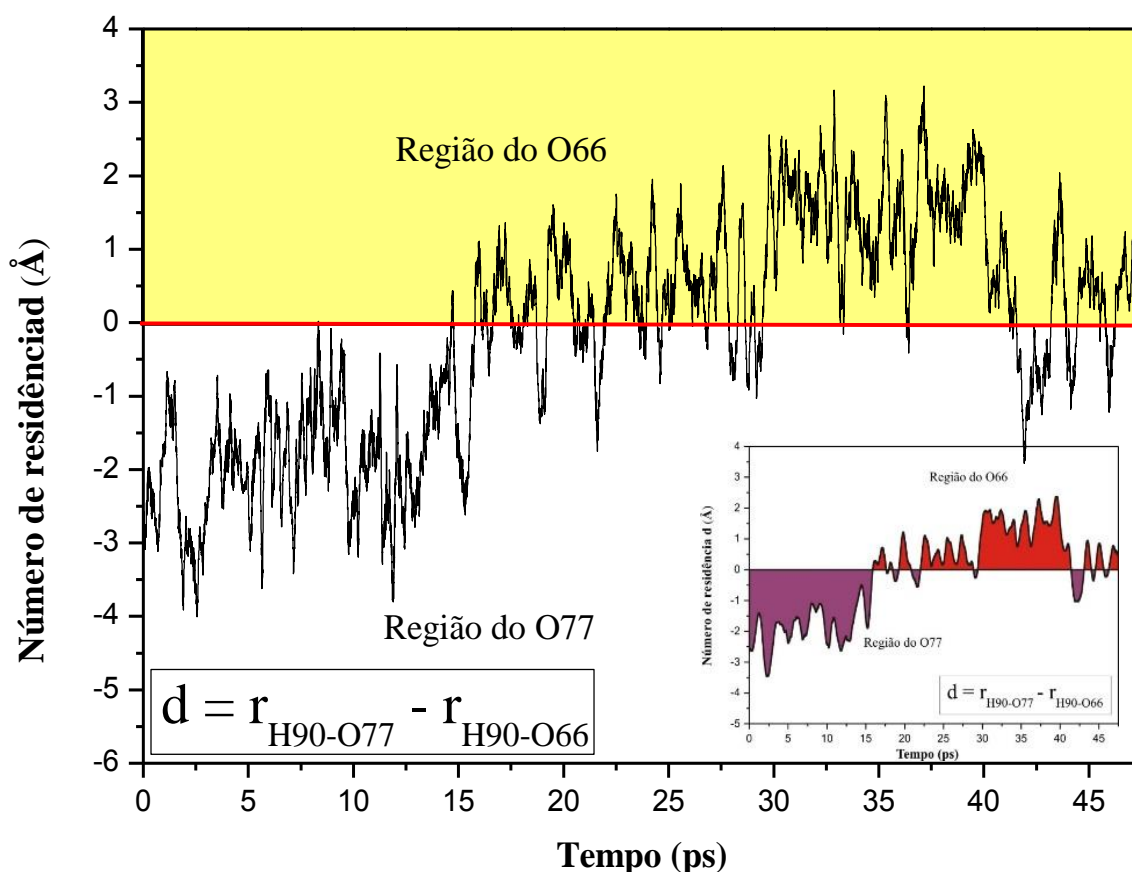


Figura 43 – Número de residência para as distâncias de ligação H90 - O66 e H90 - O77.

#### 4.2.7.3 Número de residência para o sítio H86

Para a primeira camada de solvatação do H86 identificamos uma ligação de hidrogênio com o átomo O68 do metanol. Inicialmente o H86 está ligado ao O53, ambos da Curcumina. Para verificarmos se em algum momento a ligação de hidrogênio com o oxigênio do metanol é menor que a ligação entre o H86 e o O53 da Curcumina calculamos o número de residência. Quando a diferença é negativa significa que a distância entre o H86 e o O68 é maior que a distância entre o H86 e o O53. Podemos observar que em alguns momentos a diferença entre os dois comprimentos de ligação é bem pequena, mas pouquíssimos momentos a distância de ligação H86 – O68 é menor que a distância H86 – O53, como podemos observar na Figura 44.

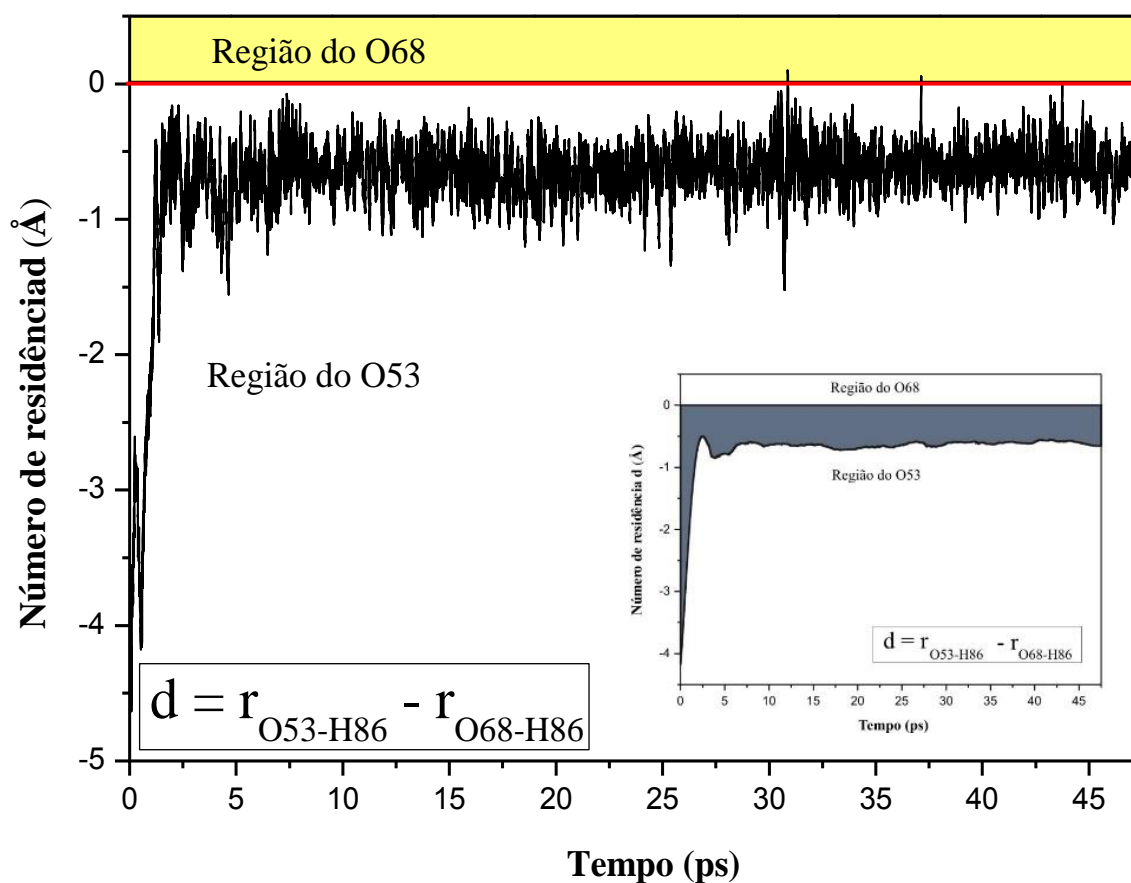


Figura 44 – Número de residência para as distâncias de ligação H86 - O53 e H86 - O68.

#### 4.2.7.4 Número de residência para o sítio O51

O átomo O51 apresentou duas interações mais significativas como o hidrogênios do metanol, sendo elas com o H145 e com o H189. Para verificarmos qual desses átomos está mais próximo do O51 e em que momento isso ocorre, calculamos o número de residência e analisamos esse resultado no gráfico da Figura 45. Quando o número de residência é negativo significa que a distância entre o O51 e o H189 é menor que a distância entre o O51 e o H145. Podemos observar que ocorrem várias trocas durante a simulação e a distância de ligação O51 – H145 é menor na maior parte da simulação, ao passo que no início da simulação é o H189 que está mais próximo do O51.

