



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS NATURAIS E  
BIOTECNOLOGIA

**CARACTERIZAÇÃO VIBRACIONAL, TERMODINÂMICA E OPTOELETRÔNICA  
DE INIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASE**

SAMUEL ANDRADE DO NASCIMENTO

CUITÉ-PB

2015

SAMUEL ANDRADE DO NASCIMENTO

**CARACTERIZAÇÃO VIBRACIONAL, TERMODINÂMICA E OPTOELETRÔNICA  
DE INIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASE**

Dissertação desenvolvida sob orientação do Prof. Dr. José de Miranda Henriques Neto e Coorientação do Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia da Universidade Federal de Campina Grande em complementação aos requisitos à obtenção do título de mestre.

CUITÉ-PB

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

N244c Nascimento, Samuel Andrade do.

Caracterização vibracional, termodinâmica e optoeletrônica de inibidores de acetilcolinesterase. / Samuel Andrade do Nascimento. – Cuité: CES, 2015.

114 fl.

Dissertação (Curso de Mestrado em Ciências Naturais e Biotecnologia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientador: Dr. José de Miranda Henriques Neto.

Coorientador: Dr. Nilton Ferreira Frazão.

1. Alzheimer. 2. Inibidores de acetilcolinesterase. 3. DFT. I.  
Título.

CDU 616.894

**CARACTERIZAÇÃO VIBRACIONAL, TERMODINÂMICA E OPTOELETRÔNICA  
DE INIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASE**

SAMUEL ANDRADE DO NASCIMENTO

Aprovada em \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. José de Miranda Henriques Neto – PPGCNB/CES/UFCG (Orientador)

---

Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão – CES/UFCG (Coorientador)

---

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – PPGCNB/CES/UFCG

---

Prof. Dr. Fábio Ferreira de Medeiros – CES/UFCG

---

Prof. Dr. Carlos Antônio Barboza – DBF/UFRN

**CARACTERIZAÇÃO VIBRACIONAL, TERMODINÂMICA E OPTOELETRÔNICA  
DE INIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASE**

*Com muito amor, carinho e gratidão,  
aos meus pais Francisco de Assis do  
Nascimento e Rita de Cácia Andrade  
do Nascimento, a minha irmã Rita de  
Cássia do Nascimento Medeiros e a  
minha amada esposa Juliete  
Francisca Neves Almeida do  
Nascimento, DEDICO.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por todas as portas abertas e oportunidades surgidas em meu caminho.

À minha família pelo apoio, confiança e incentivo constantes, em especial aos meus pais e minha irmã, sempre próximos nos momentos difíceis.

À minha esposa pelo companheirismo, dedicação e atenção em todos os momentos da minha vida.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, na pessoa da Coordenadora Magnólia de Araújo Campos pela dedicação e atenção dispensadas.

Ao Professor José de Miranda Henriques Neto pela orientação, dedicação, incentivo e conhecimentos compartilhados; pelo exemplo, não apenas profissional, mas também cidadão e pessoal a ser seguido; do mesmo modo agradeço ao Professor Nilton Ferreira Frazão, dedico aos dois o meu respeito e admiração.

Aos amigos mestrandos, companheiros de jornada com quem pude e tive a honra de compartilhar (aprender mais que ensinar) conhecimentos e experiências, José Franciscavid Belmino, Claudia Ramos Gomes, Mislene Pereira Lins e César Augusto Silva dos Santos.

Aos amigos companheiros de vida, com quem sei que posso contar com apoio contínuo e atenção recíproca, Alef Medeiros das Neves, Marcus Vinícius Dantas, Joséclecio Dutra Dantas e José Eudes de Macêdo Dantas.

Aos amigos Professores do Centro de Educação e Saúde, pelo apoio e confiança, Marisa de Oliveira Apolinário e Francisco José Victor de Castro.

Ao quadro docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, de modo especial ao Professor Wellinton Adriano Sabino.

Ao Professor Eudenilson Lins de Albuquerque, do departamento de Biofísica e Farmacologia, do Centro de Biociências da UFRN, pela concessão de computadores e softwares.

## RESUMO

Neste trabalho, apresentamos um estudo das propriedades optoeletrônicas, vibracionais e termodinâmicas de inibidores de acetilcolinesterase, realizadas por meio de cálculos quânticos através da teoria do funcional da densidade, utilizando a aproximação da densidade local (Local Density Approximation - LDA) e a aproximação do gradiente generalizado (Generalized Gradient Approximation - GGA). As moléculas em estudo possuem a capacidade de inibir a ação da enzima acetilcolinesterase, que age diretamente nas transmissões sinápticas no sistema nervoso central; atribui-se a estes inibidores a capacidade de colaborar para melhores níveis de acetilcolina no organismo humano; acetilcolina por sua vez é um neurotransmissor, e sua presença no organismo é essencial a manutenção e desenvolvimento cognitivo humano; acredita-se ainda que a ausência deste neurotransmissor conduz ao estado de demência, causando uma doença conhecida por Mal de Alzheimer. Os medicamentos selecionados para este estudo foram a Tacrina, o Donepezil, a Rivastigmina, a Galantamina e a Fisostigmina. Para a realização dos cálculos foi utilizado o software de simulação computacional Conformers aplicado para os cálculos conformacionais e para as demais propriedades o DMol<sup>3</sup>. As propriedades foram obtidas para a estrutura molecular de menor energia de cada molécula, sendo possível realizar estudo sobre os orbitais moleculares HOMO e LUMO, densidade de estado (PDOS), além dos espectros de absorção óptica, Infravermelho (Infrared - IR) e espalhamento Raman. As propriedades termodinâmicas calculadas foram a entropia, entalpia, energia livre e a capacidade térmica. Todos os cálculos foram realizados utilizando os funcionais LDA/PWC e GGA/PBE.

Palavras-chave: Inibidores de acetilcolinesterase, DFT, mal de Alzheimer.



## ABSTRACT

In this work we present a study for a optoelectronic, vibrational and thermodynamic properties of Acetylcholinesterase Inhibitors, conducted through quantum calculations by Density Functional Theory, using the Local Density Approximation - LDA and Generalized Gradient Approximation - GGA. These molecules have the capacity to inhibit the action of the enzyme acetylcholinesterase, which acts directly on synaptic transmission in the central nervous system. One credits to these inhibitors the ability to contribute to improved levels of acetylcholine in the human body, on the other hand acetylcholine is a neurotransmitter and its presence in the organism is essential to maintenance and development human cognitive; it is believed that the absence of this neurotransmitter leads to dementia state, causing the known Alzheimer's disease. The selected drugs for this study were Tacrine, Donepezil, Rivastigmine, Galantamine and Physostigmine. For the implementation of the calculation we used the computer simulation software Conformers applied for the conformational calculations and for the other properties the DMol<sup>3</sup>. The properties were obtained for the lowest energy molecular structure for each molecule, It is possible to carry out study on the molecular orbitals HOMO and LUMO, density of state (PDOS), Besides the optical absorption spectra, infrared (IR) and Raman scattering. The calculated thermodynamic properties were entropy, enthalpy, free energy and the thermal capacity. All calculations were performed using functional LDA/PWC and GGA/PBE.

Keywords: acetylcholinesterase inhibitors, DFT, Alzheimer's disease.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Neurônio.....	15
Figura 2 –Acetilcolina ( $C_7H_{16}NO_2$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul) .....	16
Figura 3 – Acetilcolina ( $C_7H_{16}NO_2$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul) .....	16
Figura 4 - Sinapse Química.....	17
Figura 5 – Tacrina ( $C_{13}H_{14}N_2$ ) (C – Cinza, H – Branco e N – Azul) .....	20
Figura 6 – Donepezil ( $C_{24}H_{29}NO_3$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul).....	22
Figura 7 – Rivastigmina ( $C_{14}H_{22}N_2O_2$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul)....	23
Figura 8 - Galantamina ( $C_{17}H_{21}NO_3$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul) .....	24
Figura 9 - Fisostigmina ( $C_{15}H_{21}N_3O_2$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul) ....	25
Figura 10 - Representação esquemática do loop de auto consistência da solução da equação de Kohn-Sham (elaborado de acordo com FRAZÃO (2012)). .....	48
Figura 11 - Molécula de Tacrina ( $C_{13}H_{14}N_2$ ) na geometria de menor energia .....	55
Figura 12 - Molécula de Donepezil ( $C_{24}H_{29}NO_3$ ) na geometria de menor energia. ....	56
Figura 13 - Molécula de Rivastigmina ( $C_{14}H_{22}N_2O_2$ ) na geometria de menor energia. ....	56
Figura 14 - Molécula de Galantamina ( $C_{17}H_{21}NO_3$ ) na geometria de menor energia.....	56
Figura 15 - Molécula de Fisostigmina ( $C_{15}H_{21}N_3O_2$ ) na geometria de menor energia. ....	57
Figura 16 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) da Tacrina, calculados através da aproximação GGA/PBE.....	58
Figura 17 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) da Tacrina, calculados através da aproximação LDA/PWC .....	58
Figura 18 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) do Donepezil, calculados através da aproximação GGA/PBE.....	59
Figura 19 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) do Donepezil, calculados através da aproximação LDA/PWC .....	59
Figura 20 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) da Rivastigmina, calculados através da aproximação GGA/PBE.....	60
Figura 21 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) da Rivastigmina, calculados através da aproximação LDA/PWC .....	60
Figura 22 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) da Galantamina, calculados através da aproximação GGA/PBE.....	61
Figura 23 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) da Galantamina, calculados através da aproximação LDA/PWC .....	61
Figura 24 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) da Fisostigmina, calculados através da aproximação GGA/PBE.....	62
Figura 25 - Orbitais Moleculares HOMO (a) e LUMO (b) da Fisostigmina, calculados através da aproximação LDA/PWC .....	62
Figura 26 - DOS Parcial da Tacrina calculada pela aproximação GGA/PBE.....	64
Figura 27 - DOS Parcial (Zoom) da Tacrina, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	65
Figura 28 - DOS Parcial da Tacrina calculada pela aproximação LDA/PWC.....	65
Figura 29 - DOS Parcial (Zoom) da Tacrina, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	66
Figura 30 - DOS Parcial do Donepezil calculada pela aproximação GGA/PBE.....	66
Figura 31 - DOS Parcial (Zoom) do Donepezil, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	67
Figura 32 - DOS Parcial do Donepezil calculada pela aproximação LDA/PWC.....	67

Figura 33 - DOS Parcial (Zoom) do Donepezil, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	68
Figura 34 - DOS Parcial da Rivastigmina calculada pela aproximação GGA/PBE. ....	68
Figura 35 - DOS Parcial (Zoom) da Rivastigmina, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	69
Figura 36 - DOS Parcial da Rivastigmina calculada pela aproximação LDA/PWC. ....	69
Figura 37 - DOS Parcial (Zoom) da Rivastigmina, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	70
Figura 38 - DOS Parcial da Galantamina calculada pela aproximação GGA/PBE. ....	70
Figura 39 - DOS Parcial (Zoom) da Galantamina, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	71
Figura 40 - DOS Parcial da Galantamina calculada pela aproximação LDA/PWC. ....	71
Figura 41 - DOS Parcial (Zoom) da Galantamina, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	72
Figura 42 - DOS Parcial da Fisostigmina calculada pela aproximação GGA/PBE. ....	72
Figura 43 - DOS Parcial (Zoom) da Fisostigmina, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	73
Figura 44 - DOS Parcial da Fisostigmina calculada pela aproximação LDA/PWC. ....	73
Figura 45 - DOS Parcial (Zoom) da Fisostigmina, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi. ....	74
Figura 46 - Espectro de Absorção Óptica - Tacrina - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior). ....	75
Figura 47 - Espectro de Absorção Óptica - Donepezil - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior). ....	76
Figura 48 - Espectro de Absorção Óptica - Rivastigmina - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior). ....	77
Figura 49 - Espectro de Absorção Óptica - Galantamina - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior). ....	78
Figura 50 - Espectro de Absorção Óptica - Fisostigmina - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior). ....	79
Figura 51 - Espectro Infravermelho da Tacrina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	82
Figura 52 - Espectro Infravermelho do Donepezil obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	84
Figura 53 - Espectro Infravermelho da Rivastigmina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	86
Figura 54 - Espectro Infravermelho da Galantamina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	88
Figura 55 - Espectro Infravermelho da Fisostigmina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	90
Figura 56 - Espectro Raman da Tacrina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	91
Figura 57 - Espectro Raman do Donepezil obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	92
Figura 58 - Espectro Raman da Rivastigmina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	93
Figura 59 - Espectro Raman da Galantamina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	94
Figura 60 - Espectro Raman da Fisostigmina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). ....	95

Figura 61 - Capacidade Térmica - Obtida através de cálculos realizados pelas aproximações GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). .....	103
Figura 62 - Energia Livre - Obtida através de cálculos realizados pelas aproximações GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). .....	104
Figura 63 - Entalpia - Obtida através de cálculos realizados pelas aproximações GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). .....	105
Figura 64 - Entropia - Obtida através de cálculos realizados pelas aproximações GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior). .....	107

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Acetil CoA</b>	Acetil coenzima A
<b>Ach</b>	Acetilcolina
<b>AchE</b>	Acetilcolinesterase
<b>ADAS-Cog</b>	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive section (Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Subscore cognitivo)
<b>ChAT</b>	Colina Acetiltransferase
<b>DA</b>	Doença de Alzheimer
<b>DFT</b>	Density Functional Theory (Teoria do Funcional da Densidade)
<b>DOS</b>	Density of States (Densidade de Estados)
<b>GGA</b>	Generalized Gradient Approximation (Aproximação do Gradiente Generalizado)
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>IR</b>	Infrared (Infravermelho)
<b>LDA</b>	Local Density Approximation (Aproximação da Densidade Local)
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>MEEM</b>	Mini-exame do Estado Mental
<b>PDOS</b>	Partial Density of States (Densidade Parcial de Estados)

## SUMÁRIO

Introdução .....	13
Moléculas em estudo .....	19
Capítulo 1 – Fundamentação Teórica.....	26
Teoria do Funcional da Densidade .....	26
Densidade Eletrônica .....	27
Teoremas de Hohenberg-Kohn .....	28
O Formalismo de Kohn-Sham .....	35
O Método de Kohn-Sham .....	38
Equações de Kohn-Sham.....	40
Aproximação da Densidade Local (LDA – Local Density Approximation).....	44
Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA – Generalized Gradient Approximation) .	45
Modelagem Molecular .....	49
Drug Bank .....	52
Capítulo 2 – Propriedades Ótica, Vibracionais e Eletrônicas de Inibidores de Acetilcolinesterase.....	54
Otimização da Geometria .....	54
Orbitais Moleculares e Densidade de Estados .....	57
Propriedades Ópticas .....	74
Propriedades Vibracionais.....	80
Capítulo 3 – Propriedades Termodinâmicas de Inibidores de Acetilcolinesterase.....	96
Capacidade Térmica.....	96
Entalpia .....	96
Entropia.....	98
Energia Livre.....	99
Conclusões .....	108
Referências.....	112

## Introdução

O avanço da medicina e a melhoria das condições de vida possibilitou o aumento da expectativa de vida. Na contramão desta boa notícia surgiu uma nova problemática para o desenvolvimento da vida humana, na qual a longevidade alcançada nos últimos anos possibilitou que um grande número de indivíduos pudesse alcançar idade crítica para a incidência de doenças neurodegenerativas. Dentre estas, temos um enfoque central na mais comum e importante delas, a doença de Alzheimer (DA), que afeta indivíduos em grande número, atingindo proporções que a coloca como problema de saúde pública.

Esta doença foi descrita inicialmente em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer que estudou os sintomas presentes em August Deter, uma paciente acometida pela doença e segundo Peçanha (2007),

A doença de Alzheimer (DA) consiste numa degeneração do sistema nervoso central muito prevalente, sendo considerada a causa mais comum de demência entre adultos, com grande repercussão na vida social desses indivíduos.

A causa da DA ainda é desconhecida e a cura também ainda não está disponível. O fator de risco mais significativo é a idade, mas aspectos familiares também foram observados no desenvolvimento da doença.

De acordo com Inouye e Oliveira (2003) esta doença pode ser dividida em três fases, apresentando características particulares a cada uma.

Fase Inicial:

- Formas leve de esquecimento;
- Dificuldades em memorizar;
- Falta de cuidado com a própria aparência;
- Perda discreta de autonomia para realização de atividades de vida diária (AVD);
- Perda de orientação no tempo e no espaço;
- Perda de espontaneidade e iniciativa;
- Alteração de personalidade e julgamento;

#### Fase Intermediária:

- Dificuldade de reconhecer pessoas;
- Incapacidade de aprendizado;
- Perambulação;
- Incontinência urinária e fecal;
- Irritabilidade, hostilidade e agressividade;
- Incapacidade de julgamento;

#### Fase Final

- Perda de peso;
- Total dependência;
- Mutismo;
- Restrição ao leito;
- Irritabilidade extrema;
- Funções cerebrais deterioradas;
- Morte.

A DA pode causar inúmeras alterações neurológicas e neurofisiológicas, sendo que diversos pesquisadores perceberam anormalidades nos sistemas cerebrais que utilizam a acetilcolina em pacientes portadores, caracterizando deste modo, diversos sintomas pertencentes a enfermidade:

- Redução desproporcional de acetilcolina (NORDBERG, 1992);
- Redução da atividade da colina acetiltransferase (NORDBERG, 1992);
- Degeneração do núcleo basal de Meynert (KIHARA & SHIMOHAMA, 2004);
- Alteração na sensibilidade e número de receptores muscarínicos e nicotínicos cerebrais (KIHARA & SHIMOHAMA, 2004);

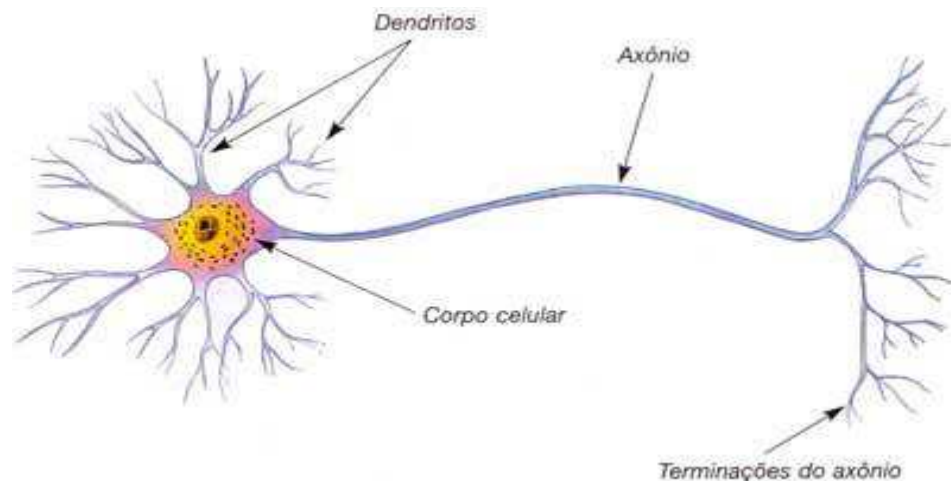
Com base nas características acima citadas, foi possível traçar melhores estratégias para o tratamento da DA, enfocando a terapia em aumentar a hipofunção colinérgica. O tratamento tem se mostrado mais eficaz com a utilização de inibidores de acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação de Acetilcolina. De acordo com Soto e Torres (2005), “a acetilcolina foi o primeiro neurotransmissor caracterizado, tanto no sistema nervoso periférico como no sistema nervoso central, no qual está envolvida na memória e na aprendizagem”.



## Ação da Acetilcolina na Sinapse

A propagação de impulsos nervosos de uma célula a outra é chamada transmissão sináptica. Isso ocorre em estruturas celulares especializadas nesta função, os neurônios. Um neurônio (Figura 1) possui basicamente quatro regiões morfológicas bem definidas: dendritos, corpo celular, axônio e terminais pré-sinápticos, sendo que no corpo celular são sintetizadas as moléculas essenciais para a manutenção do neurônio, os dendritos são ramificações do citoplasma ou do corpo celular, e trata-se do principal mecanismo receptivo do neurônio, o axônio é um prolongamento tubular longo e transmite um impulso elétrico (potencial de ação) originado no corpo celular até suas terminações (terminais pré-sinápticos); os terminais pré-sinápticos são o ponto de encontro com a próxima célula, o axônio do neurônio pré-sináptico “comunica-se” em algum ponto com o neurônio pós-sináptico, este espaço estreito entre as duas células é chamado de fenda sináptica, de acordo com Golan et al (2009).

Figura 1 - Neurônio



Fonte: google images (<http://www.biologia.seed.pr.gov.br/modules/galeria/uploads/3/1sneuro.jpg>)

A transmissão dos impulsos nervosos são efetuadas através de substâncias químicas denominadas neurotransmissores. No momento em que o impulso nervoso alcança o final do axônio pré-sináptico, as moléculas dos neurotransmissores são liberadas na fenda sináptica, ligando-se então aos receptores presentes na célula pós-sináptica. Dentre os inúmeros neurotransmissores existentes podemos destacar a acetilcolina (Ach), uma molécula simples sintetizada a partir de colina e acetil-CoA

através da ação da enzima colina acetiltransferase. Os neurônios que possuem capacidade de sintetizar e liberar Ach são chamados neurônios colinérgicos. Ilustrações da molécula Acetilcolina são apresentadas na Figura 2 e na Figura 3, extraídas do banco de dados *DRUG BANK*.