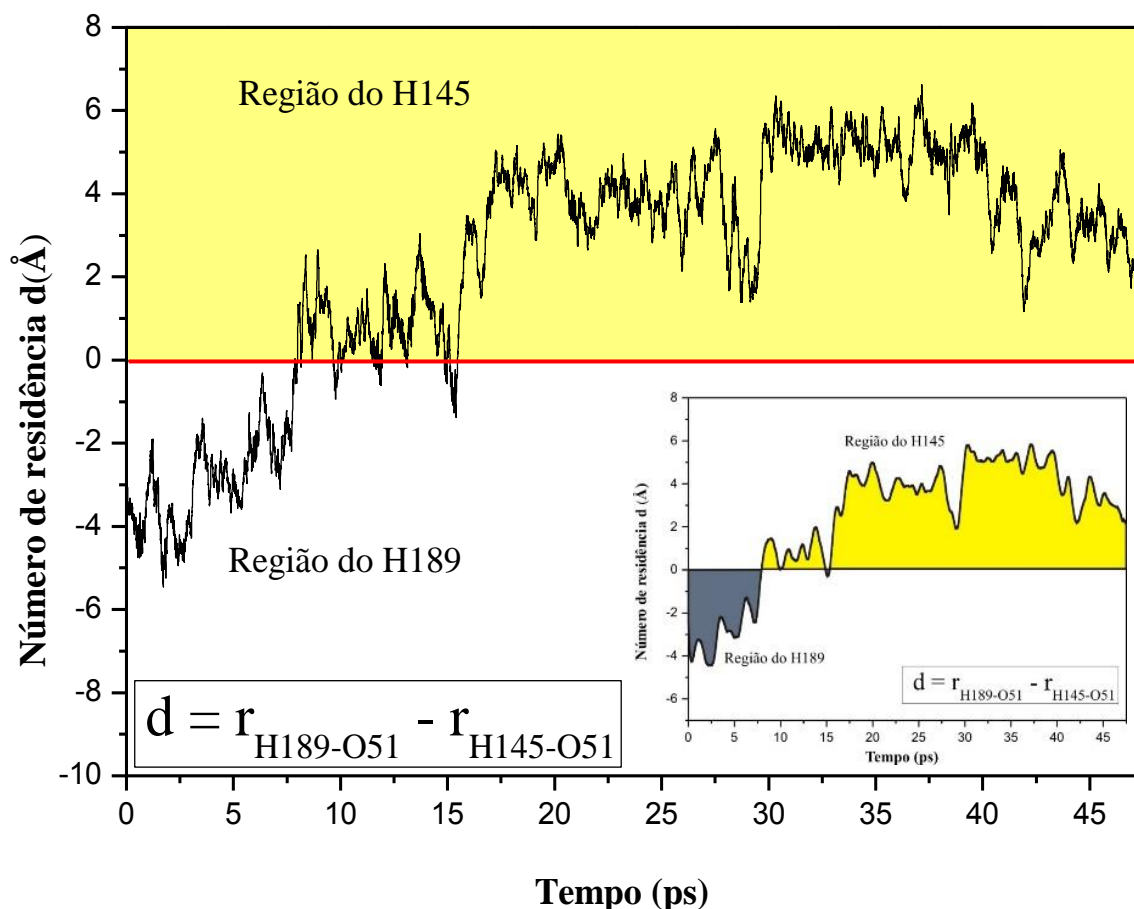


Figura 45 – Número de residência para as distâncias de ligação O51 - H145 e O51 - H189.

Também calculamos o número de residência para verificarmos se em algum momento a ligação de hidrogênio O51 – H145 do metanol é menor que a ligação entre o O51 – H105 da Curcumina. Quando a diferença é negativa significa que a distância entre o O51 – H145 é maior que a distância entre o O51 – H105. Podemos observar que em alguns momentos a ligação com o hidrogênio do metanol é menor que a ligação do O51 com o H105(ressonante), como podemos observar na Figura 46.

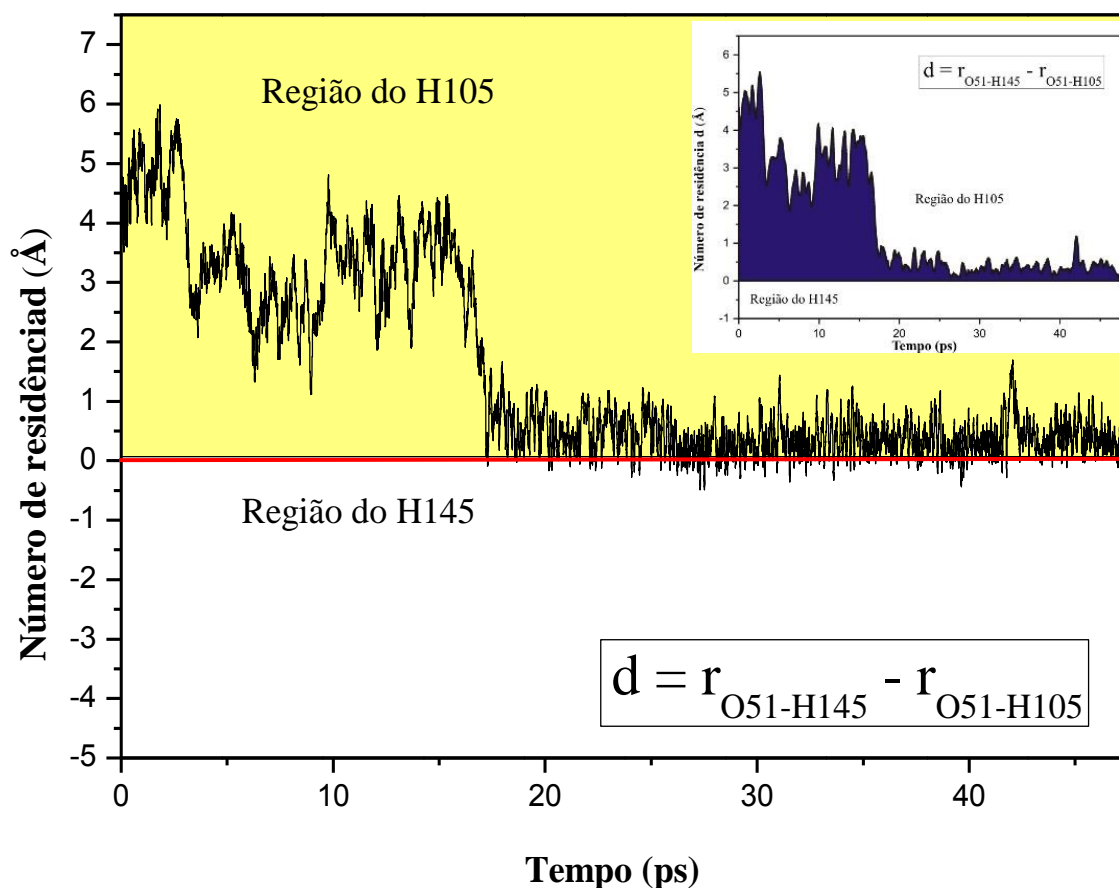


Figura 46 – Número de residência para as distâncias de ligação O51 - H145 e O51 - H105.

#### 4.2.8 Transferência de Hidrogênio Intramolecular

Analisando a trajetória dos átomos da Curcumina durante a simulação computacional é possível identificar uma transferência de hidrogênio (ou transferência de próton) intramolecular na região central do pseudo anel, como podemos observar na Figura 5, da seção 1.1 deste trabalho. Essa transferência protônica foi avaliada, com cálculos computacionais de DMCP, por TOLEDO, E. M., para a Curcumina enólica isolada e concluiu que o H105 oscila entre os sítios O51 e O52 com TMR de 0,065 ps e 0,064 ps respectivamente, apresentando uma leve preferência pelo sítio O51. (TOLEDO, 2013). O objetivo deste capítulo é fazer a análise dessa transferência na Curcumina em metanol para avaliar as modificações ocorridas em função da adição do solvente a partir da comparação com os resultados da Curcumina isolada.

Os átomos que participam da ressonância de hidrogênio são os átomos O52, H105 e O51, de forma que o H105 fica mais perto do O51 em alguns momentos e em

outros fica mais próximo do O52. As distâncias de ligação envolvidas diretamente no processo de transferências são O51 – H105 e O52 – H105. Para o sítio do H105 foi analisado a ligação de hidrogênio com o átomo O52 e O51 para avaliarmos a dinâmica dessa ligação de hidrogênio em meio metanol. A ligação O51 – H105 apresentou uma distância média de 1,36 Å, variando de 0,91 a 1,96 Å. A ligação O52 – H105 apresentou uma distância média de 1,17 Å, variando de 0,88 a 1,99 Å. O ângulo médio dessa ligação foi de 155,08°, variando de 115,31° a 178,26°. Nas figuras abaixo são apresentados os gráficos de distância de ligação, ângulo de ligação, função de distribuição de distâncias e função de distribuição de ângulos para a ressonância de hidrogênio. No gráfico dos comprimentos de ligação percebemos que na maior parte da simulação o O52 permanece mais perto do H105.