Figura 2 – Acetilcolina ( $C_7H_{16}NO_2$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul)

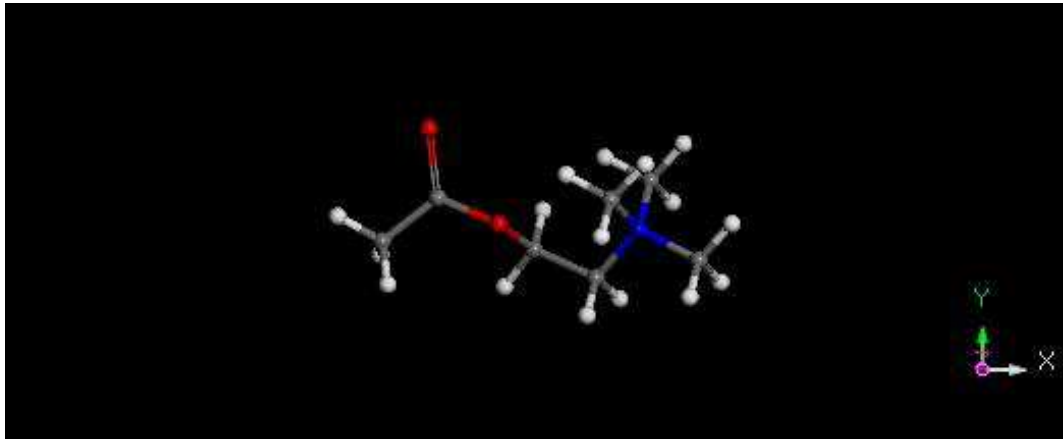
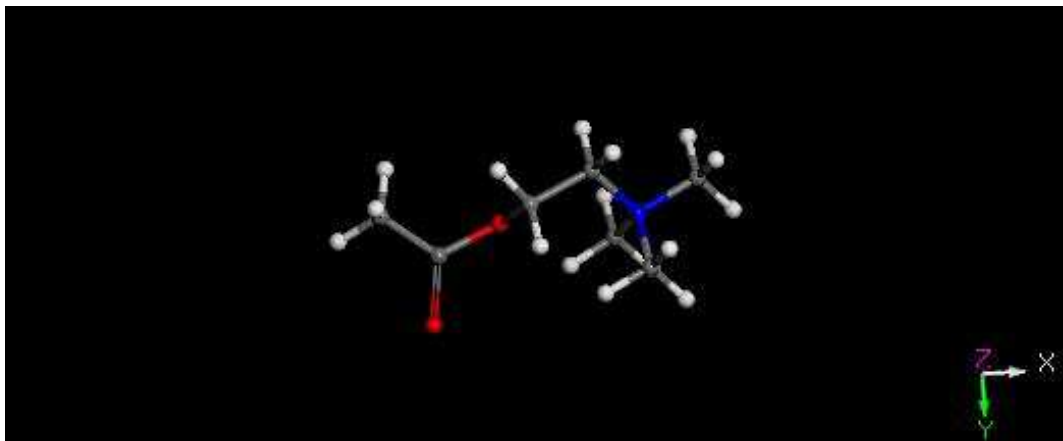


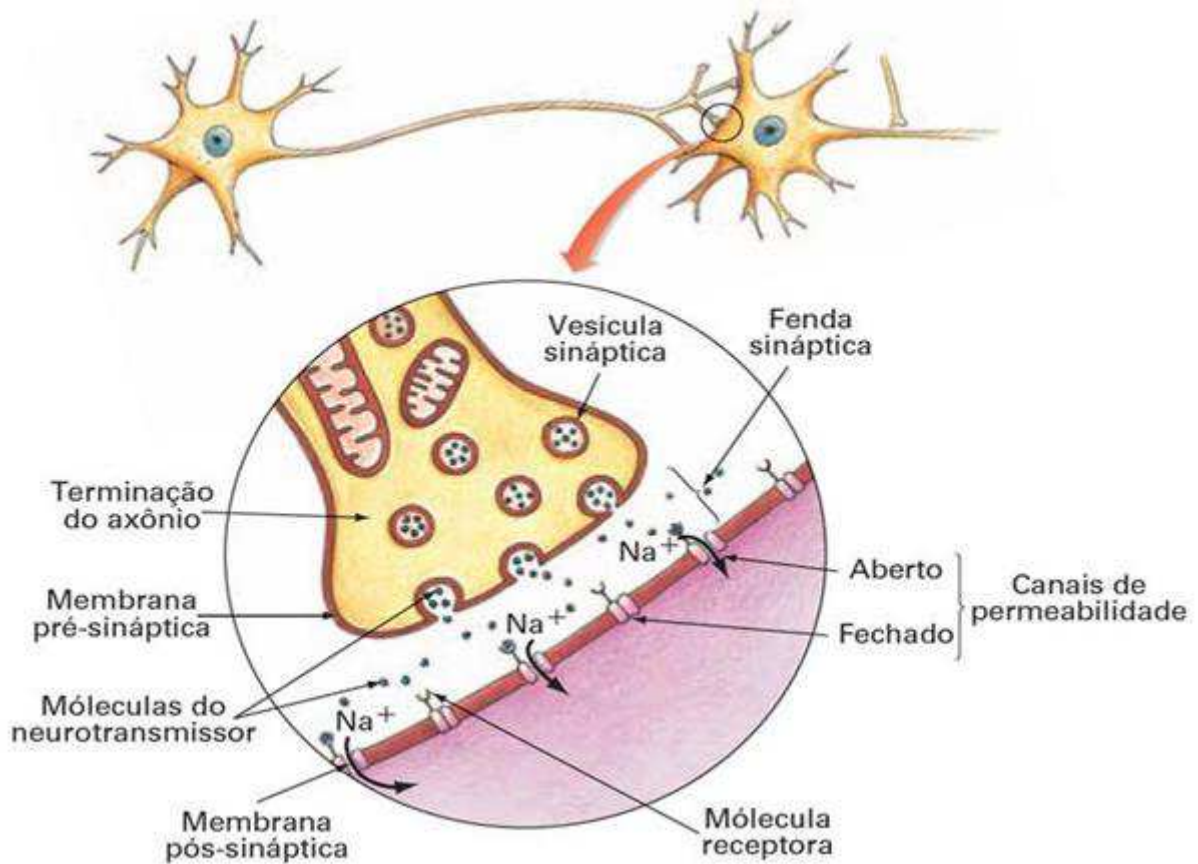
Figura 3 – Acetilcolina ( $C_7H_{16}NO_2$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul)



No momento em que o potencial de ação alcança a região terminal de um neurônio pré-sináptico, um canal voltagem dependente se abre para a entrada de íons de cálcio,  $Ca^{2+}$ . Esta entrada estimula a exocitose de vesículas contendo Ach, liberando desta forma o neurotransmissor na fenda sináptica. A Ach que foi liberada na fenda sináptica liga-se com canais dependentes de ligação que ao serem abertos propiciam a entrada de  $Na^+$  na célula pós-sináptica e saída de  $K^+$ , provocando desta forma a despolarização do neurônio pós-sináptico, iniciando desta forma um novo ciclo, como ilustrado na Figura 4. Este ciclo requer um ajuste extremamente preciso, os canais de entrada de  $Na^+$  e saída de  $K^+$  precisam ser fechados para que o correto

segmento das ações seja realizado, é neste momento que é fundamental a ação da enzima Acetilcolinesterase, ela é responsável pela hidrólise da Ach, quebrando-a em Colina e Acetato, para que a Colina seja absorvida e novamente sintetizadas em Ach pela célula pré-sináptica.

Figura 4 - Sinapse Química



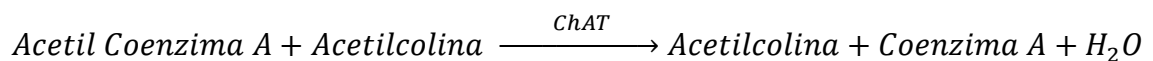
Fonte: google images (<http://auladefisiologiahumana.blogspot.com.br/p/neurotransmissor.html>)

Deste modo, podemos perceber o quanto é importante a ação da Ach para que haja a sinapse no nosso sistema nervoso central, e o funcionamento regular deste mecanismo é essencial a nossa vida. Com o passar do tempo e aumento da idade, nosso organismo passa a produzir menos Acetilcolina, ficando comprometida parcialmente a realização das sinapses. Mas existe ainda uma maneira mais severa na qual o organismo diminui drasticamente a produção de Acetilcolina. De acordo com Smith e col. (1999), “transtornos da transmissão da acetilcolina e acetiltransferases ocorrem frequentemente nos indivíduos afetados pela DA”. É por este fato que hoje o tratamento da DA é baseado em medicamentos que tem ação colinérgica indireta, agindo como inibidores da Acetilcolinesterase, para que estas diminuam sua ação de

hidrólise sobre o baixo número de Acetilcolina. Sendo assim podemos perceber o quão é importante o estudo relacionado aos inibidores de Acetilcolinesterase e este trabalho teve o objetivo de traçar perfis termodinâmicos e vibracionais de alguns inibidores vastamente e outrora utilizados no tratamento de DA, a saber, **Tacrina**, **Rivastigmina**, **Galantamina**, **Fisostigmina** e **Donepezil**.

### Síntese e degradação da Acetilcolina

De acordo com Golan (2009), “A acetilcolina é sintetizada em uma única etapa a partir da colina e da acetil coenzima A (acetil CoA) pela enzima colina acetiltransferase (ChAT)”:



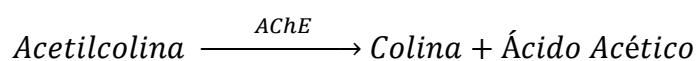
A colina utilizada no sistema nervoso central para a realização da síntese da acetilcolina é em partes proveniente da fenda sináptica (entre 35% e 50%), e esta por sua vez vem da ação da acetilcolinesterase na degradação da acetilcolina. Esta síntese ocorre nas terminações neuronais, os axônios.

As reservas plasmáticas de colina também podem ser transportadas até o cérebro na forma do lipídio fosfatidilcolina, que é então metabolizada a colina livre. (A incorporação da colina em fosfatidilcolina é essencial, visto que a própria colina é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica.) A colina também é armazenada em fosfolipídios, na forma de fosforilcolina, a partir da qual pode ser utilizada, quando necessário (GOLAN, 2009).

A Acetil CoA participante da reação é originada da glicólise, produzida pela enzima piruvato desidrogenase.

A ação da Acetilcolina na neurotransmissão deve ser rápida e repetida para que se torne realmente útil neste processo, desse modo é necessário que haja uma regulação e limitação precisa da ação da Acetilcolina. A degradação da Acetilcolina é essencial para garantir o exato momento de sinalização da célula pós-sináptica.

A enzima conhecida como Acetilcolinesterase é das responsáveis pela degradação da Acetilcolina, esta possui a capacidade de hidrolisar aproximadamente  $4 \times 10^5$  moléculas de ACh por molécula de enzima por minuto. Vejamos o esquema,



## Moléculas em estudo

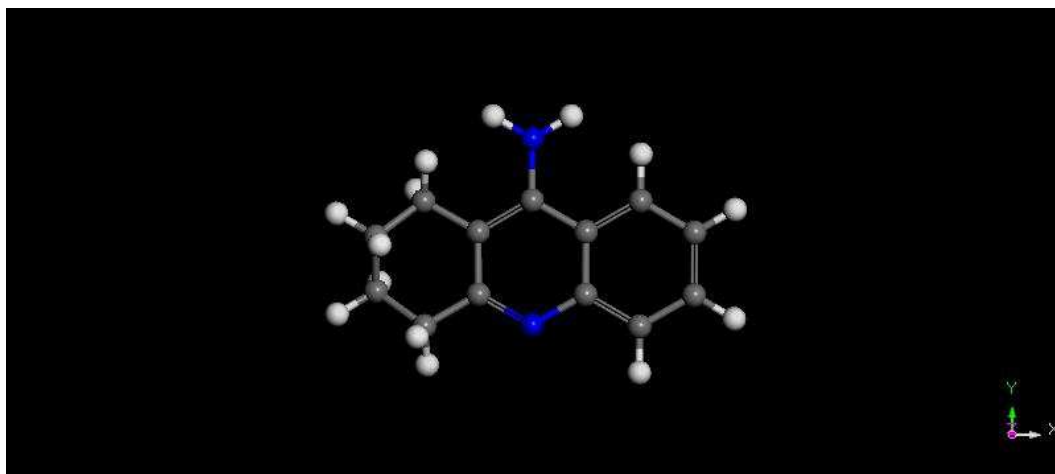
### Tacrina

A Tacrina foi a primeira droga utilizada para o tratamento da DA testada com êxito em seres humanos. O estudo que levou a aprovação da Tacrina realizava uma comparação entre o grupo placebo e um grupo tratado por doses que variavam entre 80 mg/dia, 120 mg/dia e 160 mg/dia. Neste estudo foi desenvolvido por Knapp e col. (1994) e apresentava uma correlação entre as doses diárias de tratamento e os índices do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) que consiste em um breve teste utilizado na medicina para rastrear perdas cognitivas e demência, e da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Subscore Cognitivo (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive section – ADAS-Cog), que embora seja semelhante ao MEEM seu resultado pode ser interpretado de forma mais completa e precisa. Este estudo teve duração de 30 semanas. A melhoria no desenvolvimento cognitivo foi associada às maiores doses durante o tratamento. No entanto, foi constatado um alto índice de abandono do tratamento antes das 30 semanas, e este abandono foi ainda mais evidente nos pacientes submetidos às maiores doses. De acordo com estudos realizados por Watkins e col. (1994), a droga teve um relato inicial promissor, no entanto tentativas posteriores não foram, além da preocupação apresentada pela sua hepatotoxicidade, isto é, foi percebido uma aumento no risco de desenvolvimento de hepatite, por exemplo. Outra razão para o abandono do tratamento foi, segundo Inouye e Oliveira (2003), “a toxicidade dose-dependente responsável por vários efeitos colaterais, como náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal”. O resultado combinado destes efeitos colaterais levou a diminuição no uso desta droga, tendo em

vista que, de acordo com Minett e Bertolucci (2000), “sua inibição ocorre de forma reversível, o que requer um número elevado de doses diárias durante o tratamento”.

Nascimento (2009) desenvolveu uma pesquisa com os mesmos inibidores de acetilcolinesterase propostos para este trabalho, esta pesquisa teve o objetivo de relacionar propriedades estruturais e eletrônicas de inibidores de acetilcolinesterase, com sua atividade, por meio de análise multivariada, buscando componentes principais que evidenciem o perfil farmacofórico destas drogas. Dentre as análises utilizadas está presente a DFT através do funcional B3LYP. Para a Tacrina foi obtido o valor de -5,46 eV para o orbital HOMO e -0,89 eV para o orbital LUMO, alcançando assim -4,57 eV para o gap HOMO-LUMO. Por este trabalho o orbital HOMO da Tacrina está resolvido sob o sistema aromático da molécula e parte na amina primária. A Figura 4 traz representação da Tacrina.

*Figura 5 – Tacrina (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>) (C – Cinza, H – Branco e N – Azul)*



## Donepezil

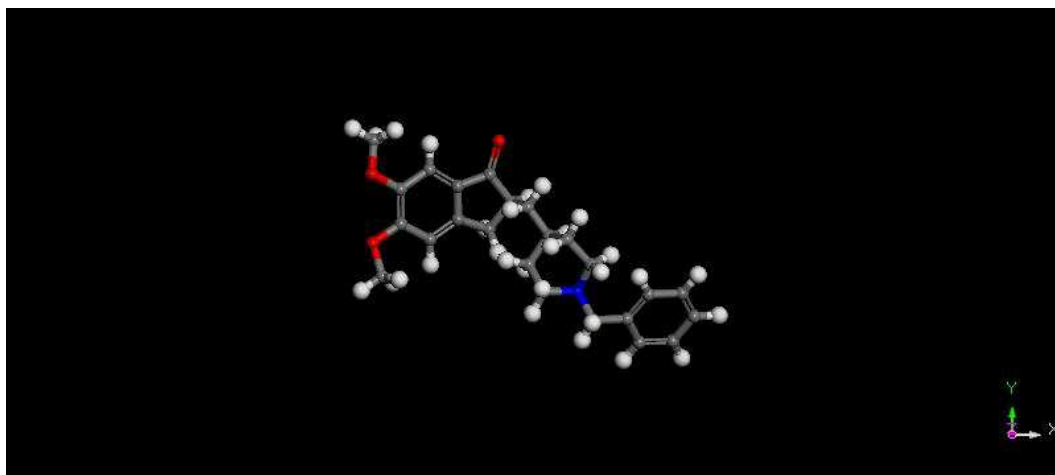
Mesmo tendo sua eficácia comprovada, a Tacrina teve sua disseminação comprometida pelos seus efeitos colaterais e hepatotoxicidade, abrindo espaço para o surgimento e testes de novos inibidores de Acetilcolinesterase. De acordo com Minett e Bertolucci (2000), “o Donepezil também é um inibidor reversível e foi a segunda droga aprovada para o uso no tratamento da Doença de Alzheimer em 1996”. O trabalho base para aprovação do uso do Donepezil foi desenvolvido e publicado por

Rogers e col. (1996), que apresenta este medicamento como um anticolinesterásico de meia-vida, aproximadamente 70 horas (divergindo da tacrina que possui 3,5 horas), e mostrou-se eficaz no tratamento da DA em doses de 5 mg e 10 mg diárias.

Rogers e col. (1998) ainda tornaram mais amplos os resultados sobre eficácia e segurança no uso do donepezil. Elaboraram um estudo no qual pacientes receberam dosagens diárias de placebo, 5 mg e 10 mg do medicamento durante 24 semanas. Avaliaram a evolução do tratamento também com base nos índices ADAS-Cog e MEEM. Os pacientes apresentaram evolução significativa comparados ao grupo placebo, no entanto, não houve grande diferença entre os grupos de 5 e 10 mg/dia. Foi observado também que o medicamento não possui a capacidade de interferir na evolução natural da doença. Os efeitos adversos causados pelo Donepezil foram percebidos nos pacientes que receberam a maior dosagem do medicamento, apresentando diarreia, náusea, vômitos e câibras como principais sintomas, no entanto estes sintomas, na maioria das vezes são temporários e tendem a diminuir com a evolução do tratamento; além destes fatos, o medicamento teve aparentemente uma melhor aceitação entre os pacientes, com um percentual de indivíduos alcançando o término do tratamento em relação à Tacrina. Neste estudo também foi estimado que a melhor dosagem durante o tratamento é de 5 mg/dia e que o tratamento utilizando 10 mg/dia foi capaz de retardar os efeitos da deterioração em aproximadamente 40 semanas.

De acordo com Nascimento (2009), que realizou cálculos no funcional B3LYP, o orbital de fronteira HOMO do Donepezil está localizado na piperidina e o orbital LUMO encontra-se distribuído por toda a dimetoxindanona. Por estes cálculos se chegou a energia HOMO de -8,55 eV e LUMO de 1,73 eV. Uma representação gráfica do Donepezil pode ser visualizada na Figura 5.

Figura 6 – Donepezil ( $C_{24}H_{29}NO_3$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul)



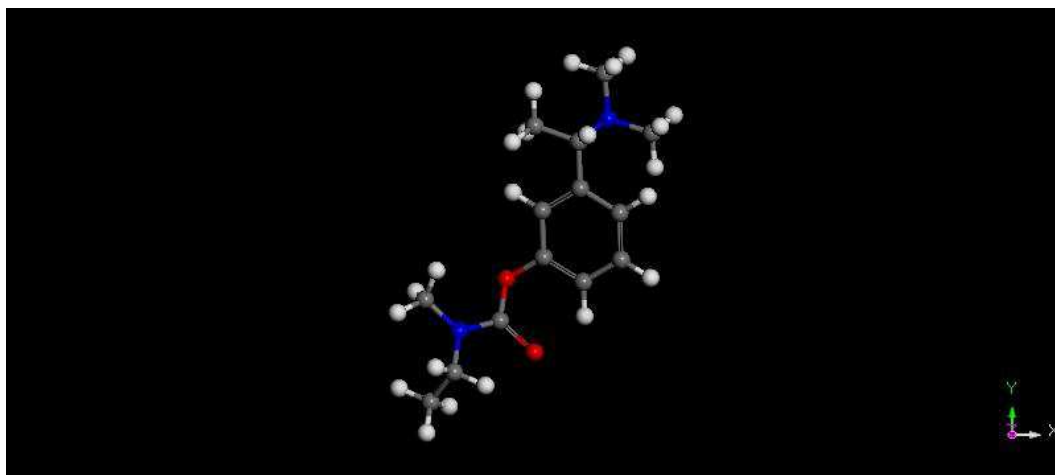
## Rivastigmina

Diferentemente das drogas citadas anteriormente, a Rivastigmina é considerada um inibidor pseudo-irreversível, no entanto ainda não existe comprovação de que esta suposta vantagem bioquímica possa ser capaz de produzir resultados benéficos de maior grau aos portadores da DA. De acordo com o relato de Flicker (2002), “doses diárias de Rivastigmina de 6 mg e 12 mg estão associadas a melhores resultados no ADAS-Cog comparado ao grupo placebo, alcançadas ao longo de 26 semanas de tratamento”. Em seu trabalho Flicker (2002) ainda evidencia a presença de um número estatisticamente significativo no aumento de efeitos colaterais como náusea, vômito, diarreia, anorexia, cefaleia, síncope, dores abdominais e tonturas em pacientes medicados com altas doses do medicamento comparado ao grupo placebo. O índice de pacientes com risco de abandonar o tratamento é maior com o aumento das doses, mas existem evidências que os efeitos colaterais possam ser menos comuns em doses menores e mais frequentes de Rivastigmina (Figura 6).

De acordo com Nascimento (2009), que realizou cálculos no funcional B3LYP, a Rivastigmina é uma droga derivada da Fisostigmina por modificações moleculares. Neste trabalho é apresentado os valores de -5,59 eV para o orbital HOMO e 0,08 eV para o orbital LUMO.



Figura 7 – Rivastigmina ( $C_{14}H_{22}N_2O_2$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul)



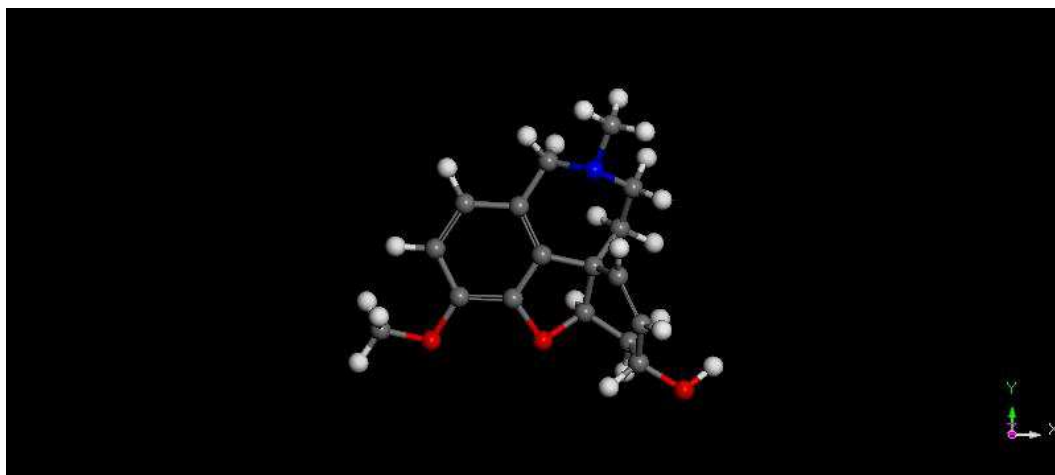
### Galantamina

De acordo com Wallin e col. (2011) “a Galantamina é um inibidor de Acetilcolinesterase competitivo e rapidamente reversível”. Em seus estudos foi demonstrado a eficiência do uso do medicamento sobre pacientes portadores da DA por até 6 meses; de acordo com este estudo os pacientes apresentaram desenvolvimento nos índices ADAS-Cog e MEEM. De acordo com o trabalho de Inouye e Oliveira (2003), “os efeitos adversos da Galantamina parecem similares aos de outros inibidores de acetilcolinesterase, no sentido de que tendem a produzir efeitos gastrointestinais agudos com o aumento da dose”.

Segundo Vale e col. (2011), a Galantamina (Figura 7) é um fenantreno (um hidrocarboneto aromático policíclico composto de três anéis de benzeno fundidos) que apresenta meia vida em torno de 7 horas. Observado o efeito benéfico deste medicamento durante seis meses, não houve grande variação entre o tratamento realizado com 16 mg/dia e 24 mg/dia baseados nos índices ADAS-Cog e MEEM, no entanto, estes resultados representaram melhorias cognitivas, mas não em atividades de vida diária.

O trabalho desenvolvido por Nascimento (2009) realizou cálculos estruturais e eletrônicos da Galantamina no funcional B3LYP e chegou aos seguintes resultados para o orbital HOMO em -8,12 eV e para o orbital LUMO em 1,65 eV.

Figura 8 - Galantamina ( $C_{17}H_{21}NO_3$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul)



### Fisostigmina

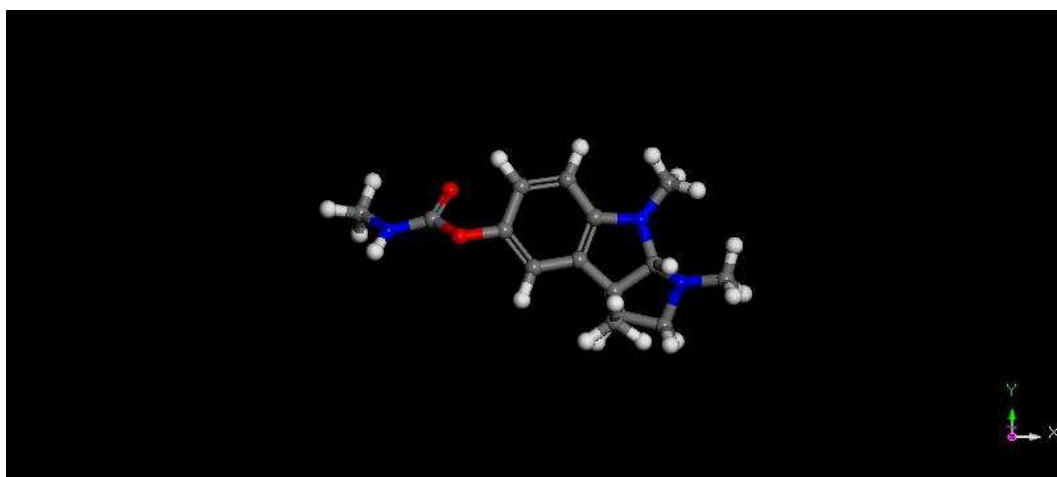
De acordo com Coelho (2008), a Fisostigmina é um inibidor de Acetilcolinesterase reversível e tem demonstrado eficiência no tratamento de pessoas com demência. Em seus estudos é citada a potencialidade, estudada anteriormente, para a melhoria da memória em indivíduos não portadores de demência. Este foi o passo inicial para os estudos da droga relacionando-a a melhoria cognitiva em pacientes com DA. No entanto, este medicamento também apresentava reações adversas como vomito, náusea e diarreia, possivelmente resultado de uma terapia realizada a longo prazo pelo fato de a Fisostigmina possuir uma meia vida curta (em torno de 30 min.).

Em outro estudo realizado por Christopher e col. (2000) relata as melhorias obtidas com o uso da Fisostigmina (Figura 8) durante 6 semanas com dosagens de 18 mg/dia, 24 mg/dia e 30 mg/dia comparadas ao grupo placebo baseando seus resultados nos testes ADAS-Cog e MEEM. Mais uma vez os efeitos colaterais, semelhantes aos demais inibidores apresentando também fortes reações gastrointestinais, foram percebidos nos pacientes que receberam maior dosagem do medicamento.

De acordo com Nascimento (2009), que realizou cálculos no funcional B3LYP, a Fisostigmina é um carbamato que tem na sua estrutura molecular cinco átomos

aceptores (nitrogênios e oxigênios) e um doador de hidrogênio (amina secundária) e serviu de referência para o desenvolvimento da Rivastigmina. A molécula de Fisostigmina é ponto de partida para a obtenção de novos inibidores de acetilcolinesterase da classe dos carbamatos. O orbital HOMO da Fisostigmina está distribuído por quase toda a estrutura molecular. Nascimento (2009) calculou para o orbital HOMO a energia de -5,15 eV e para o orbital LUMO a energia de 0,15 eV.

Figura 9 - Fisostigmina ( $C_{15}H_{21}N_3O_2$ ) (C – Cinza, H – Branco, O – Vermelho e N – Azul)



## Capítulo 1 – Fundamentação Teórica

### Teoria do Funcional da Densidade

Para obtermos sucesso em estudos de partículas cujo tamanho é aproximado ao de partículas em escala atômica, fazemos o uso da Mecânica Quântica, um dos ramos fundamentais da Física. Na Mecânica Clássica temos pela segunda lei de Newton, a equação do movimento ( $F = ma$ ) que é capaz de prever matematicamente a configuração de um sistema físico em um determinado tempo após as condições iniciais. Analogamente, temos na Mecânica Quântica uma equação equivalente em termos úteis, a equação de Schrödinger, que é capaz de descrever para um sistema quântico (átomos, moléculas e partículas subatômicas) o tempo de evolução da Função de Onda do sistema (também chamada de “função de estado”), ou seja, a função de onda é a solução da equação de Schrödinger; no entanto, esta por sua vez não é uma equação algébrica simples. Na Mecânica Quântica podemos entender a Função de Onda como algo capaz de descrever o estado quântico de um sistema ou de partículas, contendo todas as informações sobre um sistema considerado isolado. A função de onda é de extrema importância na Mecânica Quântica. No entanto, poucos sistemas reais possuem uma solução analítica viável, sendo inúmeras vezes impossível até mesmo uma solução numericamente aproximada, mesmo com o auxílio computacional para a equação de Schrödinger. Em concordância ao exposto por Henriques (2006),

A função de onda de um sistema de muitos corpos composto por  $Ne$  elétrons dependerá de  $4Ne$  variáveis,  $3Ne$  coordenadas espaciais e  $Ne$  coordenadas de spin. Assim, a resolução da equação de autovalor para uma função de onda com um número tão grande de variáveis é impraticável e, mesmo em alguns casos mais restritos, a interpretação adequada dos processos físicos é comprometida pela complexidade das equações envolvidas.

Thomas e Fermi buscaram inicialmente, de forma independente, explicar a estrutura eletrônica para sistemas com muitos átomos através de uma aproximação baseada não apenas na densidade eletrônica. No entanto, o modelo Thomas-Fermi é impreciso para sistemas reais mas este serviu como precursor da moderna Teoria do Funcional da Densidade – DFT (*Density Functional Theory*). O sucesso alcançado por esta teoria é devido ao equilíbrio entre custo computacional e precisão nos cálculos, tornando possível o tratamento de sistemas que possuem muitos átomos. Em razão desta teoria, Walter Kohn, o criador da DFT, e John Pople, responsável pela implantação computacional da teoria, foram Premiados com o Nobel de Química em 1998. Esta espécie de cálculo é chamada de cálculo de primeiros princípios ou “*ab initio*”, denominado assim pelo fato de que o hamiltoniano que representa o sistema é formado por termos que representam um significado físico, ou seja, não existe a inclusão de termos através de parametrização ou argumentos empíricos.

## Densidade Eletrônica

A densidade eletrônica corresponde ao número de elétrons que contidos em um determinado volume, tornando possível a obtenção da densidade de carga eletrônica a partir da densidade eletrônica apenas multiplicando esta última grandeza pela carga do elétron; sua integral em todo o espaço deve ser igual ao número de elétrons do sistema, está é uma condição necessária para a densidade eletrônica. A teoria do funcional da densidade é baseada na utilização da densidade eletrônica expressa como função das três coordenadas espaciais,  $\rho(\vec{r})$ , para a obtenção de uma solução tratável.

A densidade eletrônica é definida em termos da função de onda como sendo a integral múltipla sobre as coordenadas de spin de todos os elétrons e sobre todas as outras coordenadas espaciais, com exceção de  $\vec{r}$ :

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int |\Psi(\vec{r}, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, s, s_2, \dots, s_N)|^2 d\vec{r}_2 \dots \vec{r}_N ds \dots ds_N, \quad (1.1)$$

onde  $\rho(\vec{r})$  representa a probabilidade de ser encontrado qualquer um dos  $N$  elétrons presentes no volume  $d\vec{r}$ , mas com spin arbitrário. Percebemos então que  $\rho(\vec{r})$  é função de três variáveis espaciais  $(x, y, z)$  e possui a propriedade de se anular no infinito, além da mencionada anteriormente de que quando integrada sobre o todo o volume resulta no número total de elétrons:

$$\rho(\vec{r} \rightarrow \infty) = 0 \qquad \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$$

De modo diferente da função de onda, a densidade eletrônica pode ser observada e medida de modo experimental através da difração de elétrons (BLAKE, 1962).

### Teoremas de Hohenberg-Kohn

Os teoremas de Hohenberg & Kohn (1964) estabeleceram o formalismo da Teoria do Funcional da Densidade. A partir destes teoremas, foi demonstrado, em princípio, que a densidade eletrônica contém toda a informação que pode ser adquirida da função de onda de muitos elétrons, como a energia do estado fundamental e outras propriedades.

Para tanto Hohenberg e Kohn apresentaram dois teoremas (que serão mostrados nas próximas seções) que fundamentam a Teoria do Funcional da Densidade, sendo ambos baseados na densidade eletrônica. Esta teoria pode ser aplicada a sistemas eletrônicos que possuem interação sob a ação de um potencial externo  $V_{ext}(\vec{r})$ , com a inclusão de problemas de elétrons e núcleos fixados, onde é possível escrever o Hamiltoniano como:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_i V_{ext}(\vec{r}_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}. \quad (1.2)$$

## Aproximação de Born-Oppenheimer

Tendo em vista que a massa dos núcleos do átomos é muito maior que a massa dos elétrons, a aproximação de Born-Oppenheimer interpreta que a velocidade dos elétrons é muito maior que a velocidade dos núcleos, de modo que a reação dos elétrons ao movimento nuclear é quase *instantânea*. Assim, esta aproximação desacopla o movimento nuclear do eletrônico, considerando que o movimento eletrônico ocorre num campo com um núcleo fixo.

Logo, podemos considerar os elétrons como responsáveis pela energia cinética do sistema, e devido a interações elétron-elétron estão sujeitos a energia potencial e a energia potencial externa devido aos núcleos. Assim, por esta aproximação, O Hamiltoniano eletrônico pode ser simplificado passando a possuir o seguinte formato:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}, \quad (1.3)$$

onde:

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2}. \quad (1.4)$$

e

$-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2$	Representa a energia cinética do elétrons
$\sum_{i=1}^N v(\vec{r}_i)$	Representa a energia potencial cinética elétrons-núcleos
$\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{ \vec{r}_i - \vec{r}_j }$	Representa a energia potencial cinética elétrons-elétrons

A Equação 1.3 pode ser reescrita como:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} . \quad (1.5)$$

Dessa maneira, a Aproximação de Born-Oppenheimer possibilita a redução do problema de muitos corpos proposto inicialmente pelo hamiltoniano da Eq. (1.2). No entanto, o problema apresentado pelo hamiltoniano da Eq. (1.3) ainda não se apresenta como um problema de fácil resolução, e um dos métodos mais usados para torna-lo usual com o auxílio computacional é a DFT.

Ao utilizarmos a DFT, a grandeza elementar do sistema não será mais a função de onda, passa a ser a densidade eletrônica do sistema. O problema das  $4Ne$  variáveis existente anteriormente, com o envolvimento da função de onda, é substituído por um funcional de densidade que é uma função real de apenas 3 variáveis de dimensão.

O termo  $v(\vec{r}_i)$  presente na Equação 1.3 e a energia de repulsão núcleo-núcleo  $\hat{V}_{nn}$  são dados por:

$$v(\vec{r}_i) = - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} \quad \text{e} \quad \hat{V}_{nn} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_B - \vec{R}_A|} \quad (1.6)$$

assim a energia total do sistema é dada por:

$$W = E + V_{nn} . \quad (1.7)$$

Através do método variacional, minimizando o funcional de energia  $E[\Psi]$ , é possível determinar tanto a função de onda quanto a energia do estado fundamental do sistema, ou seja:

$$E[\Psi] = \frac{\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \geq E_0 . \quad (1.8)$$

Notemos que em um sistema de  $N$  elétrons, o hamiltoniano da Equação 1.3 é completamente construído pelo potencial externo  $v(\vec{r})$ . Desse modo, todas as propriedades do estado fundamental (não degenerado) são determinadas por  $N$  e  $v(\vec{r})$ . De acordo com o Hohenberg e Kohn, ao invés de  $N$  e  $v(\vec{r})$  a variável básica da DFT seria a densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ . Como dito anteriormente gerou dois Teoremas:



- **Primeiro Teorema de Hohenberg-Kohn:** *o potencial externo  $V_{ext}(\vec{r})$  é (a menos de uma constante) um funcional único de  $\rho(\vec{r})$ ; uma vez que  $V_{ext}(\vec{r})$  determina  $\hat{H}$ , vemos que o estado fundamental completo de muitas partículas é um funcional único de  $\rho(\vec{r})$ ;*

ou seja, conhecimento da densidade do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons permite deduzir, a menos de uma constante, o potencial externo no qual os elétrons residem.

Para que possamos entender este teorema, consideremos inicialmente que a densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$  e a energia  $E$  são escritas da seguinte maneira:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{\langle \Psi | \hat{\rho}(\vec{r}) | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = N \frac{\int d^3r_2 \dots d^3r_N \sum_{\sigma_1} |\Psi(\vec{r}, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)|^2}{\int d^3r_1 d^3r_2 \dots d^3r_N |\Psi(\vec{r}, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_N)|^2} \quad (1.9)$$

e

$$E = \frac{\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = \langle \hat{H} \rangle = \langle \hat{T} \rangle + \langle \hat{V}_{int} \rangle + \int d^3r V_{ext}(\vec{r}) \rho(\vec{r}) + E_{II} , \quad (1.10)$$

em termos de funções de onda de muitos corpos.

Supondo o contrário do proposto pelo Primeiro Teorema podemos provar a veracidade deste. Imaginemos que dois potenciais externos  $V'_{ext}(\vec{r})$  e  $V''_{ext}(\vec{r})$  conduzam a mesma densidade  $\rho(\vec{r})$  para o estado fundamental. Desse modo, teremos dois Hamiltonianos,  $\hat{H}'$  e  $\hat{H}''$ , definidos a partir dos dois potenciais  $V'_{ext}(\vec{r})$  e  $V''_{ext}(\vec{r})$ , relacionando a eles duas funções de onda para o estado fundamental  $\Psi'$  e  $\Psi''$ . Então, vamos supor que estas duas funções de onda possuem a mesma densidade eletrônica do estado fundamental, e que  $\Psi''$  não seja o estado fundamental de  $\hat{H}'$ , segue que:

$$E' = \langle \Psi' | H' | \Psi' \rangle < \langle \Psi'' | H' | \Psi'' \rangle, \quad (1.11)$$

esta inequação nos diz que, se o estado fundamental é não-degenerado (pelo Primeiro teorema de Hohenberg-Kohn), não há possibilidade de encontrar uma auto-energia menor que a do estado fundamental, quando utilizamos uma autofunção

diferente da pertencente a estado fundamental de  $H'$ . Reescrevendo o segundo termo do lado direito da Equação 1.11, temos:

$$\begin{aligned}\langle \Psi'' | H' | \Psi'' \rangle &= \langle \Psi'' | H'' | \Psi'' \rangle + \langle \Psi'' | H' - H'' | \Psi'' \rangle \\ &= E'' + \int d^3r [V'_{ext}(\vec{r}) - V''_{ext}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}),\end{aligned}\tag{1.12}$$

então, temos que:

$$E' < E'' + \int d^3r [V'_{ext}(\vec{r}) - V''_{ext}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}),\tag{1.13}$$

caso consideremos  $E''$  do modo análogo ao realizado anteriormente encontraremos a mesma Equação 1.13, com os índices (') e (') intercalados, ou seja:

$$E'' = \langle \Psi'' | H'' | \Psi'' \rangle < \langle \Psi' | H'' | \Psi' \rangle,\tag{1.14}$$

pelo último termo desta equação temos:

$$\begin{aligned}\langle \Psi' | H'' | \Psi' \rangle &= \langle \Psi' | H' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | H'' - H' | \Psi' \rangle \\ &= E' + \int d^3r [V''_{ext}(\vec{r}) - V'_{ext}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}),\end{aligned}\tag{1.15}$$

logo, temos para a Equação 1.14,

$$E'' < E' + \int d^3r [V''_{ext}(\vec{r}) - V'_{ext}(\vec{r})] \rho_0(\vec{r}),\tag{1.16}$$

agora, realizando a comparação entre as equações 1.13 e 1.16 encontramos a seguinte inequação contraditória:

$$E' + E'' < E' + E'',\tag{1.17}$$

assim fica estabelecido o resultado desejado. A suposição de que dois potenciais diferentes podem resultar em uma mesma densidade para o estado fundamenta não

é verdadeira. Assim, podemos perceber que existe uma relação unívoca entre a densidade  $\rho(\vec{r})$  do estado fundamental e o potencial externo  $V_{ext}(\vec{r})$ .

- **Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn:** *Um funcional universal para a energia  $E[\rho]$  em termos da densidade  $\rho(\vec{r})$  pode ser definido, valendo para qualquer potencial externo  $V_{ext}(\vec{r})$  particular, como a energia exata do estado fundamental, quanto o valor mínimo global desse funcional e também a densidade  $\rho(\vec{r})$  que minimiza o funcional é a densidade exata do estado fundamental.*

É possível provarmos este teorema ao definirmos o funcional de energia  $E[\rho]$  em relação a densidade  $\rho(\vec{r})$  e entendermos o seu significado. Cada densidade é capaz de definir um chamado “V-representável”. Se todas as propriedades do sistema (energia cinética, energia potencial, etc.) forem unicamente determinadas por  $\rho(\vec{r})$  especificada, logo cada uma das propriedades representará um funcional de  $\rho(\vec{r})$ , incluindo funcional energia total. Seja

$$\begin{aligned} E_{HK}[\rho] &= T[\rho] + V_{int}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II} \\ &= F_{HK}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{II}, \end{aligned} \quad (1.18)$$

onde,  $E_{II}$  representa a energia de interação do núcleo. No funcional  $F_{HK}[\rho]$  estão inclusas todas as energias internas, cinética e potencial do sistema de interação do elétron.

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{int}[\rho], \quad (1.19)$$

que deve ser universal pela construção desde a energia cinética até a energia de interação de partículas. Ou seja, o funcional universal de Hohenberg-Kohn é construído a partir da soma dos operadores energia cinética ( $\hat{T}$ ) e repulsão interna elétron-elétron ( $\hat{V}_{int}$ ), sendo que a função de onda do estado fundamental  $\Psi$  é a única que fornece a menor energia e gera uma densidade  $\rho$ :

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{int}[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{int} | \Psi \rangle. \quad (1.20)$$

Contudo, não existe uma forma aproximada ou exata para  $F_{HK}[\rho]$  com possibilidade de aplicação a qualquer sistema já que ele é um funcional universal de  $\rho(\vec{r})$ . A equação de Schrodinger seria resolvida exatamente caso conhecemos exatamente  $F_{HK}[\rho]$ . Porém, até o momento ainda não foi encontrada uma forma exata para  $F_{HK}[\rho]$  que possua os funcionais de energia cinética  $T[\rho]$  e a interação elétron-elétron  $V_{int}[\rho]$ .

Ao tomarmos como base um sistema que possui a densidade de estado fundamental  $\rho'(\vec{r})$  que corresponde ao potencial  $V'_{ext}(\vec{r})$ , o funcional de energia de Hohenberg-Kohn é igual ao valor do hamiltoniano em um único estado fundamental que possui a função de onda  $\Psi'$ , ou seja:

$$E' = E_{HK}[\rho'] = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle. \quad (1.21)$$

Porém, quando consideramos uma densidade diferente,  $\rho''(\vec{r})$ , correspondente a uma função de onda  $\Psi''$ , temos que a energia  $E''$  desse estado é maior que  $E'$ ,

$$E' = \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle < \langle \Psi'' | \hat{H}' | \Psi'' \rangle = E'', \quad (1.22)$$

assim, para qualquer densidade tentativa  $\rho''(\vec{r})$ , a energia total obtida do funcional da Equação 1.18 será sempre maior que energia do estado fundamental. Logo, percebemos que a energia dada pela Equação 1.18, em termos do funcional de Hohenberg-Kohn obtida pela correta densidade do estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$  é sempre mais baixa que a energia obtida para outra densidade  $\rho(\vec{r})$ .