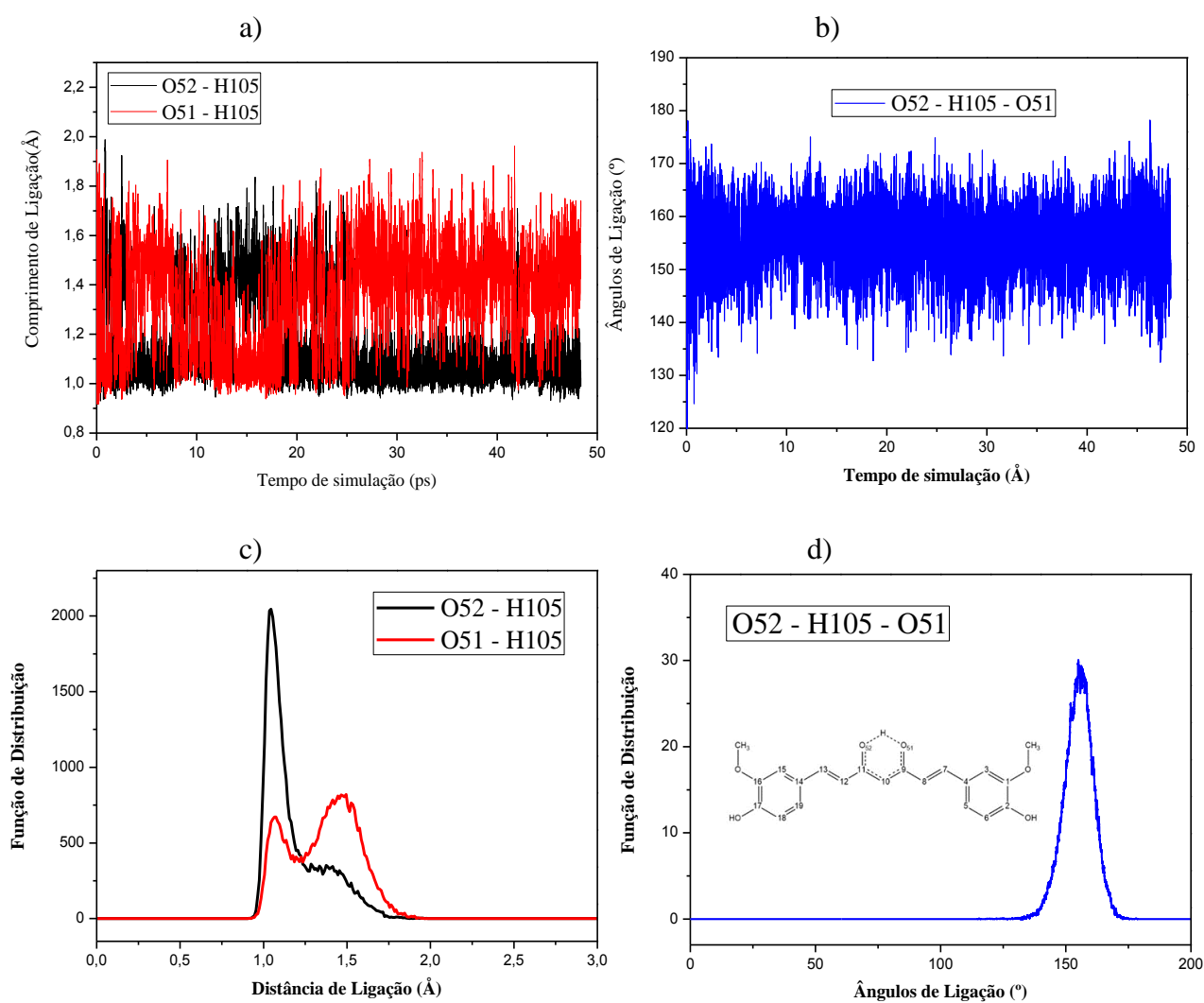


Figura 47 – a) Distâncias de ligação entre H105 – O52 e H105 – O51. b) Ângulo de ligação O52 – H105 – O51. c) Função de distribuição de distâncias para as ligações H105 – O52 e H105 – O51 d) Função de distribuição dos ângulos para a ligação de hidrogênio O52 – H105 – O51.

O TMR para os sítios O52 e O51 foram calculados para uma camada de  $0 \leq r \leq 1,25 \text{ \AA}$ . Dessa forma, foram computados os períodos em que o H105 esteve a uma distância de até  $1,25 \text{ \AA}$  dos oxigênios avaliados. Essa análise pode determinar em qual sítio o H105 ficou por mais tempo. O TMR para o sítio do H105 mostra que o O52 fica mais próximo a maior parte de simulação, já o O51, que estava ligado ao H105 inicialmente, fica mais próximo por um tempo menor. Ou seja, para o O52 temos um tempo de residência de 35,32 ps com 261 trocas, o que nos dá um TMR de 0,14 ps e para o O51 temos um tempo de residência de 15,45 ps com 306 trocas, o que nos dá um TMR de 0,05 ps.

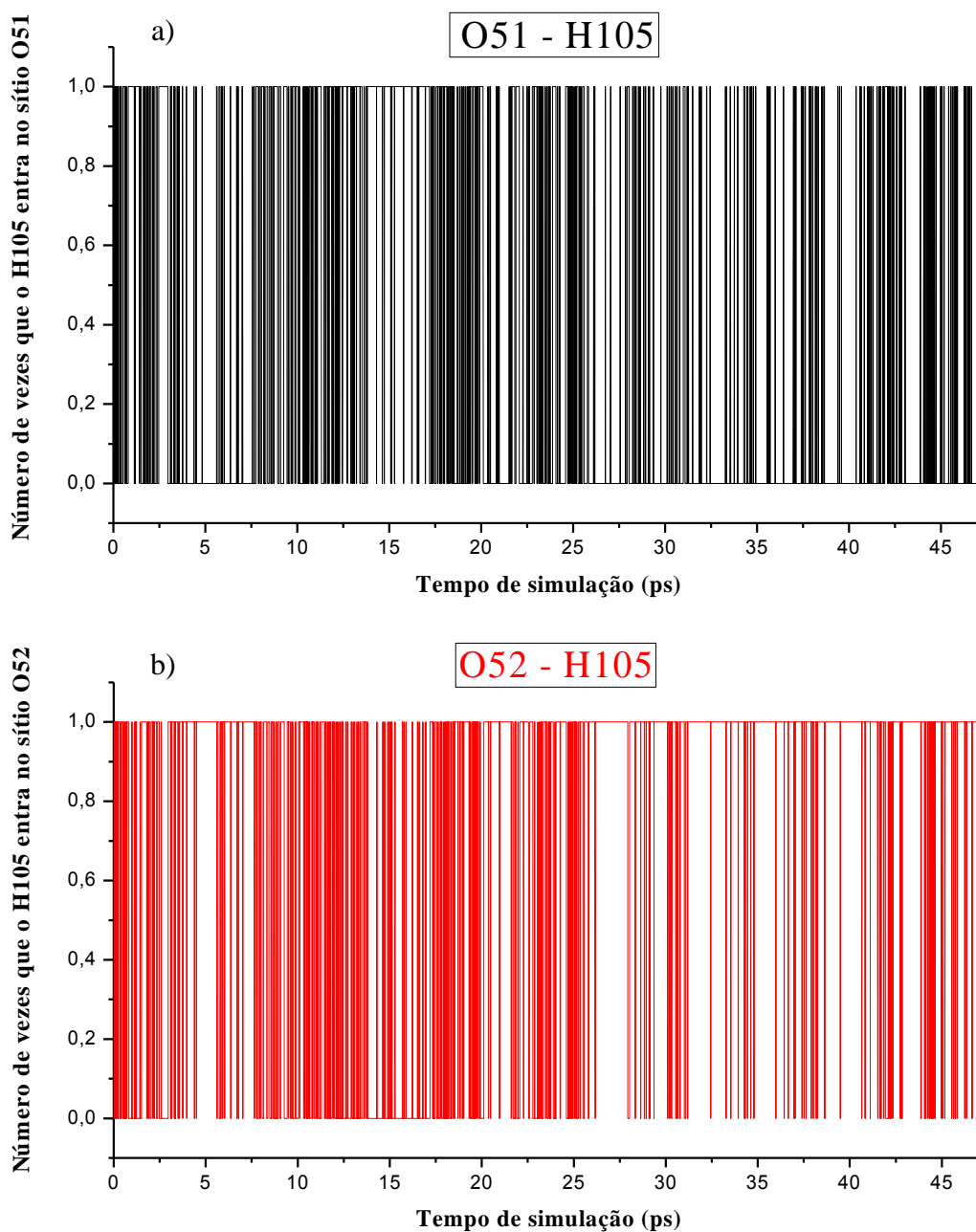


Figura 48 – a) TMR para o átomo O51 com H105. b) TMR para o átomo O52 com H105. ( $0 \leq r \leq 1,25 \text{ \AA}$ ).

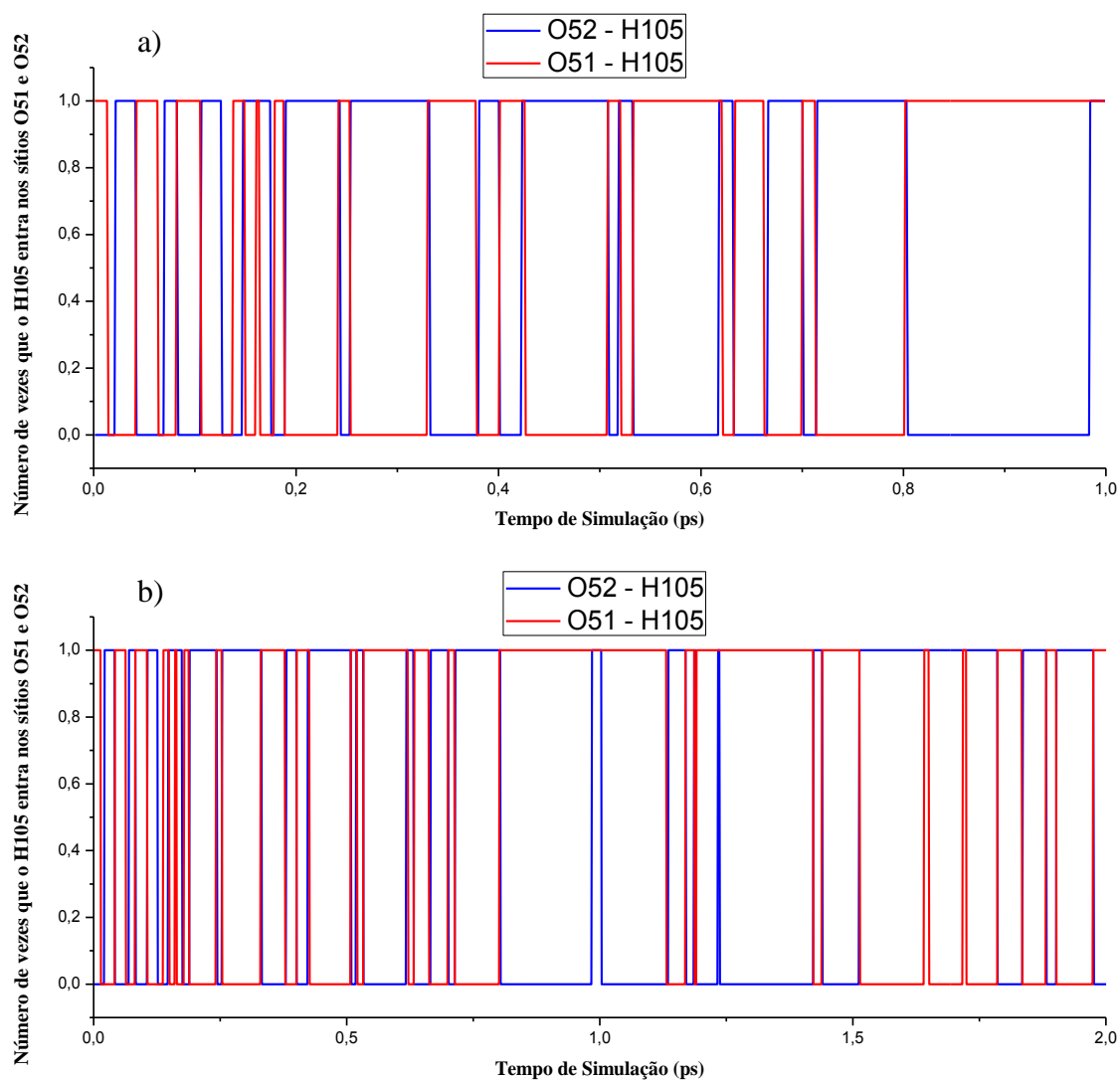


Figura 49 – Superposição entre o TMR dos sítios O52 e O51 para alguns intervalos de tempo. a) 0 a 1 ps. b) 0 a 2 ps.

Podemos perceber que em alguns breves momentos o H105 não está nem no sítio do O51 e nem no sítio do O52. Em outros momentos ele está nos dois sítios ao mesmo tempo. Isso ocorre porque a distância entre os átomos O51 e O52 oscila bastante, podendo variar de 2,27 a 2,83 Å, dessa forma as camadas de solvatação ( $0 \leq 1,25$  Å) podem se sobrepor em alguns momentos, fazendo com que o H105 esteja nas duas camadas ao mesmo tempo e em outros momentos o H105 pode se encontrar fora das duas camadas de solvatação. Mas em geral o comportamento desses átomos é bem coerente, visto que no momento em que o H105 não está na camada de solvatação do O52 ele aparece na região do O51 e vice e versa.

O número de residência foi calculado para as distâncias de ligação envolvidas na transferência de hidrogênio intramolecular e pode ser efetivamente avaliado na figura abaixo, onde percebemos, muito mais qualitativamente, para um efeito visual e didático, que o H105 muda a preferência, quando comparado com os resultados para a Curcumina isolada, e está claramente mais localizado na região do O52.

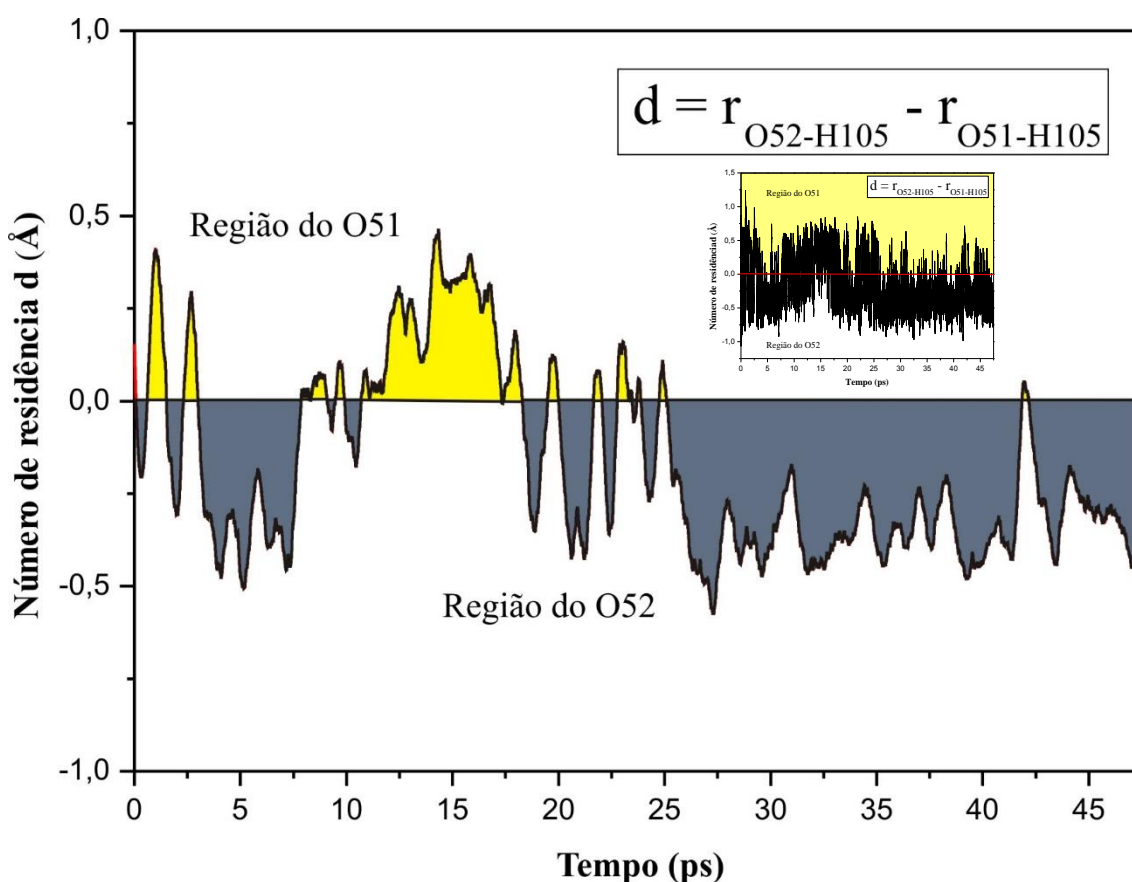


Figura 50 – Número de residência para as distâncias O52 - H105 e O51 - H105.

A mudança de preferência do O51 pelo O52 pode ser justificada através da análise das ligações de hidrogênio do O51 (seção 4.2.6.3), sítio que apresenta fortes ligações com hidrogênios do solvente durante quase todo tempo de simulação. Dessa forma o H105 da ressonância fica mais fortemente ligado ao O52.

### 4.3 Análise Comparativa Entre os Sistemas I e II

Nesta seção vamos fazer uma breve avaliação, por meio da função de distribuição radial de pares e do tempo médio de residência, da influência do tamanho da caixa simulada e, conseqüentemente, do aumento do número de moléculas do solvente, na estrutura do líquido analisado. Lembrando que a densidade do líquido é a mesma para os dois sistemas. Para tanto vamos fazer uma comparação entre os sistemas I e II. Os sítios discutidos nessa comparação são aqueles que apresentaram as maiores interações com o solvente, gerando pontes de hidrogênio e os sítios envolvidos na ressonância de próton. Na figura abaixo apresentamos a numeração correspondente a cada sistema de estudo. Nos gráficos da FDRP o Sistema I está representado pela linha em preto e o Sistema II pela linha em vermelho.

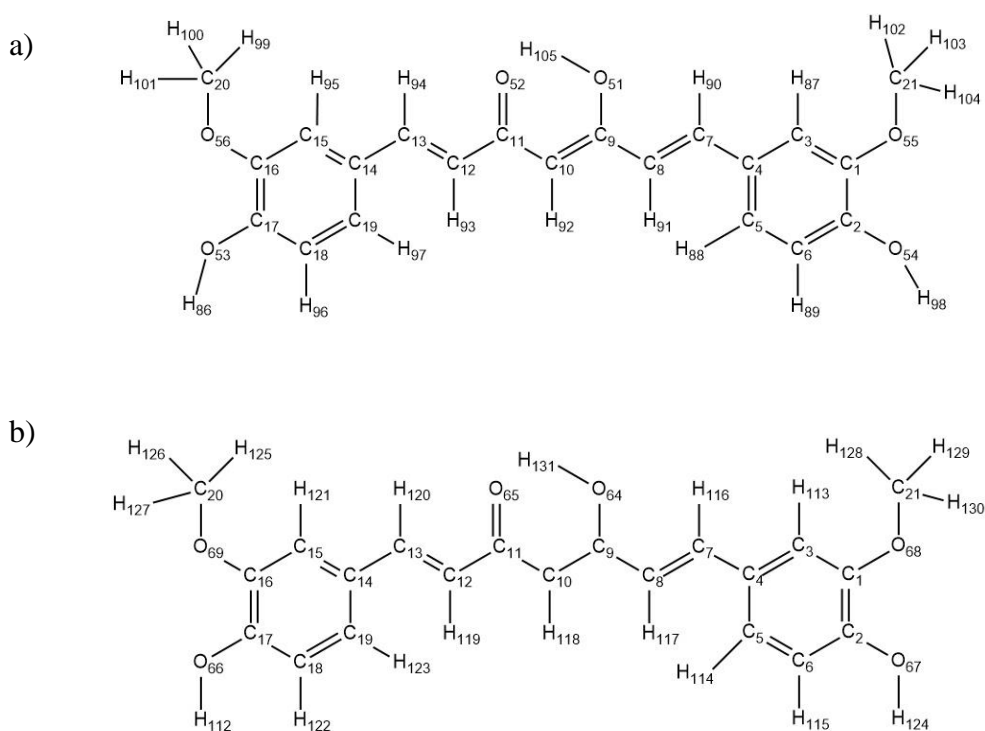


Figura 51 – Numeração correspondente aos sistemas comparados. a) Sistema I. b) Sistema II.