Desse modo, podemos afirmar que todas as propriedades de um sistema, definido por um potencial  $V_{ext}(\vec{r})$  são determinadas pela densidade do estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$ . A aplicabilidade desse método é limitada a energia do estado fundamental, já que esta é a propriedade que fornece a menor energia possível do sistema. Por este fato, a Teoria do funcional da Densidade é uma teoria exata apenas para o estado fundamental.

## O Formalismo de Kohn-Sham

A teoria do funcional da densidade tem se configurado como um importante e amplamente utilizado método para a realização de cálculos de estrutura eletrônica, devido a aproximação de Kohn e Sham em 1965, agora um problema de partículas independentes substitui o problema de muitos corpos interagentes.

Com o método desenvolvido por Kohn e Sham, direcionado ao cálculo exato de propriedades de sistemas que contenham muitos corpos, usando o método de partículas independentes tornou-se possível formulações aproximadas com muito sucesso (SHEDGE, 2011). A aproximação de Kohn-Sham envolve partículas independentes, porém com uma densidade de partículas interagentes (KOHN & SHAM, 1965).

A aproximação de Kohn-Sham tem o intuito de realizar a substituição de interações de sistema de muitos corpos que obedeçam o hamiltoniano

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{i,I} \frac{Z_I e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_I|} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} - \frac{1}{2} \sum_I \frac{\nabla_i^2}{M_I} + \frac{1}{2} \sum_{I \neq J} \frac{Z_I Z_J e^2}{|\vec{R}_I - \vec{R}_J|} , \quad (1.23)$$

por um sistema auxiliar que possui resolução mais simples. Kohn-Sham propõem que a densidade do estado fundamental do sistema interagente é igual a de algum sistema não-interagente. Este procedimento direciona a equações de partículas independentes, que descrevem um sistema não-interagente, que possui solução. No entanto, ainda há a necessidade de inclusão de termos de muitos corpos ao Hamiltoniano para que seja possível a descrição perfeita, por um sistema de partículas independentes, de um sistema real (sistemas multi-eletrônicos). Desse modo, há a implementação destes termos no funcional de troca e correlação (exchange-correlation) da densidade, que é um dos termos do hamiltoniano não-interagente. Assim, a solução da equação é capaz de nos fornecer a densidade do estado fundamental bem como a energia do sistema interagente original com precisão limitada, fato este que surge como consequência das aproximações realizadas no funcional de troca e correlação.

As proposições de Kohn-Sham apoiam-se em duas suposições:

- Pode ser determinada a densidade exata do estado fundamental pela densidade fundamental de um sistema auxiliar de partículas não-interagentes. Isso pode ser chamado de “V-representável-não-interagente” e leva a uma relação entre os sistemas.
- É escolhido o hamiltoniano para ter um operador de energia cinética usual e um potencial efetivo  $V_{eff}^{\sigma}(\vec{r})$  atuando no elétron de spin  $\sigma$  no ponto  $\vec{r}$ . Até o momento assumimos que o potencial externo  $\hat{V}_{ext}$  é independente do spin (interações spin-orbita são desprezadas); porém, o potencial efetivo auxiliar  $V_{eff}^{\sigma}(\vec{r})$  pode ser dependente do spin, proporcionando uma melhor aproximação para o resultados da densidade de cada spin.

O hamiltoniano auxiliar define um sistema de partículas-independentes para a execução atual de cálculos

$$\hat{H}_{aux} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V(\vec{r}), \quad (1.24)$$

onde, usou-se as unidades atômicas Hartree  $\hbar = m_e = e = 4\pi/\epsilon_0 = 1$ . A expressão pode ser aplicada para todo  $V(\vec{r})$  no mesmo limite de interação já que nesse ponto a forma de  $V(\vec{r})$  não é especificada, em seguida define-se o funcional para um limite de densidade. A densidade do sistema auxiliar é dada pelo somatório do quadrado dos orbitais

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N |\psi_i(\vec{r})|^2, \quad (1.25)$$

a energia cinética de partículas-independentes  $T_s$  é dada por

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N |\nabla \psi_i|^2, \quad (1.26)$$

a energia de interação coulombiana clássica como auto interação da densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$  é dada por

$$E_{Hartree} = \frac{1}{2} \int \int d^3r d^3r' \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|}. \quad (1.27)$$

Para que haja a descrição da completa interação do problema de muitos corpos a aproximação de Kohn-Sham é produzida com o intuito de reescrever a expressão de Hohenberg-Kohn para energia do estado fundamental, a Equação 1.18, na seguinte forma:

$$E_{KS} = T_s[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}) + E_{Hartree}[\rho] + E_{II} + E_{xc}[\rho], \quad (1.28)$$

onde,  $V_{ext}$  representa o potencial externo devido o núcleo e algum outro potencial externo,  $E_{II}$  é a interação entre os núcleos e  $E_{xc}$  é a energia de troca e correlação. A energia clássica de *Coulomb* é obtida através da soma de  $V_{ext}$ ,  $E_{Hartree}$  e  $E_{II}$ . A energia cinética  $T_s$  de partículas independentes é dada como um funcional de orbitais, mas, pelos argumentos de Hohenberg-Kohn aplicados no Hamiltoniano de partículas independentes (Equação 1.24),  $T_s$  deve ser um funcional único da densidade  $\rho(\vec{r})$ .

Fazendo a comparação entre a energia de Hohenberg-Kohn (Equação 1.18) e a energia de Kohn-Sham (Equação 1.28) percebemos que podemos escrever  $E_{xc}$  em termos do funcional de Hohenberg-Kohn (Equação 1.19) como

$$E_{xc}[\rho] = F_{HK}[\rho] - (T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho]). \quad (1.29)$$

Todos os efeitos de troca e correlação da interação de muitos-corpos são agrupados no funcional de energia  $E_{xc}$ . Reescrito de forma mais explícita

$$E_{xc}[\rho] = \langle \hat{T} \rangle - T_s[\rho] + \langle \hat{V}_{int} \rangle - E_{Hartree}[\rho], \quad (1.30)$$

É possível perceber por esta equação que  $E_{xc}$  é a diferença da energia cinética com a energia de interação interna da verdadeira interação do sistema multi-eletrônico, inserida neste sistema fictício de partículas independentes, no qual a interação elétron-elétron é substituída pela energia de *Hartree*. Caso o funcional  $E_{xc}[\rho]$  seja conhecido é possível encontrar a energia exata do estado fundamental de um problema de muitos elétrons resolvendo a equação de Kohn-Sham para partículas independentes.

## O Método de Kohn-Sham

Kohn e Sham realizaram a introdução do conceito de sistema de elétrons não-interagente, mas que possui densidade eletrônica igual a densidade eletrônica do sistema de elétrons interagentes, elaborado através de um conjunto de orbitais. Dessa forma, é possível calcular a maior parte da energia cinética com boa precisão. Logo, ao aplicarmos este método é possível calcularmos a energia total do estado fundamental do sistema de muitos elétrons interagentes, e a maior parte dos termos é calculado com exatidão, restando apenas uma pequena parte da energia para ser determinada por um funcional aproximado.

Podemos obter a energia total do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons por meio do mínimo do funcional de energia

$$E[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int d^3r V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r}), \quad (1.31)$$

sendo

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho], \quad (1.32)$$

onde, o funcional universal  $F_{HK}[\rho]$  contém as contribuições individuais da energia cinética,  $T[\rho]$ , a interação coulombiana clássica,  $E_{Hartree}[\rho]$ , e a parte não-clássica  $E_{ncl}[\rho]$ , devido a correção de auto-interação, efeitos de troca e correlação eletrônica. Destes termos, conhecemos apenas  $E_{Hartree}[\rho]$ , permanecendo desconhecidas as formas explícitas das outras contribuições.

Kohn e Sham consideraram um sistema de elétrons não-interagente que possui o Hamiltoniano eletrônico dado por  $\hat{H}_{aux}$  (equação 1.24), mas, considerando todas as partículas,

$$\hat{H}_s = \hat{H}_{aux} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v_s(\vec{r}), \quad (1.33)$$

de onde podemos obter o Hamiltoniano de um elétron como



$$\hat{h}_s = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + v_s(\vec{r}). \quad (1.34)$$

Ao observarmos a Equação 1.33 percebemos que não existem termos de repulsão elétron-elétron, e temos ainda que a densidade eletrônica do estado fundamental é igual a  $\rho_0$ . Para este sistema, a função de onda exata do estado fundamental será igual a um determinante de Slater (1965)

$$\Psi_s = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \psi_1^1 & \psi_2^1 & \cdots & \psi_N^1 \\ \psi_1^2 & \psi_2^2 & \cdots & \psi_N^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \psi_1^N & \psi_2^N & \cdots & \psi_N^N \end{bmatrix}, \quad (1.35)$$

onde os  $\psi_i^j$  são os  $N$  orbitais de Kohn-Sham. Podemos obter estes orbitais da equação de autovalores para um elétron dada por:

$$\hat{h}_s \psi_i = \left[ -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + v_s(\vec{r}) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i. \quad (1.36)$$

Para que haja uma equivalência entre o sistema imaginário e o real, é necessário estabelecer um potencial efetivo  $v_s$  de tal modo que a densidade resultante da soma do modulo do quadrado dos orbitais  $\psi_i^j$  seja igual a densidade do estado fundamental do sistema real de elétrons interagentes,

$$\rho_s(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \sum_s |\psi_i(\vec{r}, s)|^2 = \rho_0(\vec{r}). \quad (1.37)$$

Kohn e Sham perceberam que não era possível determinar de maneira exata a energia cinética por meio de um funcional explícito. Desse modo, tiveram mais atenção ao cálculo da maior parte possível da energia cinética real exata, e trataram o restante por meio de aproximação. Podemos escrever a energia cinética exata do sistema de referência não-interagente, com mesma densidade do sistema real interagente como:

$$T_s[\rho] = \left\langle \Psi_s \left| \sum_{i=1}^N \left( -\frac{1}{2}\nabla_i^2 \right) \right| \Psi_s \right\rangle,$$

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \left\langle \Psi_s \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| \Psi_s \right\rangle . \quad (1.38)$$

A energia cinética das partículas não-interagentes é diferente da energia cinética real do sistema interagente, mesmo os sistemas possuindo a mesma densidade eletrônica. Por este motivo Kohn e Sham apresentaram a proposta de separar o funcional  $F_{HK}[\rho]$ , na Equação 1.32.

$$F_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{xc}[\rho] , \quad (1.39)$$

onde  $E_{xc}$  é a energia de troca e correlação, definida através da Equação 1.39 como:

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{int}[\rho] - E_{Hartree}[\rho]) , \quad (1.40)$$

onde  $V_{int}[\rho] = E_{Hartree}[\rho] + E_{ncl}[\rho]$ . Temos, então:

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + E_{ncl}[\rho] \quad (1.41)$$

ou

$$E_{xc}[\rho] = T_c[\rho] + E_{ncl}[\rho] , \quad (1.42)$$

onde  $T_c[\rho]$  é a parte residual da energia cinética real, e que não está inclusa em  $T_s$  e é adicionada as contribuições não-clássicas para formar o termo de troca e correlação. Ou seja, toda a parte que ainda não se sabe expressar explicitamente como um funcional exato da densidade eletrônica está contido em  $E_{xc}$ .

## Equações de Kohn-Sham

Para Kohn e Sham ainda era necessário descobrir uma maneira de como determinar unicamente os orbitais no sistema de elétrons não-interagente. Ou seja, era necessário definir o potencial  $v_s$  de tal modo que a função de onda  $\Psi_s$  fosse igual a um único determinante de Slater, e que possuísse a mesma densidade eletrônica

do sistema real. Desse modo, foi escrita um expressão para a energia do sistema real interagente em termos da separação realizada na Equação 1.39.

$$\begin{aligned} E[\rho] &= F_{HK}[\rho] + V_{ext}[\rho], \\ E[\rho] &= T_s[\rho] + E_{Hartree}[\rho] + E_{xc}[\rho] + V_{ext}[\rho] \end{aligned} \quad (1.43)$$

explicitando os termos e considerando a Equação 1.37, temos que

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + E_{xc}[\rho] + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d^3r \quad (1.44)$$

ou ainda

$$\begin{aligned} E[\rho] &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \psi_s | \nabla_i^2 | \psi_s \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \int \int |\psi_i(\vec{r})|^2 \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} |\psi_j(\vec{r}')|^2 d^3r d^3r' + E_{xc}[\rho] \\ &\quad + \sum_i \int v(\vec{r}) |\psi_i(\vec{r})|^2 d^3r. \end{aligned} \quad (1.45)$$

Ao observarmos a equação acima podemos perceber facilmente que o único termo que não possui forma explícita é  $E_{xc}$ . O potencial externo  $v(\vec{r})$  é conhecido, em sistemas poliatômicos esse potencial é igual a atração elétron-núcleo, ou seja,

$$v(\vec{r}_i) = - \sum_A^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|}, \quad (1.46)$$

onde o índice  $A$  está associado aos núcleos e o índice  $i$  aos elétrons. Sendo assim, é resolvido através do método variacional, o problema de encontrar a energia do estado fundamental. Logo, quando a densidade de carga  $\rho(\vec{r})$  sofre pequenas variações  $\delta E[\rho]$  é igual a zero e  $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r}$  será igual a  $N$ .

Ao utilizarmos o método dos multiplicadores de Lagrange, o problema pode ser resumido em encontrar os extremos da Lagrangeana  $L[\{\psi_i(\vec{r})\}]$  expressas por:

$$L[\{\psi_i\}] = E[\rho] - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \varepsilon_{ij} \int \psi_i^*(\vec{r}) \psi_j(\vec{r}) d\vec{r}, \quad (1.47)$$

onde  $\varepsilon_{ij}$  são os multiplicadores de Lagrange e  $E[\rho]$  é o funcional de  $\psi_i$ . Para minimizar  $E[\rho]$  é necessário que

$$\frac{\delta L}{\delta \psi_i^*} = 0, \quad (1.48)$$

substituindo a Equação 1.45 para  $E[\rho]$  em 1.47, e em seguida derivando em relação a  $\psi_i^*$ , obtemos:

$$\left( -\frac{1}{2}\nabla^2 + \left[ v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' + \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho} \right] \right) \psi_i = \varepsilon_i \psi_i, \quad (1.49)$$

ou

$$\left( -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}(\vec{r}) \right) \psi_i = \varepsilon_i \psi_i, \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (1.50)$$

comparando a Equação 1.50 com 1.36, que representa um elétron do sistema de referência de partículas independentes de Kohn-Sham, percebemos que, caso o potencial efetivo  $v_{ef}(\vec{r})$  seja igual ao potencial de Kohn-Sham  $v_s(\vec{r})$ , as duas expressões são idênticas, ou seja,

$$v_s(\vec{r}) \equiv v_{ef}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' + v_{xc}(\vec{r}), \quad (1.51)$$

onde

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho}, \quad (1.52)$$

sendo  $v_{xc}$  o potencial de troca e correlação.

A Equação 1.49 foi obtida sem que houvesse alguma parametrização, ou seja, foi obtida de forma exata. As Equações 1.49 e 1.50 são as chamadas equações de Kohn-Sham, elas demonstram a existência de  $N$  equações de um elétron que devem ser resolvidas de forma auto-consistente.

substituindo a Equação 1.49 ou 1.50 na Equação 1.45 da energia total, obtemos uma equação em função de  $\varepsilon_i$

$$E[\rho] = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + E_{xc}(\rho(\vec{r})) - \int v_{xc}(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r, \quad (1.53)$$

onde

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^N \varepsilon_i &= \sum_{i=1}^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \left[ v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' + \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho} \right] \right| \psi_i \right\rangle \\ &= \sum_{i=1}^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \left[ v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' + v_{xc}(\vec{r}) \right] \right| \psi_i \right\rangle \\ &= \sum_{i=1}^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_{ef}(\vec{r}) \right| \psi_i \right\rangle \\ &= T_{KS}[\rho] + \int v_{ef}(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r. \end{aligned} \quad 1.54$$

Podemos perceber na Equação 1.53 que a energia não é apenas a soma das energias dos orbitais  $\varepsilon_i$ , que surgem da ideia de um sistema auxiliar de partículas não-interagentes. Apenas a densidade possui um significado físico nas equações de Kohn-Sham. Desse modo, os autovalores da Kohn-Sham apresentam apenas um semelhança semiquantitativa do comportamento da energia real.

Em resumo, quando conhecermos o funcional de troca e correlação podemos encontrar a densidade eletrônica do sistema e por consequência as soluções da equação de Schrodinger. O sucesso alcançado com os resultados ao utilizarmos a DFT em conjunto com as equações de Kohn-Sham possui uma relação estreita com a escolha apropriada para o potencial de troca e correlação  $V_{xc}[\rho(\vec{r})]$ . Desse modo, existem várias aproximações para este termo, tendo destaque as duas mais utilizadas para a realização de cálculos de estruturas eletrônicas, a Aproximação de Densidade Local (LDA) e a Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA).

## Aproximação da Densidade Local (LDA – Local Density Approximation)

A aproximação da densidade local (LDA) é a forma mais simples de aproximação para o funcional de troca e correlação  $E_{xc}[\rho]$ . Neste caso a densidade eletrônica é considerada como um gás de elétrons uniforme que possui densidade eletrônica constante em todo o espaço. Então a aproximação LDA é válida em sistemas em que  $\rho(\vec{r})$  varia lentamente, isto é, a energia  $E_{xc}[\rho]$  é dada pelo funcional local

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r})) d^3r, \quad 1.55$$

onde  $\varepsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r}))$  representa a energia de troca e correlação por elétron de um gás de elétrons homogêneo com densidade  $\rho(\vec{r})$ . O número de elétrons por unidade de volume é constante igual a  $\rho(\vec{r})$  e diferente de zero. Efetuando a derivada da Equação 1.55 em relação a  $\rho(\vec{r})$  teremos:

$$V_{xc}^{LDA} = \frac{\delta E_{xc}^{LDA}}{\delta \rho(\vec{r})} = \varepsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r})) + \rho(\vec{r}) \frac{\partial \varepsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r}))}{\partial \rho(\vec{r})}. \quad 1.56$$

As Equações 1.55 e 1.56 são as sugestões de Kohn e Sham com aproximações para  $E_{xc}$  e  $V_{xc}$  nas Equações 1.45 e 1.49 e este é o procedimento chamado de aproximação da densidade local. Na aproximação LDA, a energia  $\varepsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r}))$  é constituída pela soma de dois termos (VIANNA, 2004): o primeiro é o de troca  $[\varepsilon_x^{hom}(\rho)]$  e o segundo refere-se a correlação  $[\varepsilon_c^{hom}(\rho)]$ . A obtenção do primeiro vem da ideia de um gás de elétrons homogêneo (do mesmo modo que é feito no modelo de Thomas-Fermi), onde temos  $\varepsilon_x^{hom}(\rho) \propto \rho^{1/3}$  (ASHCROFT, 1976). No entanto, o termo de correlação é parametrizado por não haver uma forma analítica para este. Perdew e Zunger (1981) realizaram a parametrização desses funcionais, e objetivaram traçar um modelo cada vez mais próximo dos resultados experimentais. Eles fizeram uso de resultados encontrados por simulação de Monte Carlo Quântico para um sistema homogêneo de elétrons interagentes que foi publicado por Ceperley e Alder (1980), e chegaram aos seguintes resultados (em unidades Hartree):

$$\varepsilon_{xc}^{hom}(\rho) = \varepsilon_x^{hom}(\rho) + \varepsilon_c^{hom}(\rho), \quad 1.57$$

sendo

$$\varepsilon_x^{hom}(\rho) = -\frac{3}{4\pi} (3\pi^2 \rho)^{1/3} \quad 1.58$$

e

$$\varepsilon_c^{hom}(\rho) = \begin{cases} -1432/(1 + 1.9529r_s^{1/2} + 0.3334r_s), & r_s \geq 1 \\ -0.0480 + 0.0311\ln r_s - 0.0116r_s + 0.0020r_s \ln r_s, & r_s < 1 \end{cases} \quad 1.59$$

nesta equação o termo  $r_s$  é o raio de Wigner-Seitz, incluído aqui através das parametrizações realizadas, e pode ser interpretado como a distancia média entre dois elétrons no sistema auxiliar, e tem como objetivo tornar o custo computacional mais baixo e a implementação mais simples, ou seja,

$$\rho(\vec{r}) = \frac{3}{4\pi} \frac{1}{r_s^3}, \quad 1.60$$

No entanto, sabemos que a densidade eletrônica não é uniforme em sistemas reais, logo esta aproximação não é ideal para realizar a descrição deste tipo de sistema, ou seja, em sistemas nos quais  $\rho(\vec{r})$  varia rapidamente como moléculas, proteínas, etc. Mas para calcular estruturas de bandas e energias totais em sólidos são extremamente satisfatórios quando comparados aos procedimentos experimentais.

### **Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA – Generalized Gradient Approximation)**

Uma melhoria foi incorporada a aproximação LDA, trata-se do gradiente de densidade eletrônica  $[\nabla\rho(\vec{r})]$  no integrando da expressão da energia de  $E_{xc}$ . Assim a densidade eletrônica não é mais constante e o gradiente dentro da função característica de troca e correlação representa esta variação. Isto é realizado na aproximação do gradiente generalizado (GGA) com a seguinte forma funcional semilocal

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f_{xc}(\rho^\alpha(\vec{r}), \rho^\beta(\vec{r}), \nabla\rho^\alpha(\vec{r}), \nabla\rho^\beta(\vec{r})) d^3r. \quad 1.61$$

Há diversas sugestões para a dependência explícita, tanto do gradiente da densidade quanto da densidade que compõe o integrando  $f_{xc}$ . Este procedimento tem sido realizado com a inclusão de funcionais semi-empíricos, que são ajustados em concordância com valores obtidos na literatura ao invés de derivados de primeiros princípios.

De modo prático,  $E_{xc}^{GGA}$  é normalmente escrito em termos das contribuições de troca e correlação, ou seja:

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA}. \quad 1.62$$

A procura por soluções destes dois termos é realizada de forma individual. Sua construção necessita de um tratamento matemático complexo, que deve levar em consideração as condições de contorno que devem ser obedecidas pelos funcionais e desse modo fornecer resultados satisfatórios. Não existe uma teoria que auxilie na construção desses funcionais, o guia para isso são os dados obtidos de forma experimental.