#### 4.3.1 Sítio H86 (Sistema I) – H112 (Sistema II)

A FDRP para o sítio H86, correspondente ao Sistema I, e H112, correspondente ao Sistema II, mostrou que ambos os sistemas representam em perfeita

sincronia a estrutura do líquido no que se refere a primeira camada de solvatação, enquanto a segunda camada só é bem definida para o Sistema II, como podemos observar na figura abaixo. Ambos os sistemas apresentam uma primeira camada de solvatação bem definida entre 1,24 e 2,10 Å, com máximo da distribuição em 1,58 Å. A segunda camada de solvatação, que só é bem definida para o Sistema II, começa em 2,80 Å se estendendo até 4,0 Å, com máximo da distribuição em 3,53 Å.

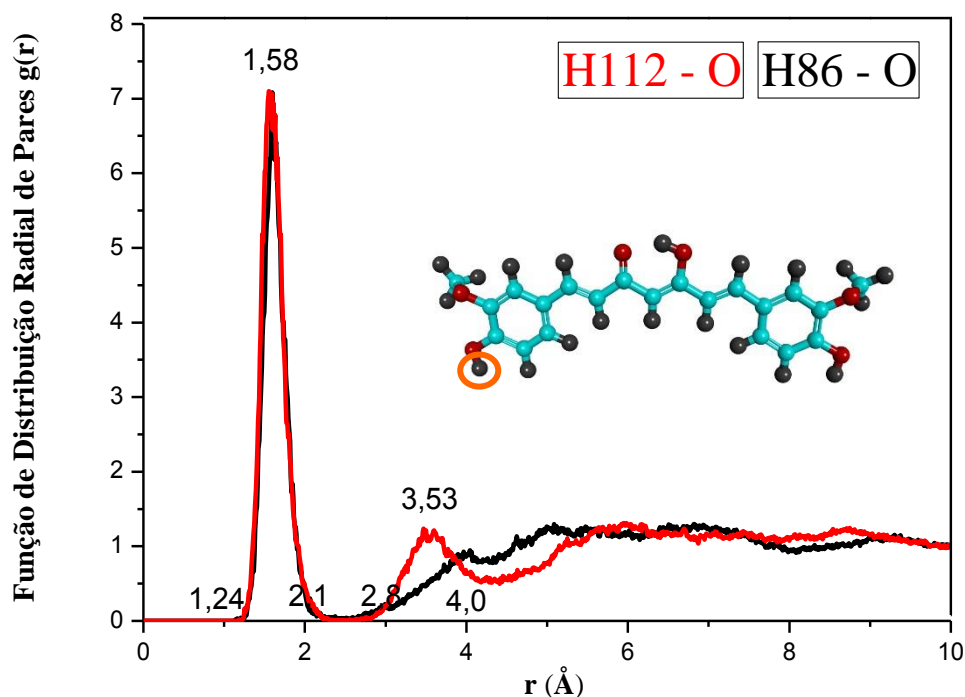


Figura 52 – FDRP comparativa entre os sistemas I (linha preta) e II (linha vermelha) para o sítio H86 – H112 de uma das hidroxilas da Curcumina.

Analisamos no TMR para o Sistema II a interação ocorrida com os oxigênios do solvente no sítio H112, com o intuito de comparar com o TMR para esse mesmo sítio já analisado para o Sistema I. O Sistema II foi simulado durante 57,57 ps. O número de coordenação nos dá uma média de 1 molécula na primeira camada de solvatação ( $1,24 \leq r \leq 2,1$  Å) do átomo H86 e podemos verificar através do gráfico da Figura 53 que esse valor não varia muito durante a simulação. Apenas um átomo frequenta o sítio do H112 e permanece durante quase todo tempo de simulação. O oxigênio 98 foi o átomo que ficou nessa região, totalizando 57,28 ps com 20 trocas, o que nos dá um TMR de 2,86 ps. Essa molécula de metanol permaneceu durante todo tempo de simulação na primeira camada de solvatação do H112 caracterizando uma ligação de hidrogênio permanente.

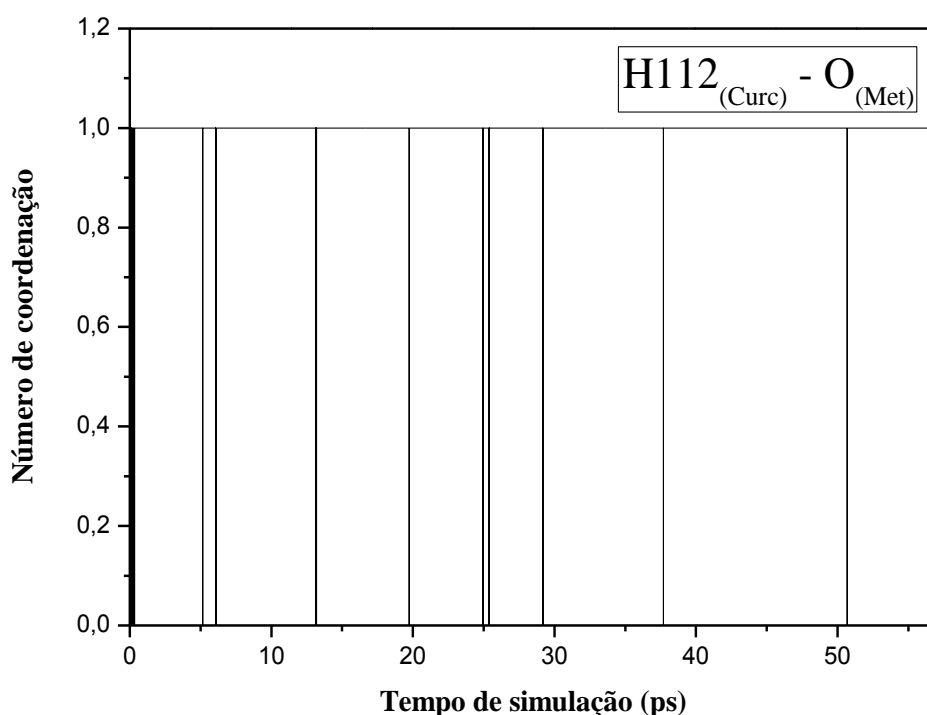


Figura 53 – TMR para o átomo H112 com todos os oxigênios do metanol ( $1,24 \leq r \leq 2,1 \text{ \AA}$ ).

Ambos os sistemas representam muito bem a interação entre o sítio H86 – H112 com os oxigênios do metanol, sendo que a interação no Sistema II é mais forte por apresentar um TMR maior. No Sistema I o TMR para essa interação é 1,19 ps, enquanto no Sistema II o TMR é de 2,86 ps. Ambas as interações representam ligações de hidrogênio.

#### 4.3.2 Sítio H98 (Sistema I) – H124 (Sistema II)

A FDRP para o sítio H98, correspondente ao sistema I, e H124, correspondente ao sistema II, mostrou que para o Sistema I a primeira camada de solvatação, mesmo que bem definida, é bem menor que a mesma camada representada pelo Sistema II. Podemos concluir que a interação é mais forte para o Sistema II, embora a estrutura do líquido seja semelhante, para a primeira camada de solvatação, nos dois sistemas, visto que começam e terminam mais ou menos à mesma distância. No Sistema I a primeira camada de solvatação começa em  $1,28 \text{ \AA}$  e termina em  $2,56 \text{ \AA}$ , com máximo da distribuição em  $1,77 \text{ \AA}$ . Já no Sistema II a primeira camada de

solatação começa em 1,28 Å e termina em 2,16 Å, com máximo da distribuição em 1,58 Å. A segunda camada de solatação só é bem definida para o Sistema II e começa em 2,8 Å se estendendo até 4,3 Å, com máximo da distribuição em 3,5 Å.

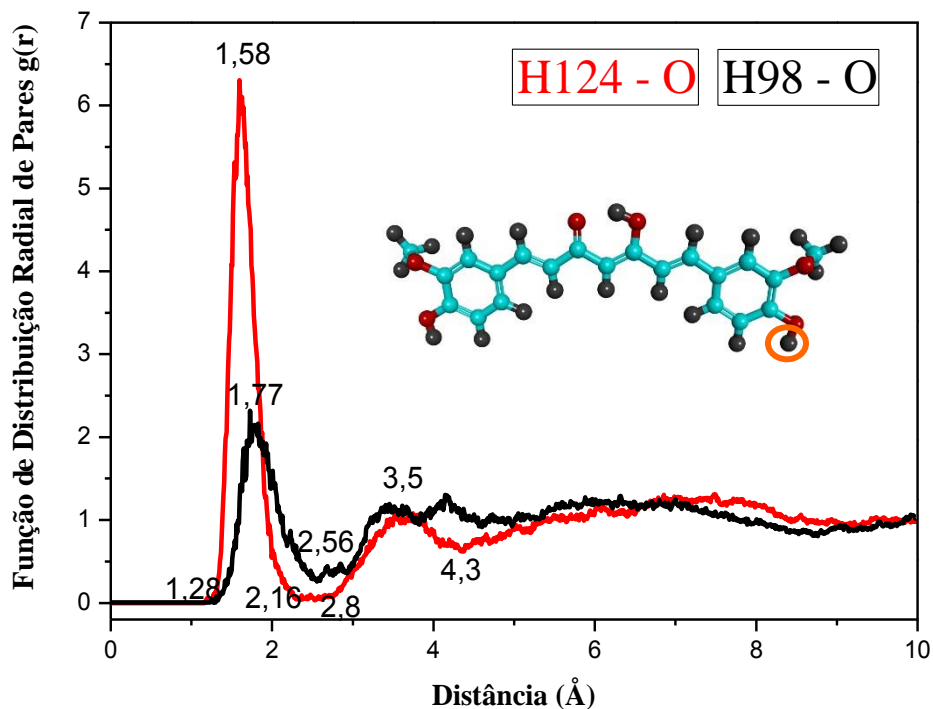


Figura 54 – FDRP comparativa entre os sistemas I (linha preta) e II (linha vermelha) para o sítio H98 – H124 de uma das hidroxilas da Curcumina.

No Sistema II ambas as interações ocorridas nos grupos hidroxilas (seções 4.3.1 e 4.3.2) apresentam a primeira camada de solatação bem definida com máximo da distribuição à mesma distância e segunda camada de solatação bem definida, para distâncias muito semelhantes. Ou seja, no Sistema II, as interações ocorridas com o solvente são muito semelhantes nesses grupos. Esses grupos apresentam ligações de hidrogênio durante todo tempo de simulação.

#### 4.3.3 Sítio O51 (Sistema I) – O64 (Sistema II)

A FDRP para o sítio O51, correspondente ao sistema I, e O64, correspondente ao sistema II, mostrou que, para o Sistema II, a primeira camada de

solvatação, mesmo que bem definida, é bem menor que a mesma camada representada pelo Sistema I. Podemos concluir que a interação é mais forte para o Sistema I, embora a estrutura do líquido seja praticamente igual, para a primeira camada de solvatação, nos dois sistemas, visto que começam e terminam à mesma distância. Sendo que a primeira camada de solvatação começa em 1,3 Å e termina em 2,2 Å, com máximo da distribuição em 1,7 Å. A segunda camada de solvatação também apresenta quase a mesma estrutura, começando e terminando nos mesmos lugares em ambos os sistemas.

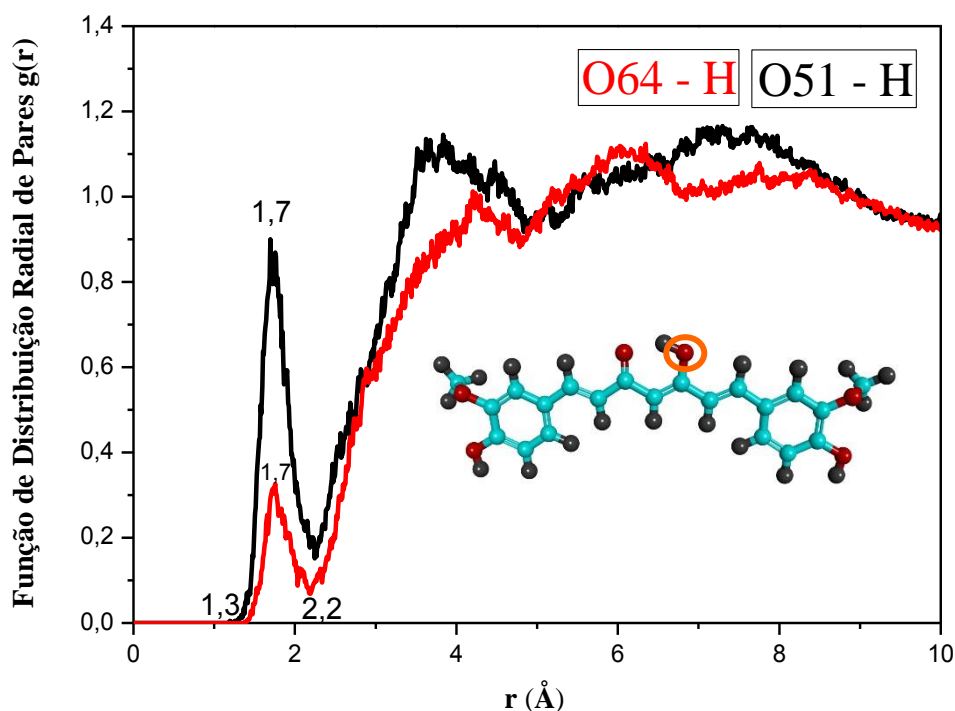


Figura 55 – FDRP comparativa entre os sistemas I (linha preta) e II (linha vermelha) para o sítio O51 – O64 com os hidrogênios do metanol.

Analisamos no TMR para o Sistema II a interação ocorrida com os hidrogênios do solvente no sítio O64, com o intuito de comparar com o TMR para esse mesmo sítio já analisado para o Sistema I. O Sistema II foi simulado durante 57,57 ps. O número de coordenação nos dá uma média de 0,03 hidrogênios na primeira camada de solvatação ( $1,2 \leq r \leq 2,3$  Å) do átomo O64 e podemos verificar através do gráfico da Figura 56 que em alguns momentos temos até dois átomos nessa região. Ao todo 16 átomos frequentam o sítio do O64, sendo que nenhum deles fica mais que 0,3 ps.. O TMR para todos os hidrogênios que frequentaram a primeira camada de solvatação do O64 é 0,03 ps. Ambos os sistemas apresentam interações entre o sítio O51 – O64 com os hidrogênios do metanol, sendo que a interação no Sistema I é mais forte por

apresentar um TMR maior e duas ligações bem fortes. No Sistema I o TMR para esse sítio é 0,06 ps com 0,8 átomos em média na primeira camada de solvatação, enquanto no Sistema II o TMR é de 0,03 ps com 0,3 átomos em média na primeira camada de solvatação.

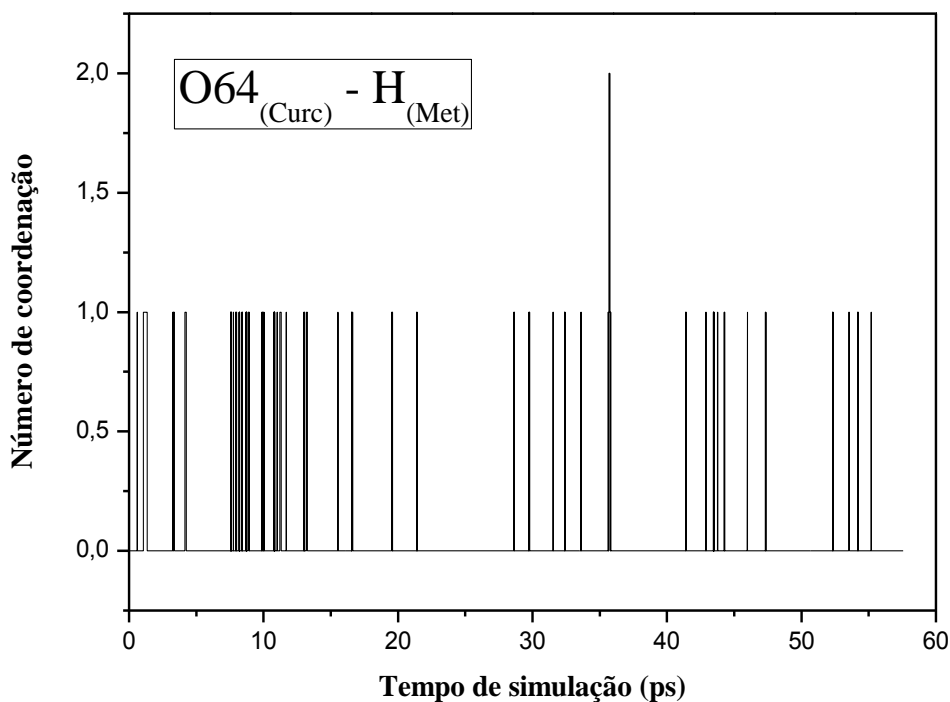


Figura 56 – TMR para o átomo O64 com todos os hidrogênios do Metanol ( $1,2 \leq r \leq 2,3 \text{ \AA}$ ).

#### 4.3.4 Sítio O52 (Sistema I) – O65 (Sistema II)

A FDRP para o sítio O52, correspondente ao sistema I, e O65, correspondente ao sistema II, mostrou que, para o Sistema II, a primeira camada de solvatação é bem definida e bem maior que a mesma camada representada pelo Sistema I, mas os dois sistemas apresentam interações nas mesmas regiões, em função da primeira camada de solvatação apresentar a mesma espessura. Podemos concluir que a interação é mais forte para o Sistema I, embora a estrutura do líquido praticamente igual. A primeira camada de solvatação de ambos os sistemas começa em  $1,5 \text{ \AA}$  e termina em  $2,2 \text{ \AA}$ , com máximo da distribuição em  $1,7 \text{ \AA}$ . A segunda camada de solvatação também apresenta quase a mesma estrutura, mas em nenhum dos casos é muito bem definida. Podemos perceber que o sítio O52 – O65 possui interações mais

fortes no Sistema II devido à altura do pico ser maior, mas ambos os sistemas apresentam interações nos mesmos lugares.