O termo de troca de  $E_{xc}^{GGA}$  é reescrito como:

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{LDA} - \sum_{\sigma} \int f_{xc}(s_{\sigma}) \rho_{\sigma}^{3/4}(\vec{r}) d^3r, \quad 1.63$$

O argumento da função  $f_{xc}$  é o gradiente da densidade reduzida para o spin  $\sigma$

$$s_{\sigma}(\vec{r}) = \frac{|\nabla \rho_{\sigma}(\vec{r})|}{\rho_{\sigma}^{4/3}(\vec{r})}, \quad 1.64$$

onde  $s_{\sigma}$  é entendido como um parâmetro para representar a ausência de homogeneidade do sistema. Como podemos perceber  $s_{\sigma}$  pode assumir valores altos tanto para gradientes grandes como também em regiões de baixa densidade, como ocorre em pontos distantes do núcleo. O valor de  $s_{\sigma}$  é dividido por  $\rho_{\sigma}^{4/3}(\vec{r})$  pelo fato de a expressão precisar ser adimensional, isto é, a dimensão da densidade é  $[r]^{-3}$ . O seu gradiente possui dimensão  $[r]^{-4}$ , e assim o gradiente reduzido será adimensional.



Existe uma quantidade considerável de trabalhos que buscam melhores comportamentais do funcional  $E_{xc}^{GGA}$ . Essas modificações ocorrem com o desenvolvimento de novos funcionais, correções nos funcionais que já existem ou ainda métodos que consideram uma composição de funcionais. Segundo Frazão (2012), atualmente os funcionais mais utilizados são baseados nos trabalhos de Perdew-Wang, de Lee-Yang-Parr-Beck, de Perdew, de Beck e Perdew-Burke-Ernzerhof. Em nosso trabalho foi utilizado o funcional de Perdew-Burke-Ernzerhof, por esta razão segue a descrição matemática deste.

### Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE)

Os autores Perdew, Burke e Ernzerhof em 1996, apresentaram uma construção simplificada para o funcional de troca e correlação na aproximação GGA (PERDEW et al. 1996) no qual temos parâmetros da função característica do gradiente como constantes fundamentais (BURKE et al. 1998). A função numérica semilocal neste caso é não-empírica. Então,  $f_s(s) \equiv f_x^{PBE}(s)$  e portanto,

$$f_x^{PBE}(s) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{1 + \mu s^2/\kappa}, \quad 1.65$$

onde  $\mu = 0,21951$  e  $\kappa = 0,804$ , com  $s$  dado pela equação  $s = \frac{|\nabla\rho(\vec{r})|}{2k_F\rho(\vec{r})}$  e  $k_F = (3\pi^2\rho(\vec{r}))^{1/3}$ .

A energia de correlação  $E_c^{PBE}$  é representada da seguinte forma:

$$E_c^{PBE}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int \rho \{ \varepsilon_c(r_s, \varsigma) + H^{PBE}(r_s, \varsigma, t) \} d^3r, \quad 1.66$$

onde

$$\begin{aligned} r_s &= (3/4\pi\rho(\vec{r}))^{1/3}, \\ \varsigma &= (\rho^\alpha - \rho^\beta)/\rho, \\ t &= |\nabla\rho(\vec{r})|/2k_s\phi\rho, \\ k_s &= (4k_F/\pi)^{1/2}, \\ \phi &= \frac{1}{2} \left[ (1 + \varsigma)^{2/3} + (1 - \varsigma)^{2/3} \right], \end{aligned}$$

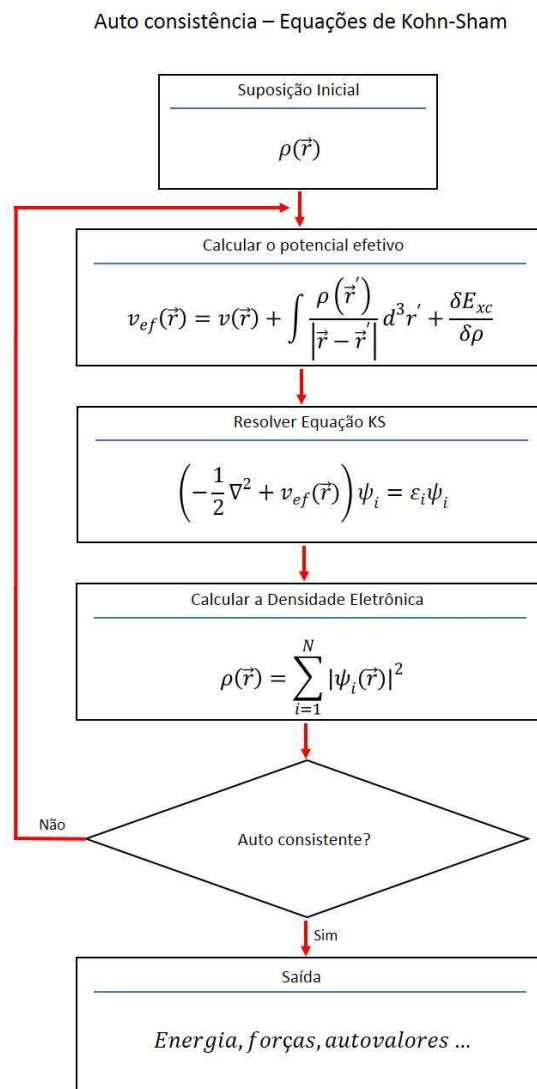
$$H^{PBE} = \gamma \phi^3 \ln \left\{ 1 + \frac{\beta}{\gamma} t^2 \left[ \frac{1 + At^2}{1 + At^2 + A^2 t^4} \right] \right\},$$

sendo

$$A = \frac{\beta}{\gamma} [\exp\{-\varepsilon_c^{hom}/\gamma \phi^3\} - 1]^{-1}.$$

onde  $\gamma = 0.031091$ ,  $\beta = 0.066725$  e o gradiente  $s$  e  $t$  são medidas da taxa de variação de  $\rho(\vec{r})$  na escala de comprimento de onda de Fermi local  $2\pi/k_F$  e do comprimento de blindagem de Thomas-Fermi local  $1/k_s$ .

Figura 10 - Representação esquemática do loop de auto consistência da solução da equação de Kohn-Sham (elaborado de acordo com FRAZÃO (2012)).



## Modelagem Molecular

Atualmente, a Modelagem Molecular vem se estabelecendo como uma caminho alternativo no desenvolvimento de fármacos, seu planejamento racional baseado no seu mecanismo de ação e estrutura é um modo mais rápido, eficaz e menos dispendioso, capaz de contribuir em diversas etapas do processo produtivo, desde a elaboração de um protótipo de trabalho, passando por sua otimização, até chegar a uma possível aplicação em testes.

Segundo Marshall (2004), a partir da determinação do alvo biológico até se chegar a descoberta de um novo fármaco, a bioinformática unida a química computacional, vem se tornando, a cada dia, indispensável no processo de planejamento racional de novos fármacos, comprovando sua eficiência em inúmeros casos de sucesso obtidos. Uma nova abordagem também vem atualmente possibilitando o avanço da bioinformática, elementos básicos conceituais da Mecânica Quântica, como a Teoria do Funcional da Densidade, tem contribuído para o desenvolvimento de softwares cada vez mais precisos para a modelagem computacional. Neste contexto, existem diversas bases teóricas, não apenas na Física como também na Química, utilizadas como arcabouço pelos modelistas moleculares, onde elas são basicamente compreendidas pelos métodos *ab initio*, semi-empírico, e clássicos (mecânica, dinâmica – determinístico e Monte Carlo – estocástico).

A modelagem molecular tem o objetivo de reproduzir uma situação real de uma molécula ou sistemas compostos por moléculas. O desenvolvimento tecnológico dos últimos anos, que proporcionou o aperfeiçoamento de microcomputadores com alta capacidade de processamento de dados, possibilitou o surgimento de adeptos do uso da modelagem computacional como uma ferramenta poderosa no desenvolvimento de novas pesquisas, entre elas as relacionadas aos fármacos. A evolução e o aprimoramento destes sistemas computacionais revolucionaram a área e aumentaram o número, a complexidade e variedade de sistemas que podem ser estudados e analisados por esta técnica. De acordo com Reboredo (2012),

Uma grande variedade de programas computacionais e de métodos foi desenvolvida para visualizar as conformações tridimensionais tanto dos ligantes como de seus sítios-alvo. Ademais, pacotes gráficos também permitem que o químico medicinal avalie as interações entre uma substância e seu sítio-alvo antes de sintetizá-la. Isto significa que o químico medicinal precisa somente sintetizar e testar os compostos mais promissores, o que aumenta consideravelmente as chances de descobrir um fármaco potente.

De acordo com a questão a ser respondida podemos determinar qual técnica e método será mais favorável para fornecer resultados mais realistas. Como mencionado anteriormente, idealmente a equação de Schrodinger em função do tempo pode descrever com muita precisão as propriedades de sistemas moleculares. No entanto, esta descrição não é possível de ser resolvida de forma prática pela complexidade apresentada em casos relacionados a muitos átomos. Desse modo, por consequência, são necessárias aproximações baseadas em parametrizações semi-empíricas ou empíricas do modelo utilizado, em princípios físicos de interações atômicas ou similaridade de dados estruturais e químicos já conhecidos.

De acordo com Cohen (1996), podemos dividir os métodos de estimativa ou cálculo de propriedades moleculares em:

Interpolação: a correlação é encontrada entre a propriedade ou característica desejada e outras propriedades ou características moleculares;

Extrapolação: a correlação não inclui a molécula de interesse, mas extrapolando a correlação é possível estimar a propriedade desejada.

Cálculos computacionais: cálculos das propriedades moleculares realizadas por computador, com níveis diversos de variáveis, que podem substituir as medidas experimentais quando o procedimento necessário é muito elaborado ou de difícil realização.

Para o desenvolvimento do nosso trabalho nós utilizamos o *DMol<sup>3</sup>* e o *Conformers*, softwares destinados ao uso em modelagem computacional desenvolvido e distribuído pela *Accelrys*, uma empresa especializada em desenvolvimento softwares destinados a pesquisadores nas áreas de química, materiais, biociência para as indústrias farmacêutica, de biotecnologia, bens de consumo embalados, aeroespacial, energia e produtos químicos.

A escolha dos softwares é justificada pela diversidade de possibilidades de trabalho que podem ser desenvolvidos com seu uso, além da precisão ofertada em seu cálculos. De acordo com o apresentado pela própria empresa em sua página na internet: <http://accelrys.com/products/materials-studio/index.html>, podemos descrever o programa da seguinte forma:

Com a utilização da modelagem computacional em especial do *DMol<sup>3</sup>*, é possível ao pesquisador acelerar o processo de inovação, permitindo que cientistas de materiais e equipes de investigação possam desenvolver novos, melhores e com menor custo materiais mais eficazes mais rápido e mais eficientes do que com testes e experimentação;

O Software fornece uma gama completa de recursos de simulação de ferramentas quânticas, atomística, em mesoescala, estatística, análise e cristalização. Sua ampla gama de soluções permite que os pesquisadores possam avaliar os materiais em vários tamanhos de partículas e escalas de tempo, a fim de prever as propriedades com mais precisão e avaliar o desempenho no menor tempo possível.

O *DMol<sup>3</sup>* é um ambiente de modelagem e simulação completo concebido para permitir que os investigadores em ciência possam prever e entender as relações de estrutura atômica e molecular com suas propriedades e comportamento. Esta é a ferramenta mais adequada as necessidades de nossa pesquisa. O *DMol<sup>3</sup>* é utilizado para modelar a estrutura eletrônica e propriedades de moléculas orgânicas e inorgânicas, cristais moleculares, sólidos covalentes, sólidos metálicos, bem como superfícies infinitas através de DFT. Utilizamos também inicialmente o *Conformers* com o intuito de buscarmos a conformação de menor energia das moléculas pesquisadas; o *Conformers* fornece algoritmos de busca conformacional e ferramentas de análise para caracterizar conformação molecular e flexibilidade.

O *Dmol<sup>3</sup>* utiliza a Teoria do Funcional da Densidade para simular processos químicos e prever propriedades dos matérias com rapidez e precisão, pode prever os processos em fase gasosa, solução e ambientes sólidos; é amplamente aplicável para pesquisar problemas em Química, Farmacêutica, Ciência dos Materiais e Engenharia Química, bem como Física do Estado Sólido

Os pesquisadores podem usar o programa para investigar a natureza e a origem das propriedades químicas, eletrônicas e estruturais de um sistema sem a necessidade de realização de procedimento experimental.

O *DMol<sup>3</sup>* atinge sua velocidade e precisão usando funções numéricas em uma rede centrada no átomo como sua base. As funções de base atômica são obtidas a partir da resolução de equações da DFT para átomos individuais e são, portanto, bastante precisas. A alta qualidade dos conjuntos de base minimiza efeitos de superposição e permite uma descrição melhorada da polarizabilidade molecular.

A densidade de elétrons é expandida em termos de multipolares, densidades parciais atômicas centrada. Isto proporciona uma representação compacta mas altamente precisa da densidade eletrônica, e permite um bom crescimento de escala com o tamanho do sistema. Assim, a avaliação do potencial de Coulomb é calculada linearmente com o tamanho do sistema. Os elementos da matriz hamiltoniana são calculados usando um algoritmo de integração numérica sofisticada que também utiliza escala linear. Os algoritmos do *DMol<sup>3</sup>* permitem a paralelização muito eficiente do processo de integração numérica, pode ser executados cálculos tanto “All Electron” como pseudo-potenciais, ou ainda, núcleo-potenciais mais convenientes podem ser utilizados.

Geometria do estado de transição e otimizações são realizadas utilizando coordenadas internas deslocalizadas, tanto para moléculas, quanto para os cálculos periódicos. Isso inclui a capacidade de impor restrições de geometria cartesiana ao executar a otimização em coordenadas internas. Um esquema de pesquisa do estado de transição tem sido implementado com base em uma combinação de métodos LST/QST tradicionais. Este método permite a localização rápida de estados de transição.

## **Drug Bank**

Os arquivos de entrada utilizados no *DMol<sup>3</sup>* (arquivos extensão .mol) para efetuarmos os cálculos com as moléculas foram extraídos do *Drug Bank* (<http://www.drugbank.ca>), trata-se de um recurso em bioinformática, uma base de

dados que contém informações detalhadas (seja ela química, farmacêutica ou farmacológica) de diversas drogas utilizadas mundialmente. Este banco de dados possui 7.759 drogas catalogadas. Cada entrada de dados no *Drug Bank* contém mais de 200 campos de dados a serem editados, com metade da informação dedicada a dados de drogas/química e a outra metade dedicada a droga alvo ou dados de proteína. Tomando por base este banco, foi elaborada a Tabela 1:

*Tabela 1 - Informações Básicas das Moléculas.*

<b>Droga</b>	<b>Número de Acesso</b>	<b>Fórmula</b>	<b>Massa</b>	<b>Meia vida</b>
Tacrina	<b>DB00382</b> (APRD00690)	$C_{13}H_{14}N_2$	198,26 g mol <sup>-1</sup>	2 – 4 Horas
Rivastigmina	<b>DB00989</b> (APRD00321)	$C_{14}H_{22}N_2O_2$	250,33 g mol <sup>-1</sup>	1,5 Horas
Galantamina	<b>DB00674</b> (APRD00206)	$C_{17}H_{21}NO_3$	287,35 g mol <sup>-1</sup>	7 Horas
Fisostigmina	<b>DB00981</b> (APRD00406)	$C_{15}H_{21}N_3O_2$	275,34 g mol <sup>-1</sup>	0,5 Horas
Donepezil	<b>DB00843</b> (APRD00039)	$C_{24}H_{29}NO_3$	379,49 g mol <sup>-1</sup>	70 Horas

## Capítulo 2 – Propriedades Ótica, Vibracionais e Eletrônicas de Inibidores de Acetilcolinesterase.

### Otimização da Geometria

Quando uma estrutura molecular ou cristal é construído, ele normalmente precisa ser “refinado” para trazê-lo para uma geometria estável. Este processo de refinamento é denominado como otimização da geometria, e é um processo no qual as coordenadas dos átomos são ajustadas com o intuito de trazer a energia da estrutura a um ponto estacionário, isto é, um em que as forças sobre os átomos são minimizadas. A intenção em realizar esta otimização é a busca por uma minimização de energia e a geometria correspondente a esta estrutura deve ter uma estreita semelhança com uma estrutura física real.

A otimização da geometria das moléculas em estudo foi realizada através do programa DMol<sup>3</sup>, empregando tanto a aproximação do gradiente generalizado (GGA) como a da aproximação de densidade local (LDA), levando em conta todos os elétrons das moléculas.

Ao trabalharmos com DMol<sup>3</sup> podemos determinar alguns parâmetros para a realização da otimização da geometria. Os parâmetros de otimização definem os limiares de convergência da otimização de geometria para o cálculo de energia, força máxima, e deslocamento máximo entre os ciclos de otimização. O processo irá parar quando a convergência de energia for satisfeita em correspondência aos parâmetros alocados. Três conjuntos de parâmetros estão disponíveis para a realização da otimização pelo DMol<sup>3</sup>: *Coarse*, *Medium* e *Fine*, apresentados na tabela a seguir.

Valor	Coarse	Medium	Fine
Energia (Hartree)	$1 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$
Força Máxima (Hartree/Å)	0,02	0,004	0,002
Deslocamento máximo (Å)	0,05	0,005	0,005

No entanto, ainda é possível gerar uma configuração personalizada para os parâmetros de otimização da geometria. O usuário pode inserir valores preferencias



dentre os mencionados anteriormente. Em nossos cálculos utilizamos o conjunto de parâmetros *Fine*, com um número máximo de iterações em 1000.

Porém, mesmo antes de tratarmos as moléculas pelas aproximações indicadas anteriormente, utilizamos o Conformers para calcularmos os confôrmeros das moléculas em estudo, para que passássemos a trabalhar com a geometria molecular de menor energia. Para cada molécula obtivemos o confôrmero de menor energia em: Tacrina (-607,369095 Ha), Donepezil (-1202,085598 Ha), Rivastigmina (-799,160549 Ha), Galantamina (-932,503772 Há) e Fisostigmina (-891,749732 Ha).

A geometria obtida após realizado os cálculos foi escolhida para a realização dos demais cálculos das propriedades nas aproximações GGA/PBE e LDA/PWC. Os rótulos utilizados para identificar cada átomo da geometria otimizada das moléculas estão apresentados nas Figuras 09, 10, 11, 12 e 13.

Figura 11 - Molécula de Tacrina ( $C_{13}H_{14}N_2$ ) na geometria de menor energia .

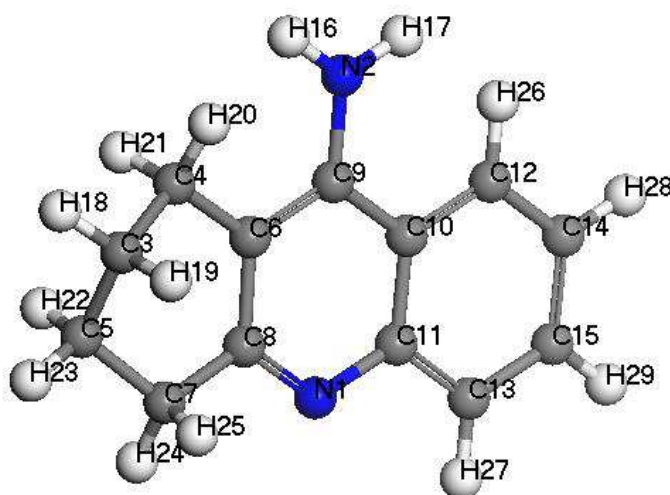


Figura 12 - Molécula de Donepezil ( $C_{24}H_{29}NO_3$ ) na geometria de menor energia.

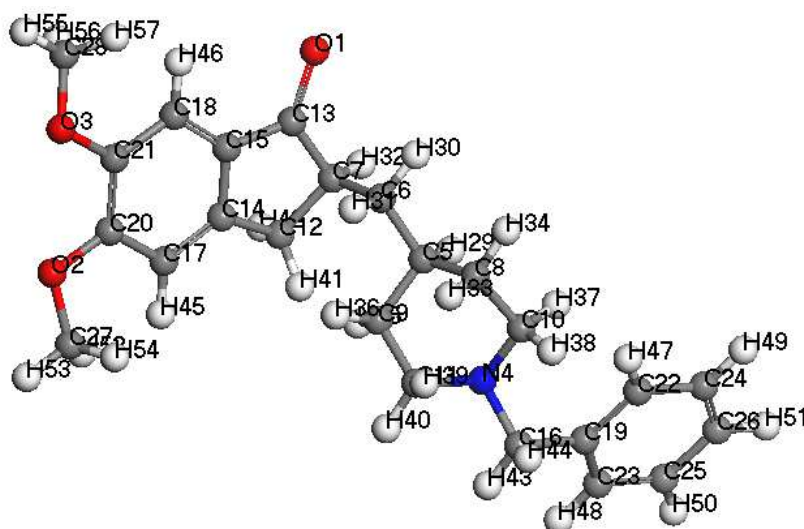


Figura 13 - Molécula de Rivastigmina ( $C_{14}H_{22}N_2O_2$ ) na geometria de menor energia.

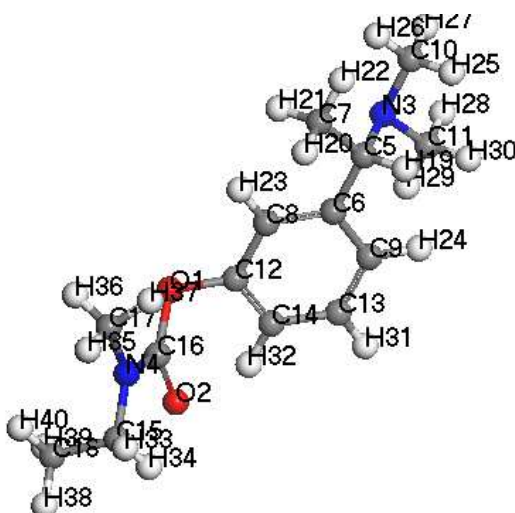


Figura 14 - Molécula de Galantamina ( $C_{17}H_{21}NO_3$ ) na geometria de menor energia.

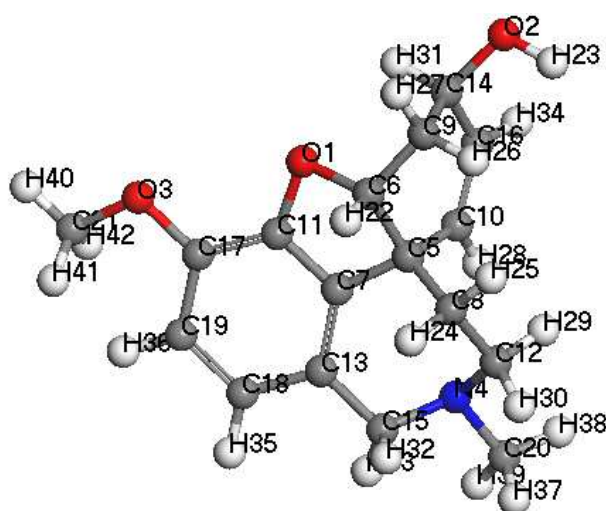
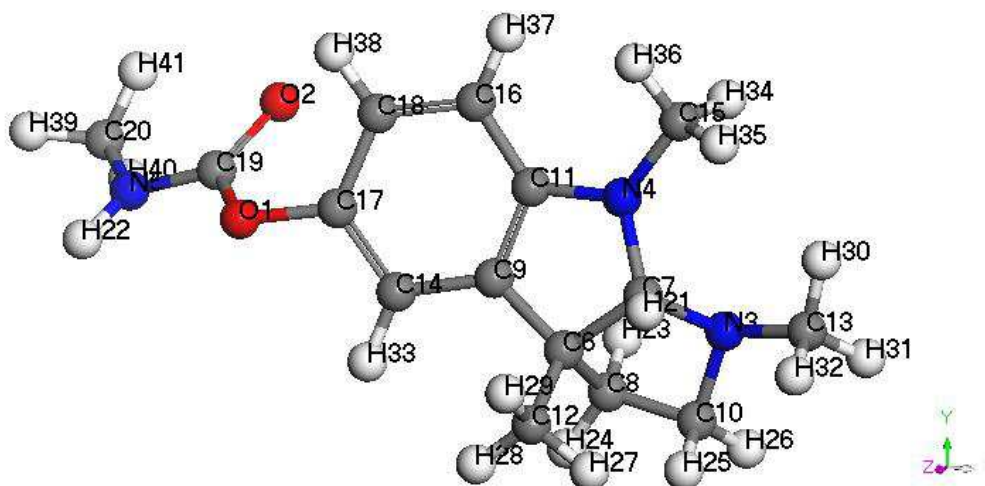


Figura 15 - Molécula de Fisostigmina ( $C_{15}H_{21}N_3O_2$ ) na geometria de menor energia.



## Orbitais Moleculares e Densidade de Estados

Os cálculos dos orbitais HOMO (*highest occupied molecular orbital*) e LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) foram realizados nas aproximações LDA/PWC e GGA/PBE e estão expostos nas Figura 14 a Figura 23. Ao analisarmos as regiões de fronteira podemos perceber o estreito espaço existente entre alguns orbitais moleculares. Assim, não temos uma descrição realística destes orbitais de fronteira tomando em consideração os orbitais HOMO e LUMO. Desse modo, a densidade de estados (*density of states – DOS*) fundamentada na interpolação linear do conjunto de pontos *Monkhorst-Pack* foi calculada; também podemos calcular a contribuição de cada banda de energia para um dado orbital atômico utilizando a densidade parcial de estados (PDOS), onde a base para os cálculos está na análise populacional de Mulliken. Os gráficos de densidade de estados estão apresentados nas Figura 24 a Figura 43, os diagramas de PDOS mostram a composição dos orbitais e sua contribuição para os orbitais moleculares. O gap (diferença de energia) de energia HOMO-LUMO pode influenciar e interferir na química molecular, essa diferença de energia é um índice de estabilidade química da molécula, uma grande diferença entre as energias dos orbitais representa uma alta estabilidade, bem como pode ser usada para tomarmos uma aproximação da energia necessária à primeira excitação molecular. O orbital HOMO, doador de elétrons, representa a capacidade de fornecer elétrons, enquanto que o orbital LUMO a capacidade de receber elétrons.

As energias *HOMO*, *LUMO*, e  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  calculadas para a Tacrina foram -4,975 eV, -1,818 eV e -3,157 eV respectivamente, obtidas através da aproximação GGA/PBE, e pela aproximação LDA/PWC obtivemos para as energias *HOMO*, *LUMO*, e  $\Delta_{HOMO-LUMO}$ , -5,056 eV, -1,901 eV e -3,155 eV respectivamente.

Figura 16 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) da Tacrina, calculados através da aproximação GGA/PBE

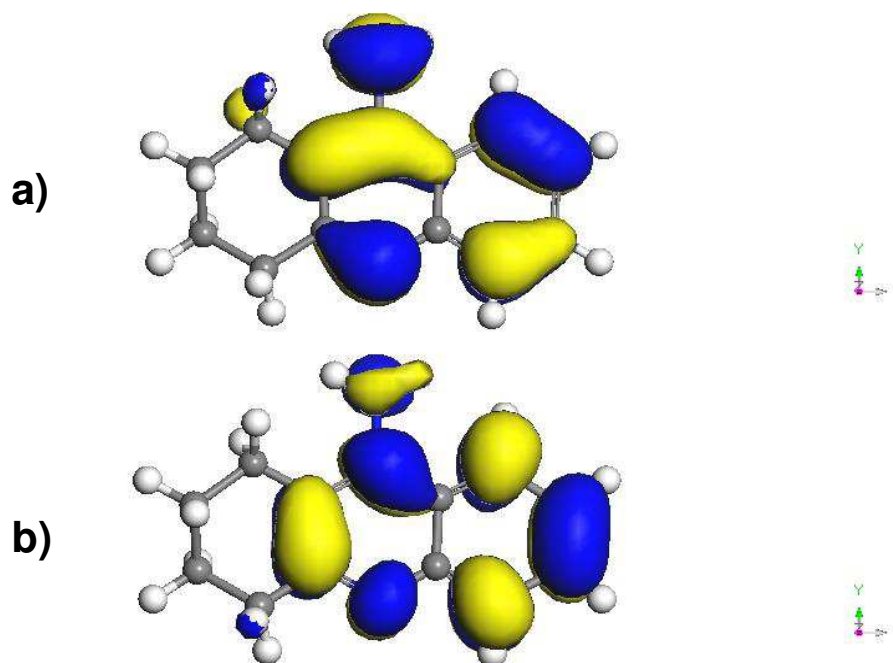
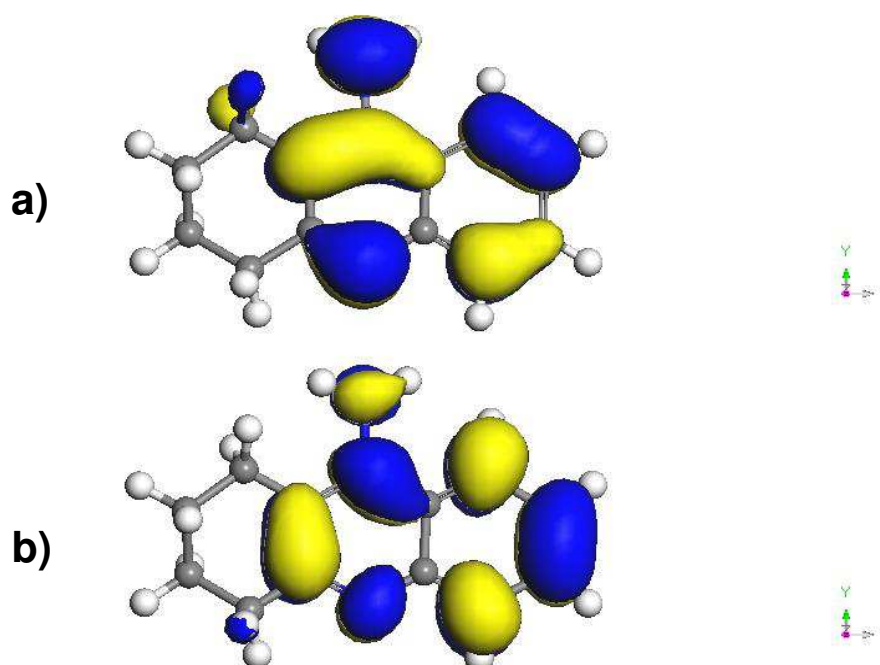


Figura 17 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) da Tacrina, calculados através da aproximação LDA/PWC



Calculamos para o Donepezil a energia do orbital *HOMO* e obtivemos -4,767 eV pela aproximação GGA/PBE e -4,920 eV pela aproximação LDA/PWC; calculamos a energia do orbital *LUMO* e obtivemos -2,028 eV pela aproximação GGA/PBE e -2,202 eV pela aproximação LDA/PWC; assim, temos para  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  -2,739 eV pela aproximação GGA/PBE e -2,718 eV pela aproximação LDA/PWC.

Figura 18 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) do Donepezil, calculados através da aproximação GGA/PBE

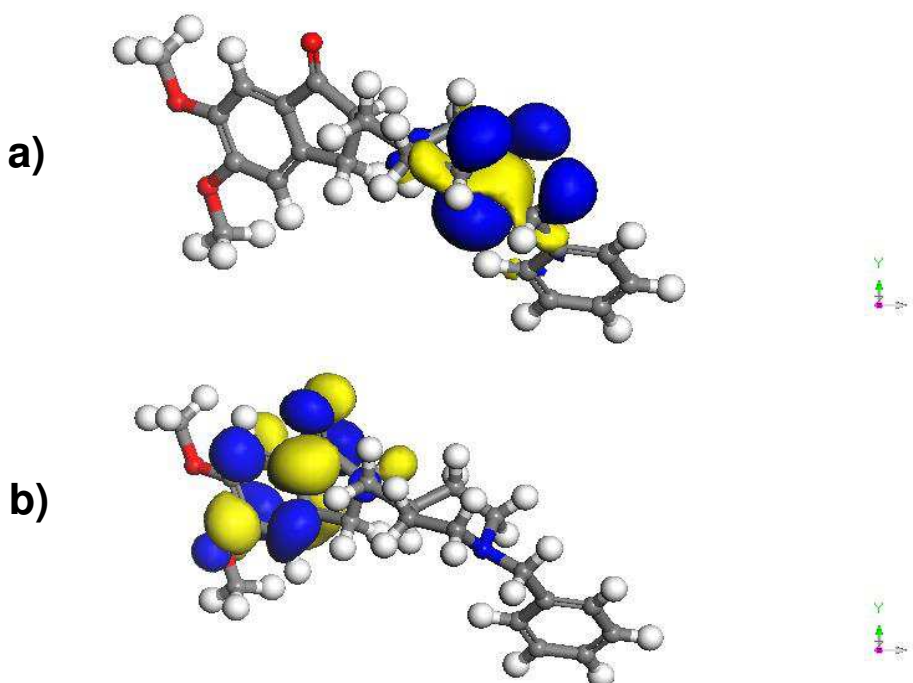
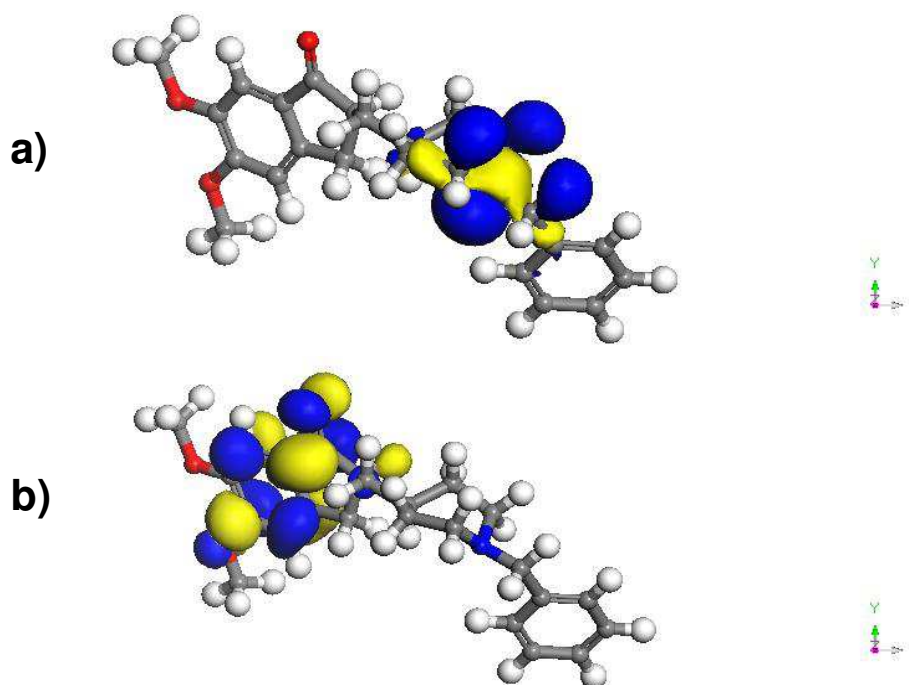


Figura 19 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) do Donepezil, calculados através da aproximação LDA/PWC



Realizamos os cálculos das energias dos orbitais *HOMO* e *LUMO* bem como do gap  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  para Rivastigmina obtendo respectivamente -4,858 eV, -0,923 eV e -3,935 eV através da aproximação GGA/PBE e -5,012 eV, -1,087 eV e -3,925 eV pela aproximação LDA/PWC.

Figura 20 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) da Rivastigmina, calculados através da aproximação GGA/PBE

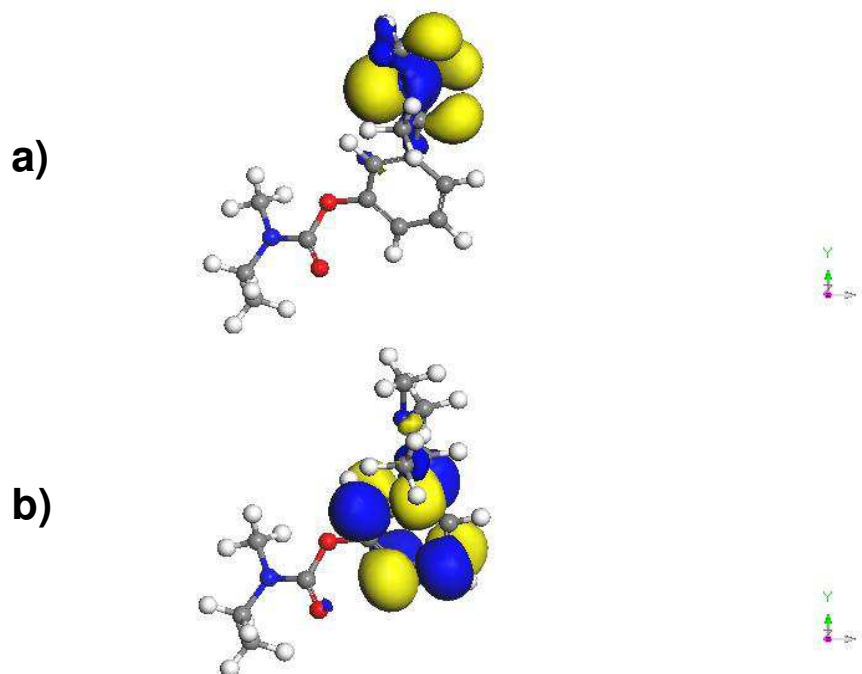
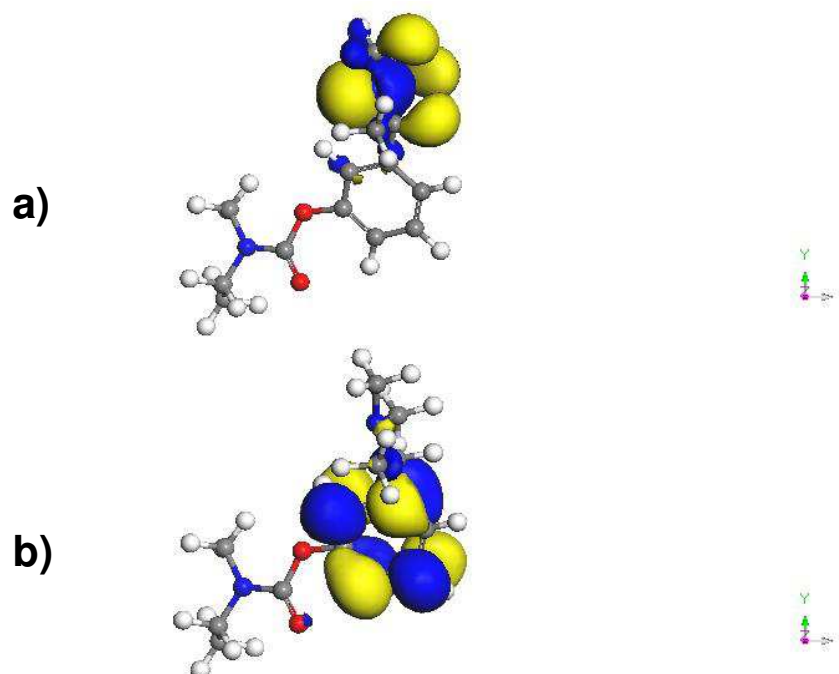


Figura 21 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) da Rivastigmina, calculados através da aproximação LDA/PWC





Efetuamos os cálculos para o obtermos as energias dos orbitais *HOMO* e *LUMO* e do gap  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  para a Galantamina e chegamos aos seguintes valores: -4,836 eV (*HOMO*), -1,058 eV (*LUMO*) e -3,778 eV ( $\Delta_{HOMO-LUMO}$ ) obtidos pela aproximação GGA/PBE e -5,041 eV (*HOMO*), -1,250 eV (*LUMO*) e -3,791 eV ( $\Delta_{HOMO-LUMO}$ ) obtidos pela aproximação LDA/PWC.

Figura 22 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) da Galantamina, calculados através da aproximação GGA/PBE

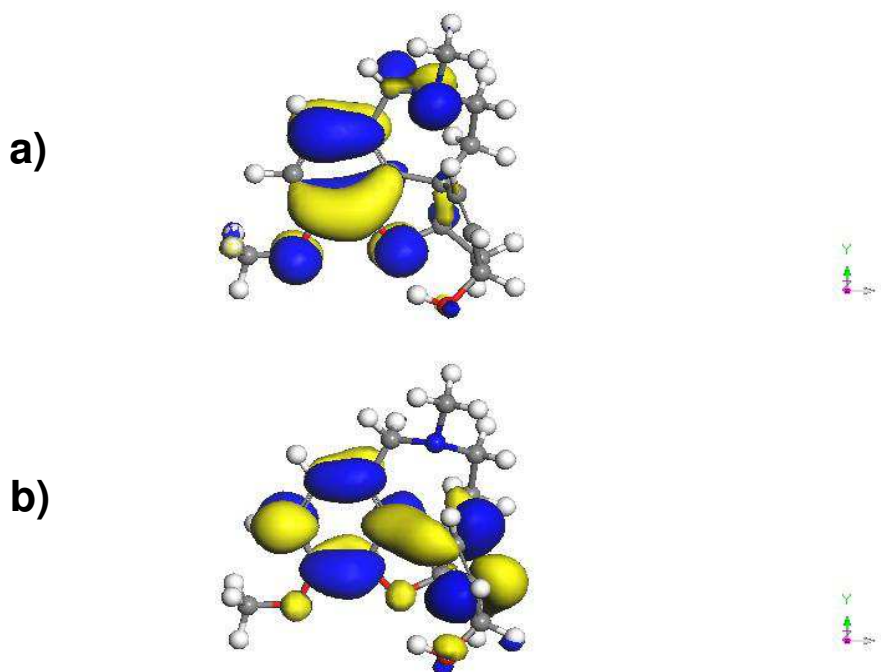
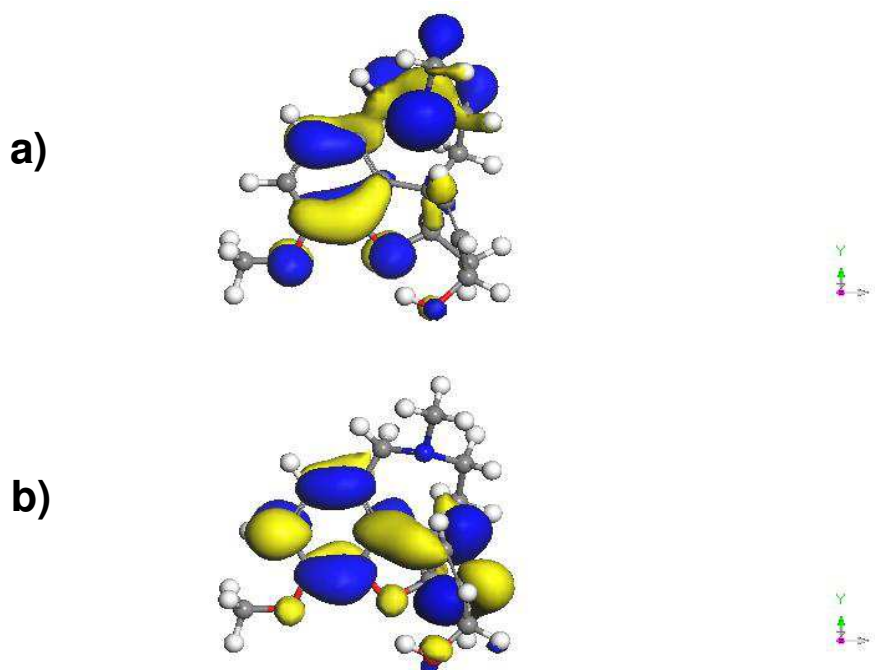


Figura 23 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) da Galantamina, calculados através da aproximação LDA/PWC



Os valores calculados para dos orbitais *HOMO* e *LUMO* e do gap  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  para a Fisostigmina foram, respectivamente, -4,253 eV, -0,770 eV e -3,483 eV obtidos utilizando a aproximação GGA/PBE e -4,381 eV, -0,922 eV e -3,459 eV pela aproximação LDA/PWC.