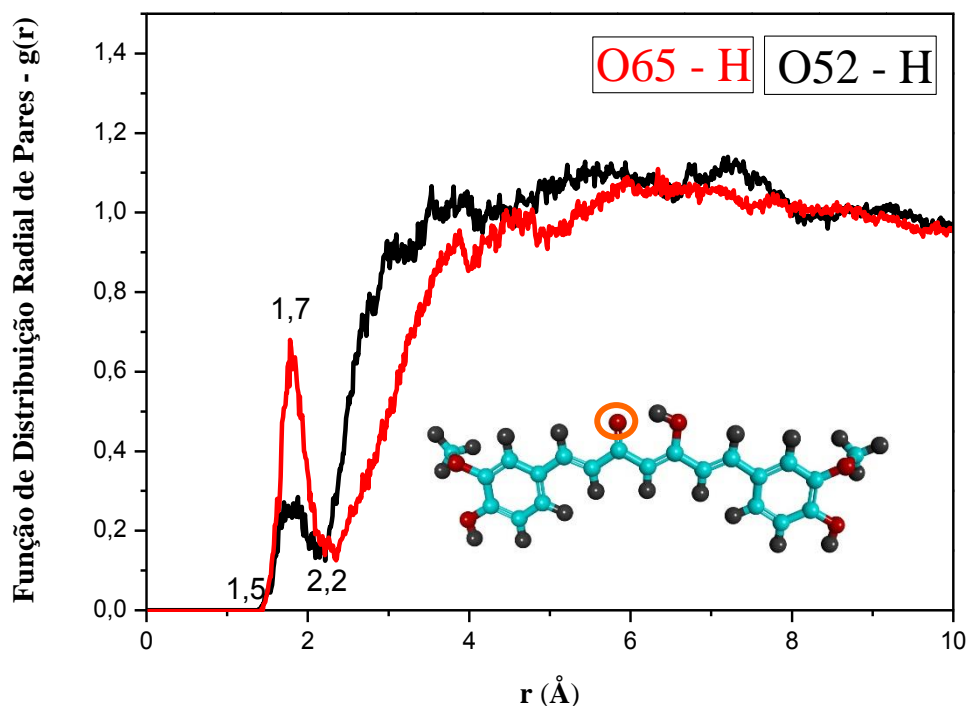


Figura 57 – FDRP comparativa entre os sistemas I (linha preta) e II (linha vermelha) para o sítio O52 – O65 com os hidrogênios do metanol.

Analisamos no TMR para o Sistema II a interação ocorrida com os hidrogênios do solvente no sítio O65, com o intuito de comparar com o TMR para esse mesmo sítio já analisado para o Sistema I. O Sistema II foi simulado durante 57,57 ps. O número de coordenação nos dá uma média de 0,3 hidrogênios na primeira camada de solvatação ( $1,4 \leq r \leq 2,3 \text{ \AA}$ ) do átomo O65 e podemos verificar através do gráfico da Figura 59 que em alguns momentos temos até dois átomos nessa região. Ao todo 19 átomos frequentam o sítio do O65. O hidrogênio 151 foi o átomo que ficou mais tempo nessa região, totalizando 16,05 ps com 49 trocas, o que nos dá um TMR de 0,33 ps. O TMR para todos os hidrogênios que frequentaram a primeira camada de solvatação do O65 é 0,05 ps. Ambos os sistemas apresentam interações entre o sítio O52 – O65 com os hidrogênios do metanol, sendo que a interação no Sistema I é mais forte por apresentar um TMR maior e duas ligações bem fortes. No Sistema I o TMR para esse sítio é 0,06 ps com 0,8 átomos em média na primeira camada de solvatação, enquanto no Sistema II o TMR é de 0,05 ps com 0,3 átomos em média na primeira camada de solvatação.

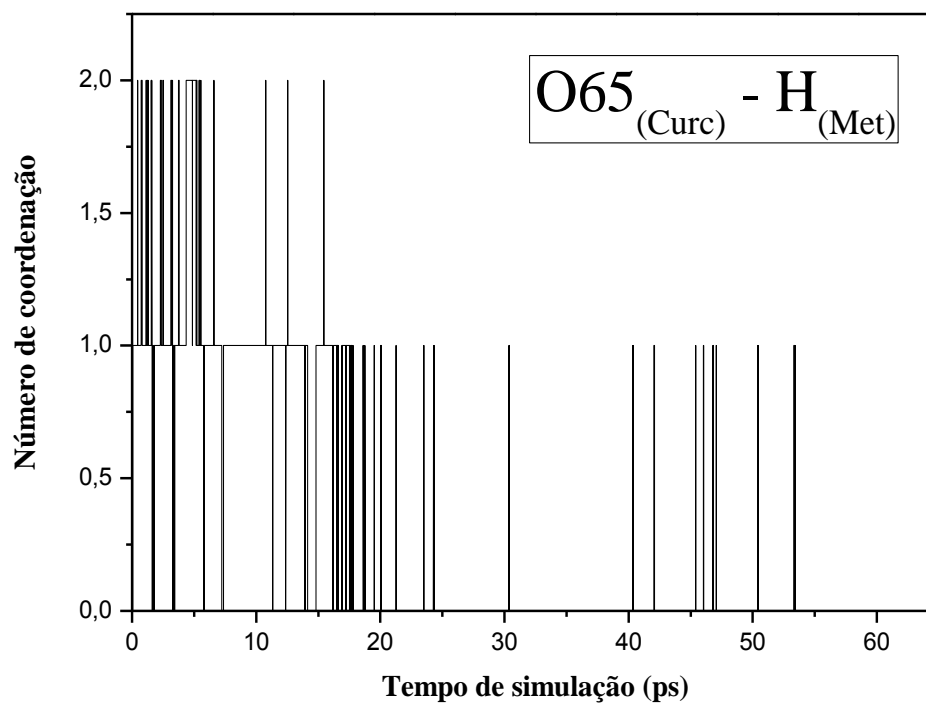


Figura 58 – TMR para o átomo O65 com todos os hidrogênios do Metanol ( $1,4 \leq r \leq 2,3 \text{ \AA}$ ).

## CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO

Realizamos um estudo das propriedades geométricas da Curcumina enólica em solução com metanol utilizando o modelo teórico da DMCP. A separação adiabática se manteve constante durante toda a simulação, para ambos os sistemas simulados, garantindo que não houveram trocas de energia entre o sistema iônico e eletrônico.

Considerando a molécula de Curcumina disposta em uma caixa retangular contendo 29 moléculas de metanol (Sistema I), comparamos os resultados obtidos com os resultados já estudados para a molécula isolada e concluímos que a presença do solvente interfere na transferência de hidrogênio intramolecular que ocorre no grupo central ceto-enólico, de forma a mudar a preferência do hidrogênio ressonante em função da interação com moléculas de metanol em um dos sítios responsáveis pela transferência de hidrogênio, mas não chega a romper as ligações da ressonância. Percebemos que a presença do metanol desloca os valores médios dos comprimentos e ângulos de ligação dos seus valores no vácuo. Os grupos que apresentaram maiores interações com as moléculas de metanol foram as hidroxilas das extremidades da Curcumina e a hidroxila que participa da transferência de hidrogênio intramolecular, de forma que nessas regiões também foram observadas as maiores variações nos ângulos e nas distâncias de ligação. Os ângulos diedrais também foram influenciados pela presença do solvente apresentando grandes variações em relação aos mesmos ângulos da molécula isolada. Para as interações que apresentaram maiores variações, analisamos a função de distribuição radial de pares, o tempo médio de residência, as ligações de hidrogênio e o número de residência. Observamos que para a primeira camada de solvatação os pares O51 com H145, H86 com O68 e H98 com O3169 apresentaram distâncias médias de ligação de 1,83 Å, 1,66 Å e 2,20 Å, respectivamente. A análise do tempo de residência mostrou que estas ligações, durante o tempo de simulação, são permanentes, sendo os TMR's iguais a 0,25 ps, 1,19 ps e 0,52 ps, respectivamente. A análise das ligações mostrou que os ângulos e as distâncias dessas ligações caracterizam ligações de hidrogênio, sendo os ângulos médios iguais a 160,47°, 162,24° e 141,36°. A análise do número de residência mostrou que em vários momentos a ligação entre o O51 com o H145 do metanol é maior que a ligação entre o O51 e o H105 da Curcumina.

A comparação entre os sistemas I e II mostrou que os sítios que ocorrem as maiores interações são os mesmos para ambas as caixas simuladas, mas ocorrem com intensidades diferentes. A uma distância maior que 4,0 Å o tamanho da caixa já não

interfere muito na estrutura do líquido avaliado. As maiores modificações ocorrem para menores distâncias de interação. Na região das hidroxilas, em ambos os sistemas, existem fortes interações com o solvente, na forma de ligações de hidrogênio permanentes. Essas ligações são mais bem representadas pelos Sistema II, que apresenta primeira e segunda camada de solvatação bem definida e, em um dos casos, o primeiro pico de interação é bem mais alto. Na região da transferência de hidrogênio intramolecular as interações ocorrem nos dois sistemas simulados, mas no Sistema I existe uma interação mais representativa, uma ligação de hidrogênio permanente, embora no Sistema II também existam picos de interação para essa região. Como são trajetórias diferentes para cada sistema, é natural que algumas diferenças existam nas ligações, mas os sítios onde essas ligações ocorrem não mudam de um sistema para o outro. Isso indica que, independente do tamanho da caixa, as interações com o solvente ocorrem nos mesmos sítios, mas a caixa maior descreve mais precisamente as ligações de hidrogênio.