Figura 24 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) da Fisostigmina, calculados através da aproximação GGA/PBE

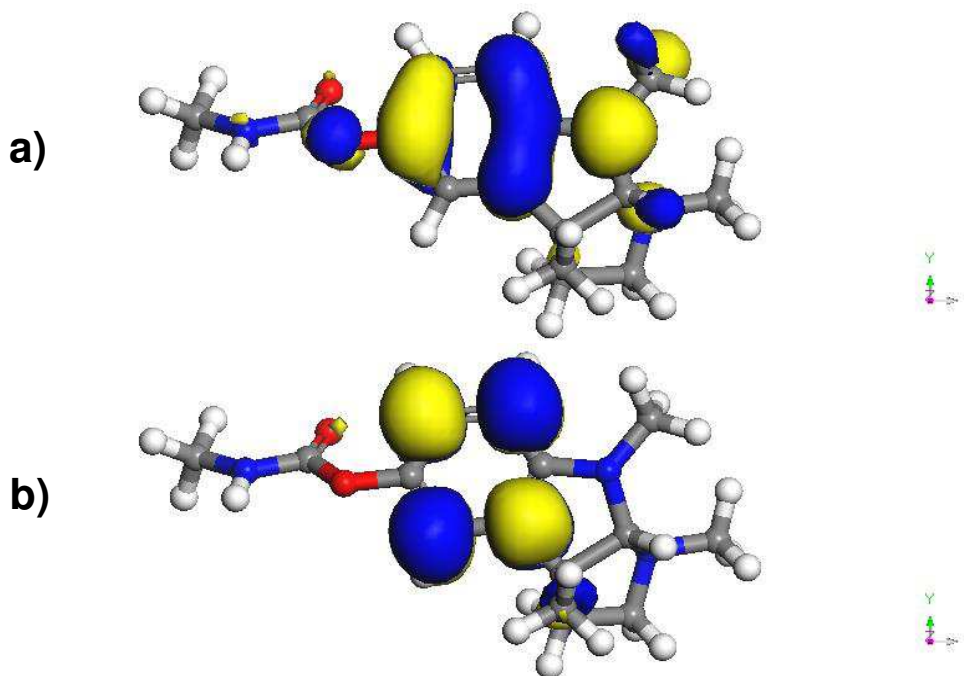
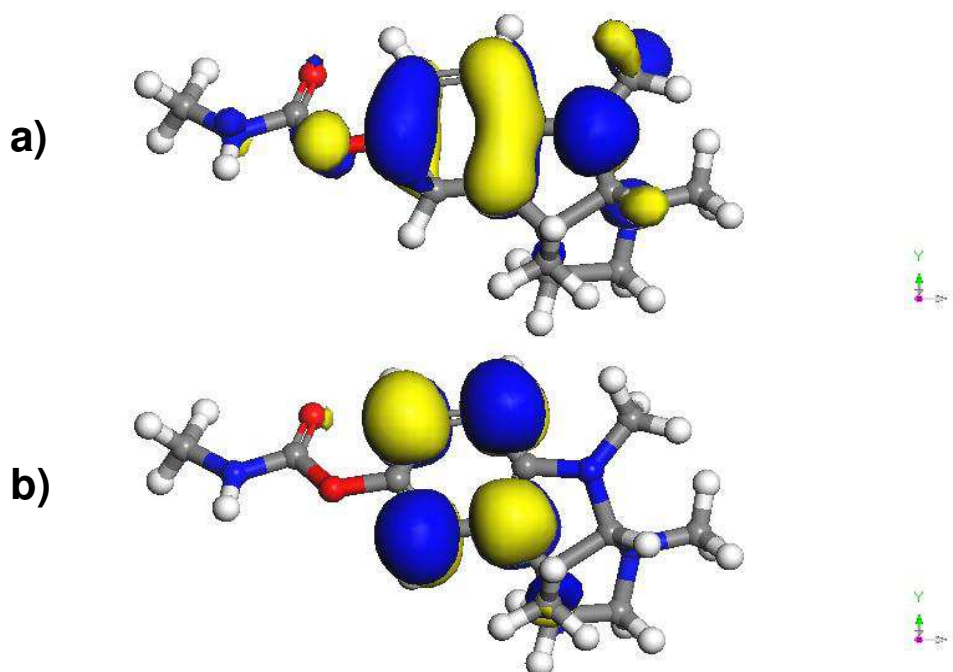


Figura 25 - Orbitais Moleculares *HOMO* (a) e *LUMO* (b) da Fisostigmina, calculados através da aproximação LDA/PWC





É possível explicar uma eventual transferência de carga na molécula através do gap de energia entre os orbitais HOMO-LUMO, fenômeno este que pode influenciar na atividade biológica da molécula. A diminuição da banda HOMO-LUMO é uma consequência da alta estabilidade LUMO, devido a habilidade de aceitar elétrons deste grupo. A variação  $\Delta_{HOMO-LUMO}$ , em valores absolutos para a aproximação GGA/PBE é 3,157 eV para a Tacrina, 2,739 eV para o Donepezil, 3,935 para a Rivastigmina e 3,483 para a Fisostigmina e são respectivamente, 0,002, 0,021, 0,010 e 0,024 eV maiores que os valores obtidos na aproximação LDA/PWC. Para a Galantamina, o valor absoluto para  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  pela aproximação GGA/PBE é 3,778 eV, valor 0,013 eV menor que pela aproximação LDA/PWC. A Tabela 2 apresenta um resumo dos valores obtidos para as energias dos orbitais HOMO, LUMO e  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  pelas aproximações GGA/PBE e LDA/PWC.

Tabela 2 - Energias dos orbitais HOMO, LUMO e  $\Delta_{(HOMO-LUMO)}$  pelas aproximações GGA/PBE e LDA/PWC para as moléculas em estudo.

Moléculas	Aproximação/Funcional					
	GGA/PBE			LDA/PWC		
	HOMO	LUMO	$\Delta_{HOMO-LUMO}$	HOMO	LUMO	$\Delta_{HOMO-LUMO}$
<b>Tacrina</b>	-4,975 eV	-1,818 eV	-3,157 eV	-5,056 eV	-1,901 eV	-3,155 eV
<b>Donepezil</b>	-4,767 eV	-2,028 eV	-2,739 eV	-4,920 eV	-2,202 eV	-2,718 eV
<b>Rivastigmina</b>	-4,858 eV	-0,923 eV	-3,935 eV	-5,012 eV	-1,087 eV	-3,925 eV
<b>Galantamina</b>	-4,836 eV	-1,058 eV	-3,778 eV	-5,041 eV	-1,250 eV	-3,791 eV
<b>Fisostigmina</b>	-4,253 eV	-0,770 eV	-3,483 eV	-4,381 eV	-0,922 eV	-3,459 eV

Temos em nossos estudos a possibilidade de utilizar uma propriedade útil para análise da estrutura eletrônica, a PDOS. A PDOS é fornece as contribuições de acordo com o momento angular de cada estado, muitas vezes, é útil saber se os picos principais no DOS são devidos aos orbitais tipo s, p, d ou f. A PDOS permite uma identificação qualitativa quanto a natureza de hibridização de orbitais do sistema, correspondendo as principais características de espectros óticos. A contribuição mais relevantes dos átomos de C e N para a Tacrina, e C, N e O para o Donepezil, Rivastigmina, Galantamina e Fisostigmina para o DOS no nível de Fermi é dada pelo orbital 2p. A linha tracejada vertical, presente nos gráficos representativos da PDOS, representa o nível de Fermi calculado na aproximação GGA/PBE para as cinco

moléculas, sendo -4,974 eV para a Tacrina, -4,766 eV para o Donepezil, -4,857 eV para a Rivastigmina, -4,836 eV para a Galantamina e -4,252 eV para a Fisostigmina. E na aproximação LDA/PWC temos -5,055 eV para a Tacrina, -4,920 eV para o Donepezil, -5,011 eV para a Rivastigmina, -5,041 eV para a Galantamina e -4,380 eV para a Fisostigmina. Ao visualizarmos os gráficos referentes a aproximação (Zoom) da região de interesse, que varia de -30 eV a 10 eV, podemos perceber duas regiões distintas, separadas por um espaço vazio, este espaço representa o gap entre as energias HOMO e LUMO, ou seja, esta é uma região na qual não é possível a presença de orbitais. Ao ser excitado o elétron transita da primeira região que apresenta uma maior densidade de estados e representa o orbital HOMO, para a segunda região que apresenta uma menor densidade de estados e representa o orbital LUMO.

Figura 26 - DOS Parcial da Tacrina calculada pela aproximação GGA/PBE.

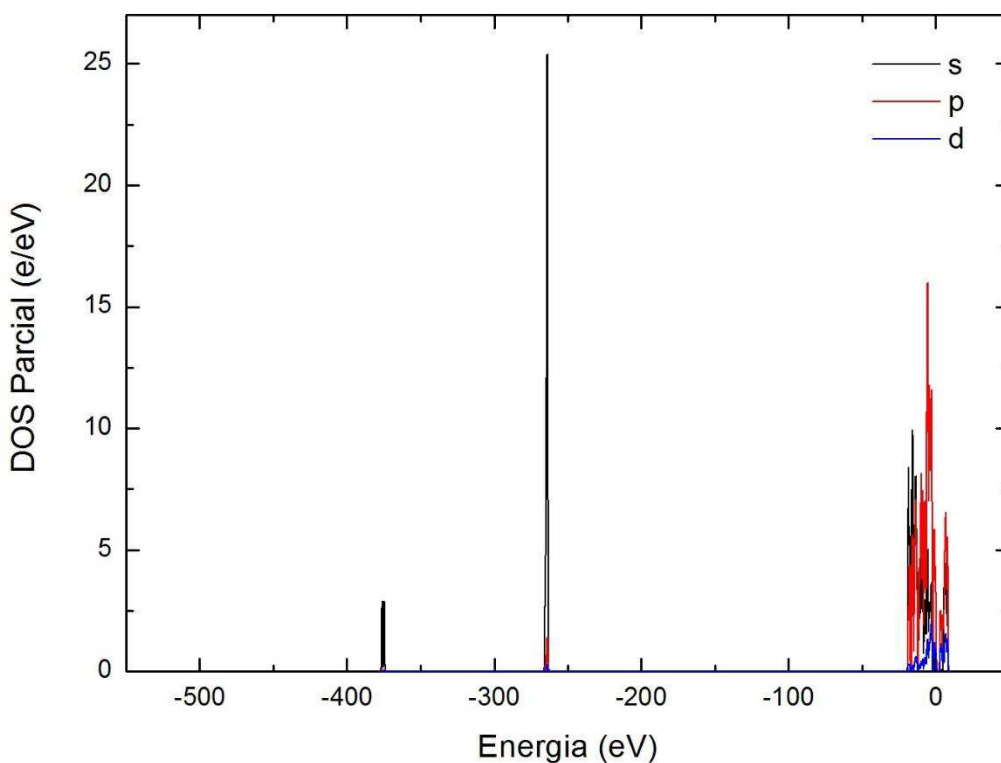


Figura 27 - DOS Parcial (Zoom) da Tacrina, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

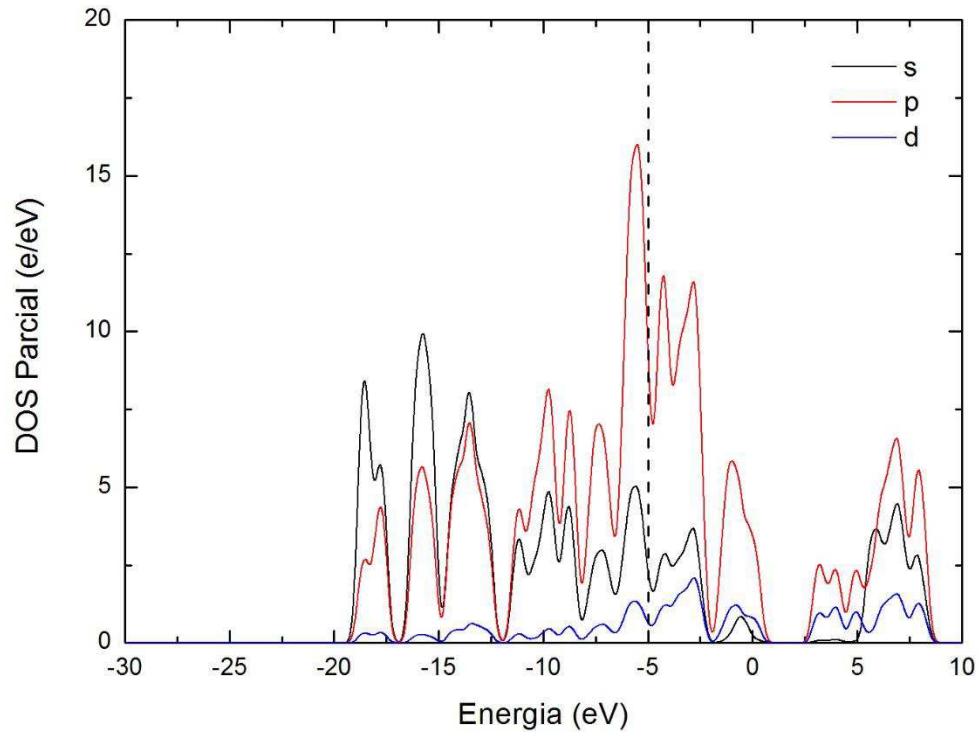


Figura 28 - DOS Parcial da Tacrina calculada pela aproximação LDA/PWC.

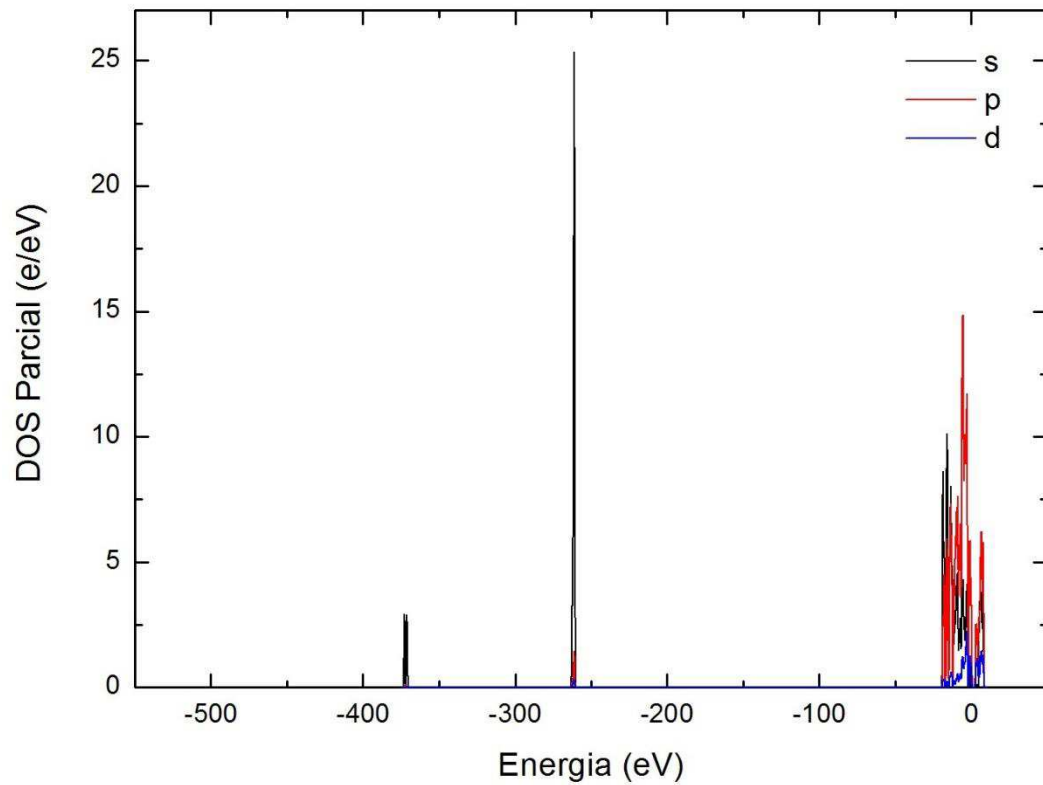


Figura 29 - DOS Parcial (Zoom) da Tacrina, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

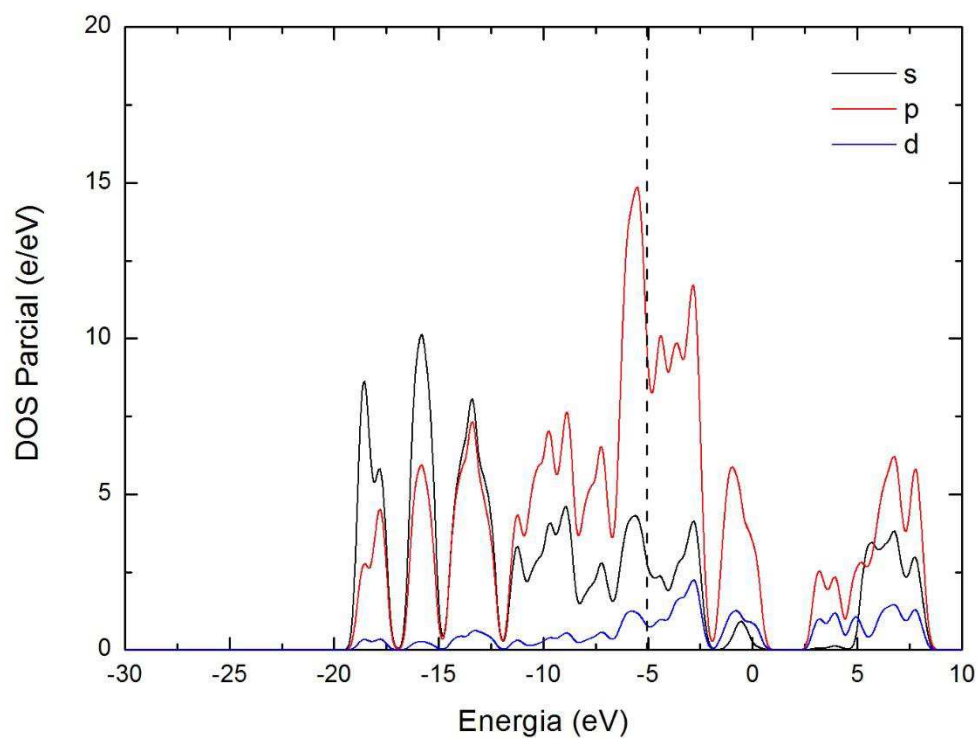


Figura 30 - DOS Parcial do Donepezil calculada pela aproximação GGA/PBE.

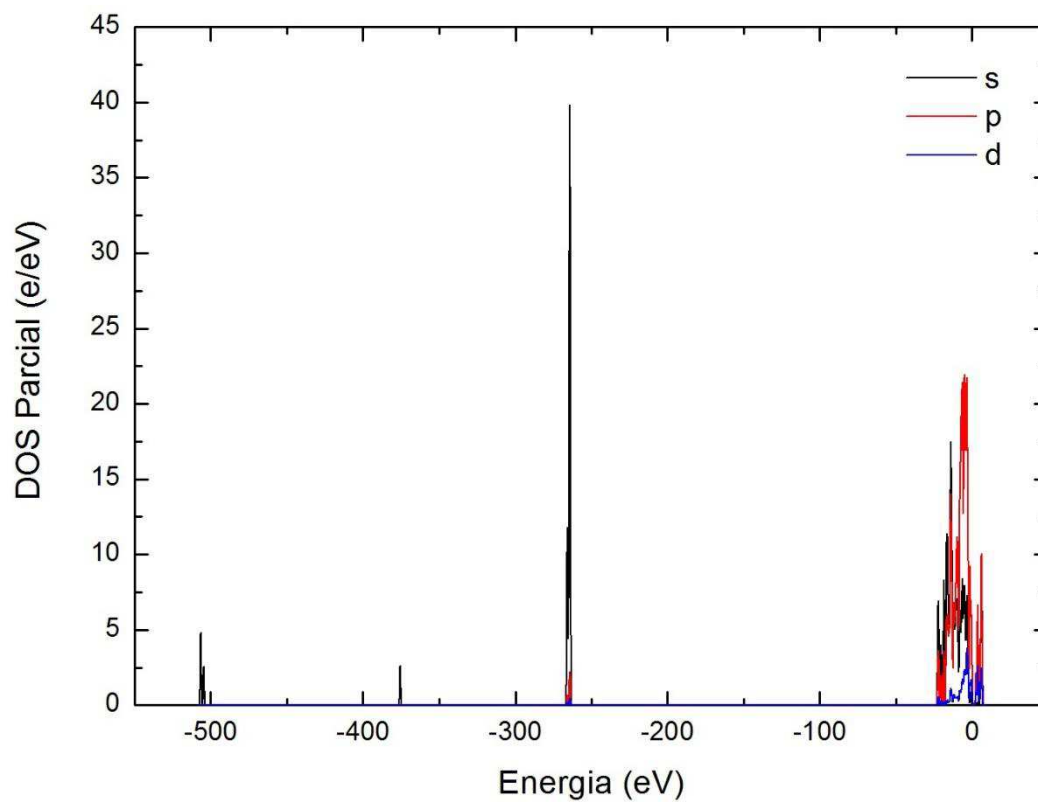


Figura 31 - DOS Parcial (Zoom) do Donepezil, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

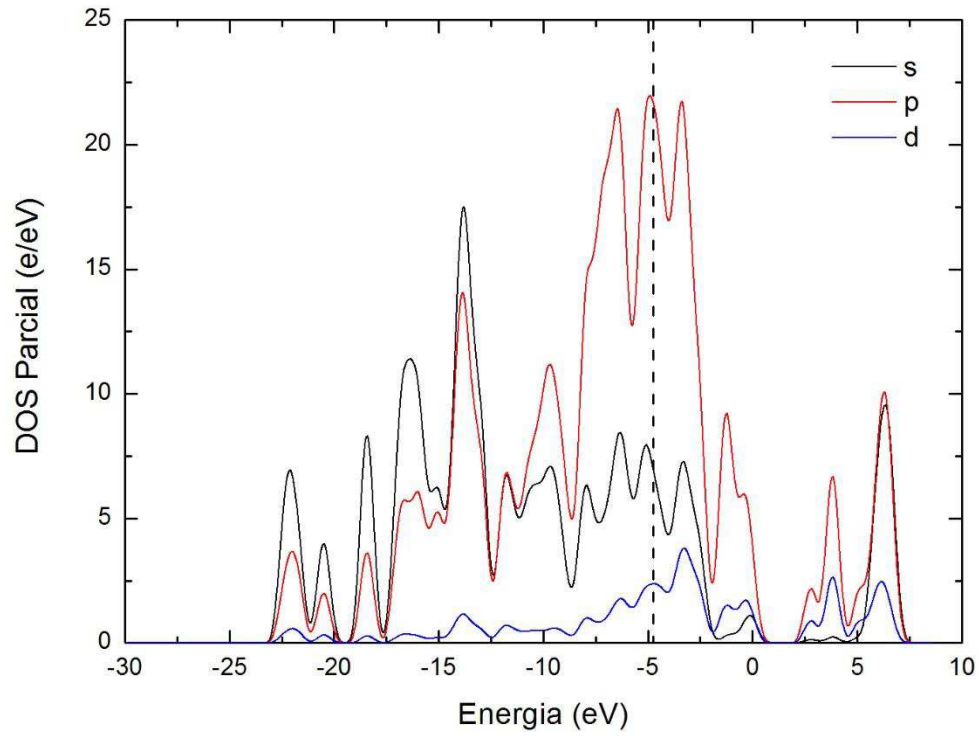


Figura 32 - DOS Parcial do Donepezil calculada pela aproximação LDA/PWC.