**BIBLIOGRAFIA**

AGGARWAL B. B., KUMAR A. e BHARTI A. C. Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies. **Anticancer Research**. v. 23 p. 363-398, 2003.

AGGARWAL B. B., BHATT I. D., ICHIKAWA H., AHN K. S., SETHI G., SANDUR S. K., NATARAJAN C., SEERAM N. e SHISHODIA S. Curcumin - Biological and Medicinal Properties. **CRC Press** p. 297, 2006.

AGGARWAL B. B. e HARIKUMAR K. 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 p. 40-59, 2009.

AGMON, N. The Residence Time Equation. **Chemical Physics Letters**. v. 497, p. 184-186, 2010.

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

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

AMORIM, R. G. **Cálculo de Primeiros Princípios para BaO**. Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Carlos, 2005.

ANAND P., KUNNUMAKKARA A. B., NEWMAN R. A. e AGGARWAL B. B., Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. **Molecular Pharmaceutics** v. 4, n. 6 p. 807-818, 2007.

BADOLATO E. S. G., DURAN M. C. Risco de intoxicação por metanol pela ingestão de bebidas alcoólicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v. 27, n. 2, 2000.

BAIERLE, R. J. e ROSSO, E. F. Métodos de cálculo de estrutura eletrônica de materiais Nanoestruturados. **Revista Ciência e Natura (CeN)**. Edição Especial – III Escola de Inverno de Física/2007. p. 43-58, 2007.

BANDGAR P. B., HOTE B. S., JALDE S. S. E GACCHE R. N. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogues as anti-inflammatory, anti-cancer and anti-oxidant agentes. **Medicinal Chemistry Research**. v. 21, p. 3006-3014, 2012.

BARLETTE V. E. e FREITAS L. C. G. Termodinâmica Estatística de Líquidos com o Método de Monte Carlo. I. Metodologia. **Química Nova**. v. 22 p. 2, 1999.

BARZEGAR A. The role of electron-transfer and H-atom donation on the superb antioxidant activity and free radical reaction of curcumin. **Journal of Molecular Structure**. v. 684 p. 111-116, 2004.

BASNET P. e BASNET N. S., Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. **Journal Molecules**. v. 16 p. 4567-4598, 2011.

BEGUM A. N., JONES M. R., LIM G. P., MORIHARA T., KIM P., HEATH D. D., ROCK C. L., PRUITT M. A., YANG F., HUDSPETH B., HU S., FAULL K. F., TETER B., COLE G. M. e FRAUTSCHY S. A. Curcumin Structure-Function, Bioavailability, and Efficacy in Models of Neuroinflammation and Alzheimer's Disease. **The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**. v. 326, p. 196-208, 2008.

BENASSI R., FERRARI E., LAZZARI S., SPAGNOLO F. e 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 p. 168-176, 2008.

BISHT S., FELDMANN G., SONI S., RAVI R., KARIKAR C., MAITRA Ama. e MAITRA Ani. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. **Journal of Nanobiotechnology**. v. 5 p. 3, 2007.

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

CAMARGO, A. J, **Estudo Químico-Quântico ab initio e Semi Empírico de Compostos Inorgânicos e orgânicos com possíveis aplicações tecnológicas**. Tese de Doutorado. Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2001.

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. V. M. **Estudo da Hidratação do Paracetamol Usando a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello**. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Goiás, 2013.

CHATTOPADHYAY I, BISWAS K, BANDYOPADHYAY U e BANERJEE R. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. **Current science**. v. 87, n. 1, p. 10, 2004.

FEYNMAN, R. P. Forces in molecules. **Physical Review**, v. 56, p. 340, 1939.

FILETI E. E. **Implementação e Aplicações do Método Monte Carlo Reverso para Líquidos Homogêneos**. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2000.

GANDAPU U., CHAITANYA R. K., KISHORE G., REDDY R. C. e KONDAPIL E. K. Curcumin-Loaded Apotransferrin Nanoparticles Provide Efficient Cellular Uptake and Effectively Inhibit HIV-1 Replication In Vitro. Anti-HIV Curcumin Nanoformulation. **PLoS ONE**. v. 6, ed. 8, e23388, 2011.

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

GUPTA S. C, PATCHVA S., KOH W. e AGGARWAL B. B. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**. v. 39, p. 283–299, 2009.

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.

HYPERCUBE™, Inc. HyperChem™ Release, version 8.0, Copyright by HyperCube™, Inc 2010. Disponível em: < <http://www.hyper.com/?tabid=360>>

JURENKA J. S, Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research. **Alternative Medicine Review**. v. 14, n. 2, p. 141-153, 2009.

KHUWAJA G., KHAN M. M., ISHRAT T., RAZA A. A. S. S., ASHAFAQ M., JAVED H., KHAN M. B., KHAN A., VAIBHAV K., SAFHI M. M. e ISLAM F. Neuroprotective effects of curcumin on 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats: Behavioral, neurochemical and immunohistochemical studies. **BRAIN RESEARCH**. v. 1368, p. 254-263, 2011.

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

LI, X., TULLY, J.C., SCHLEGEL, H.B. e FRISCH, M.J. *Ab initio* Ehrenfest dynamics. **The Journal of Chemical Physics**. v. 123, 084106, 2005.

MADEIRA L. e VITIELLO S. A. A função radial de distribuição de pares para sistemas Lennard-Jones bidimensionais. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, n. 4, 4303, 2012.

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. e HUTTER, J. **Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory And Advanced Methods**. Cambridge University Press, Cambridge, 2009. ISBN 978-0-511-53333 - 4.

MELO, J. M. C. **Matérias Primas**. Vol II. Imprensa Nacional, Lisboa, 1915.

MEYER B. The Pseudopotential Plane Wave Approach. in. **Computer Nanoscience: Do It Yourself!**, of NIC Series, John von Neumann Institute for Computing. v. 31, p. 71–83, 2006.

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

NAAMA J. H., AL-TEMIMI A. A. e AL-AMIERY A. A. H. Study the anticancer activities of ethanolic curcumin extract. **African Journal of Pure and Applied Chemistry**. v. 4, n. 5, p. 68-73, 2010.

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

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

PANDEY A., GUPTA R. K. e SRIVASTAVA R. Curcumin – The Yellow Magic. Department of Chemistry, C.M.P. Degree College University of Allahabad, Índia. **Asian Journal of Applied Sciences**. v. 4, n. 4, p. 343-354, 2011.

PINTÃO A. M., SILVA I. F. A Verdade Sobre o Açafrão. In: **Workshop Plantas Mediciniais e Fitoterapêuticas nos Trópicos**. IICT /CCCM, 29, 30 e 31 de Outubro de 2008. Monte de Caparica. Caparica, Portugal.

REFAT, M. S. Synthesis and characterization of ligational behavior of curcumin drug towards some transition metal ions: Chelation effect on their thermal stability and biological activity. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v. 105, p. 326-337, 2013.

SCHNEIDER R., SHARMA A. R. e RAI A. “Introduction to Molecular Dynamics”. In: Fehske, H., Schneider R. e Weiße A. (Eds.). **Computational Many-Particle Physics**, Lect. Notes Phys. v. 739. Berlin Heidelberg: Springer, p. 3-44, 2008.

SHARMA R. A., GESCHER A. J. e STEWARD W. P. Curcumin: The story so far. **European Journal of Cancer**. v. 41, p. 1955-1968, 2005.

SHARMA R. A., STEWARD W. P., e GESCHER A. J. Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Curcumin. **The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease**. v. 595, p. 453-470, 2007.

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

SUN Y. M., ZHANG H. Y., CHEN D. Z. e LIU C. B. Theoretical Elucidation on the Antioxidant Mechanism of Curcumin: A DFT Study. **Organic Letters**. v. 4, n. 17, p. 2909-2911, 2002.

SZABO, A. e OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory**. 1ª Edição Revisada, Dover Publications, New York, 1996.

TOLEDO E. M. **Estudo das Propriedades Estruturais da Curcumina no Vácuo Usando Dinâmica Molecular de Car-Parrinello**. Dissertação de Mestrado. UEG, 2013.

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

VALE A., Methanol. **Medicine Publishing**, v. 37, n. 12, p. 633-634, 2007.

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

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

VOGEL, H.A., PELLETIER, J. 10 Curcumin-biological and medicinal properties. **J. Pharma**. v. 2, p. 50, 1815.

WANG N, GUAN Y, YANG L, JIA L, WEI X, LIU H, GUO C. Magnetic nanoparticles (MNPs) covalently coated by PEO-PPO-PEO block copolymer for drug delivery. **Journal of Colloid and Interface Science**. v. 395, p 50-57, 2013.

WRIGHT J. S., Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. **Journal of Molecular Structure**. v. 591, p. 207-217, 2002.

Xie L., Li L. K., Takahara S. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. **International Immuno pharmacology**. v. 11, p. 323-330, 2011.