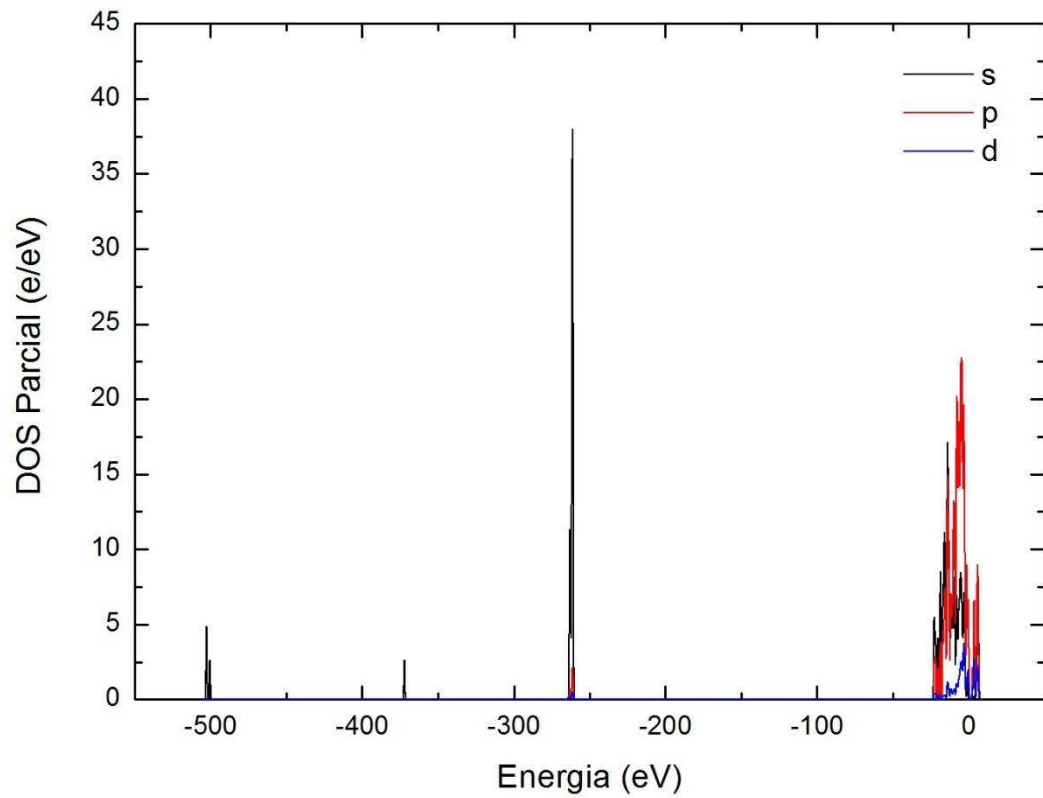


Figura 33 - DOS Parcial (Zoom) do Donepezil, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

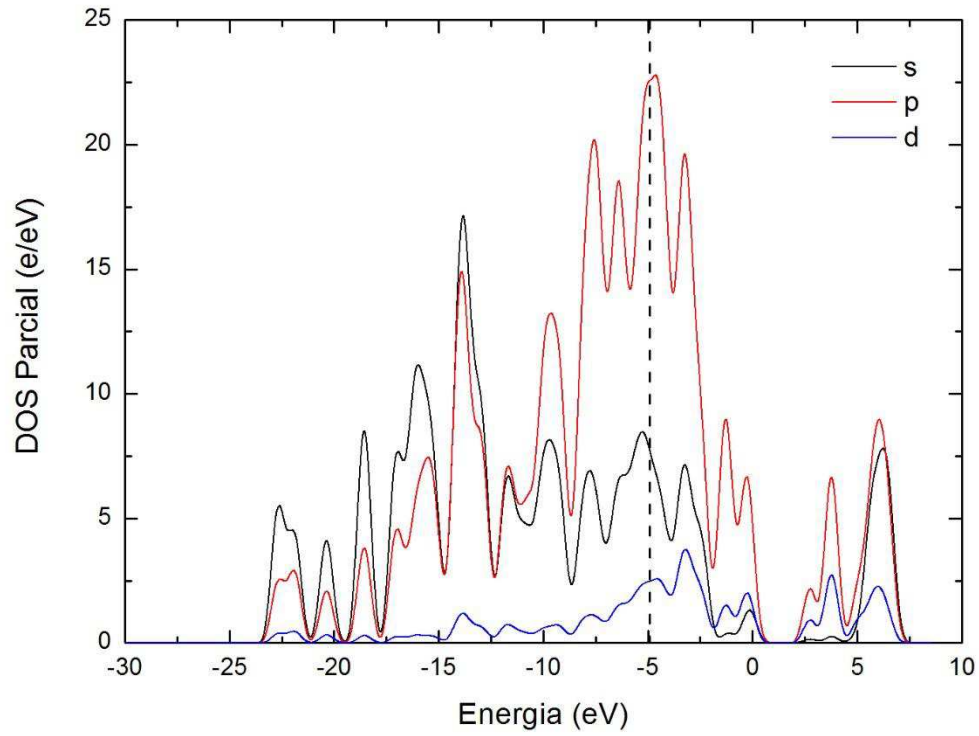


Figura 34 - DOS Parcial da Rivastigmina calculada pela aproximação GGA/PBE.

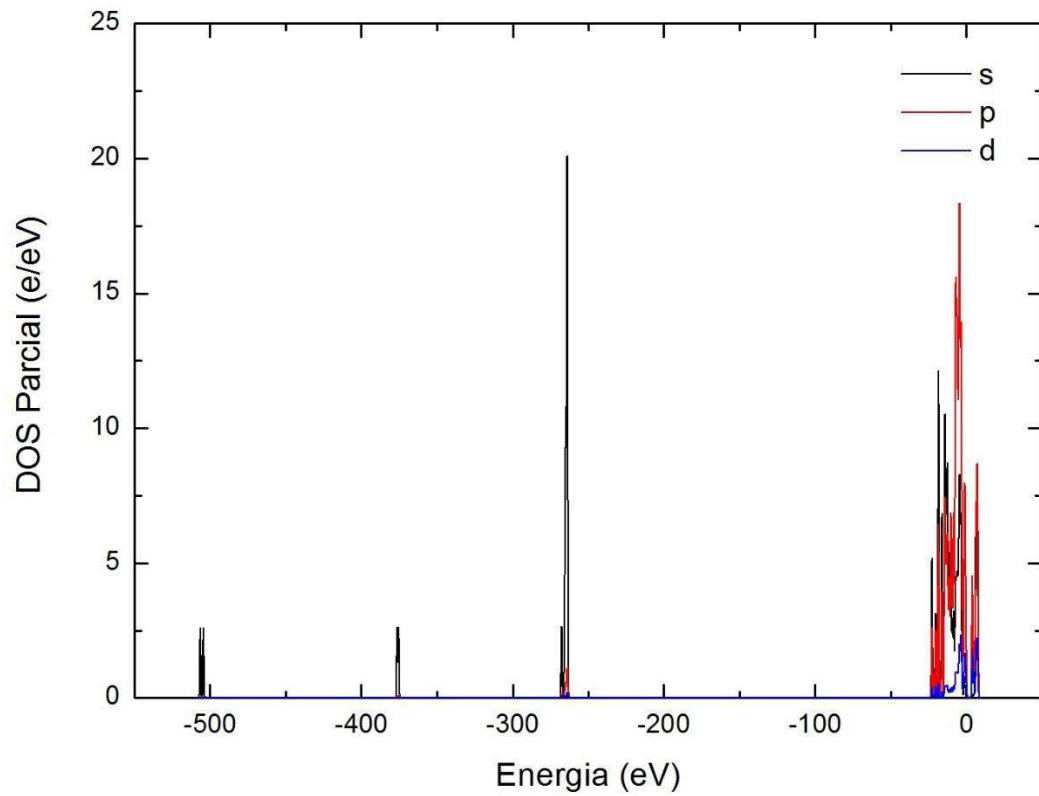


Figura 35 - DOS Parcial (Zoom) da Rivastigmina, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

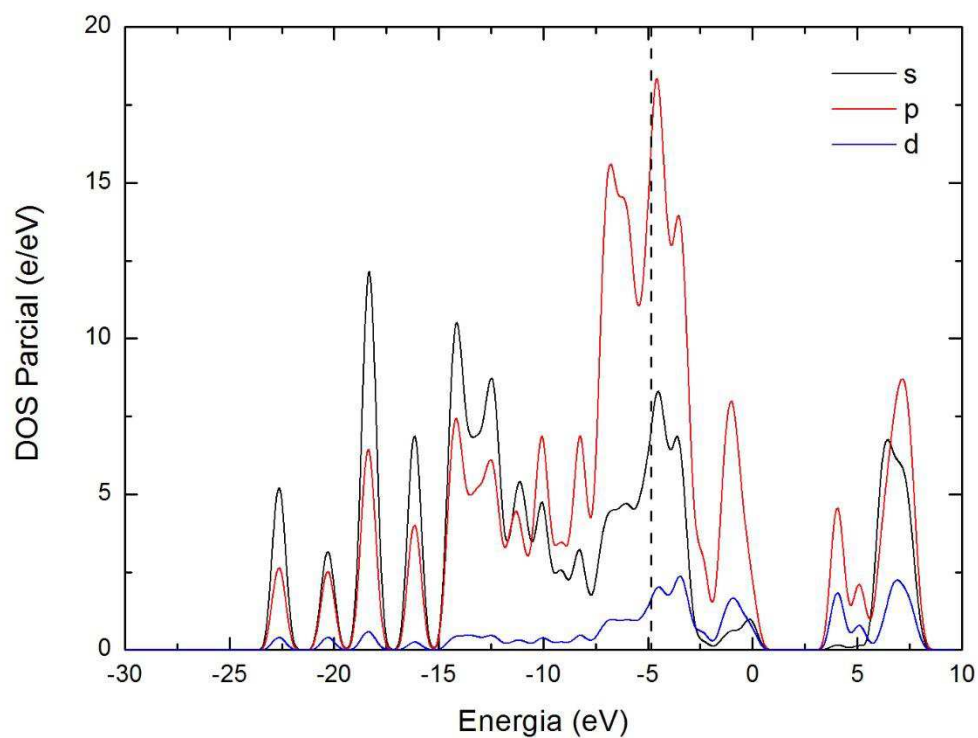


Figura 36 - DOS Parcial da Rivastigmina calculada pela aproximação LDA/PWC.

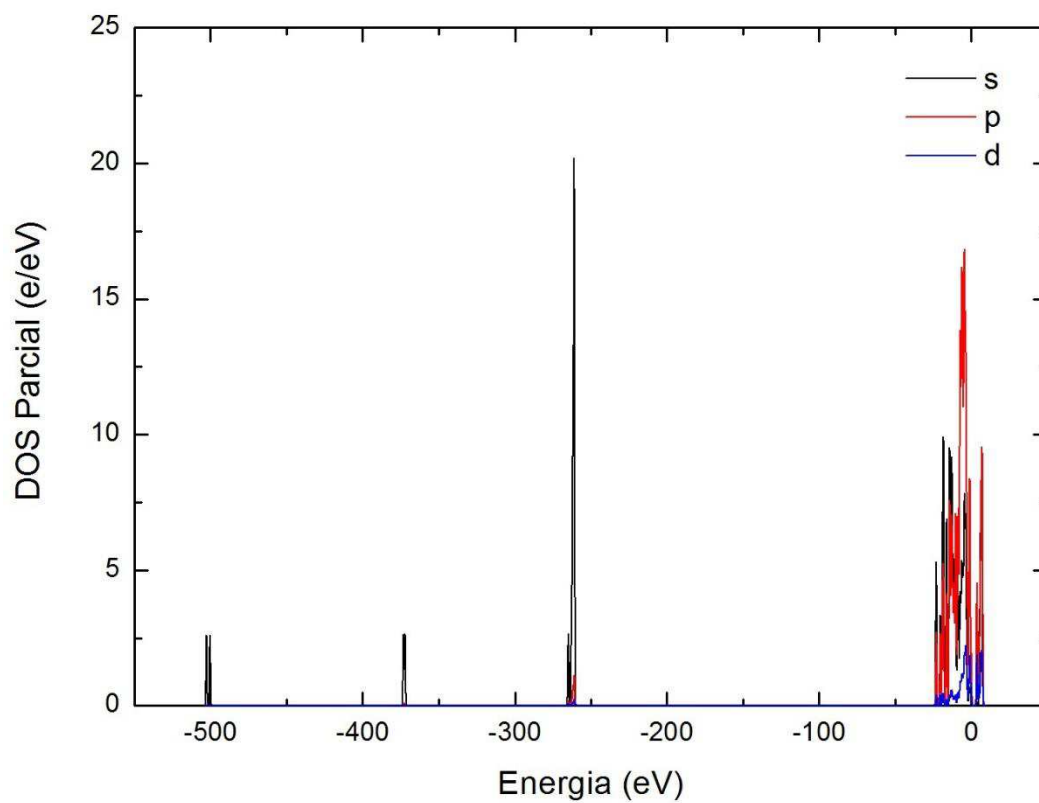


Figura 37 - DOS Parcial (Zoom) da Rivastigmina, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

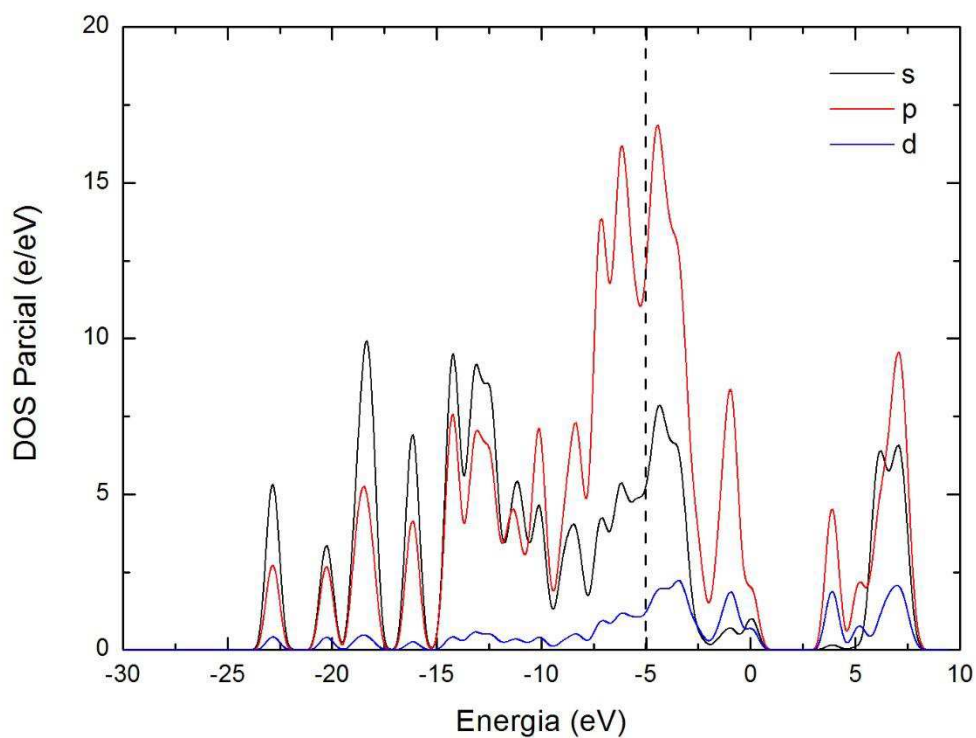


Figura 38 - DOS Parcial da Galantamina calculada pela aproximação GGA/PBE.

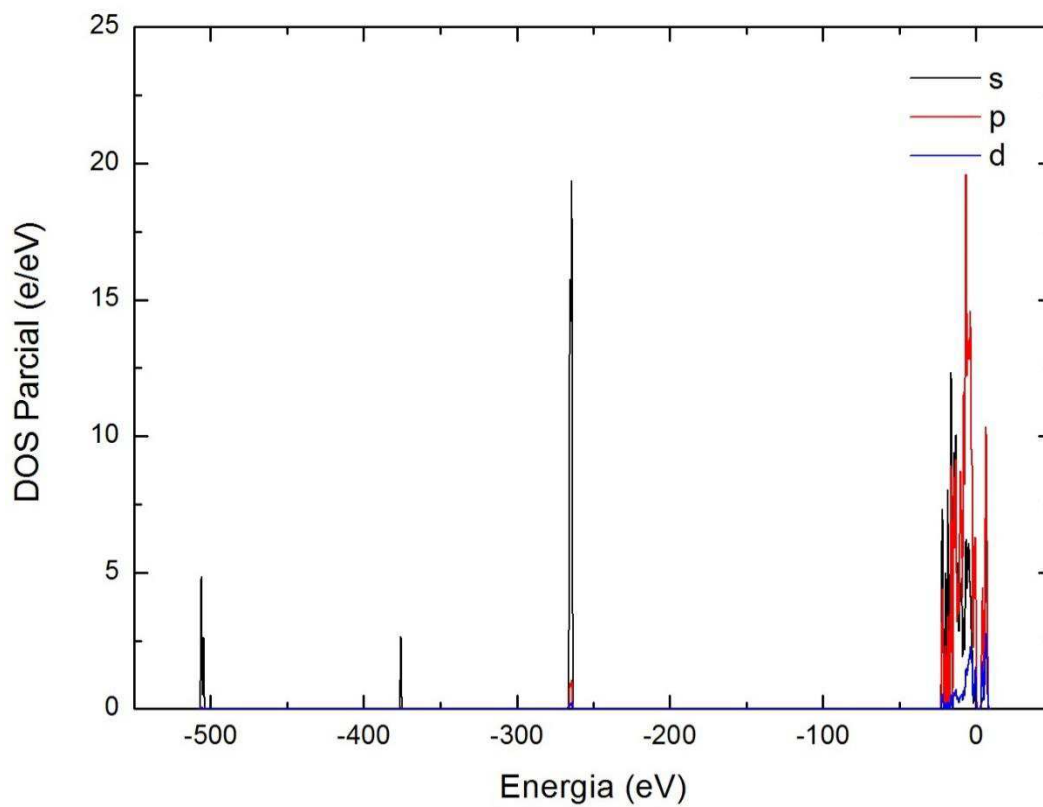




Figura 39 - DOS Parcial (Zoom) da Galantamina, calculada pela aproximação GGA/PBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

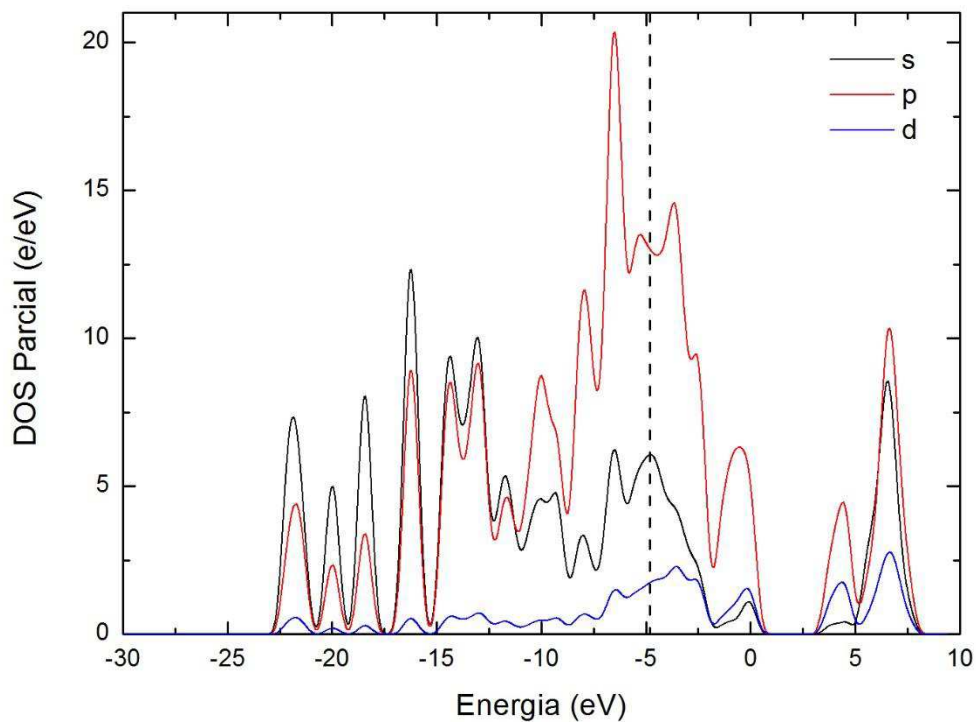


Figura 40 - DOS Parcial da Galantamina calculada pela aproximação LDA/PWC.

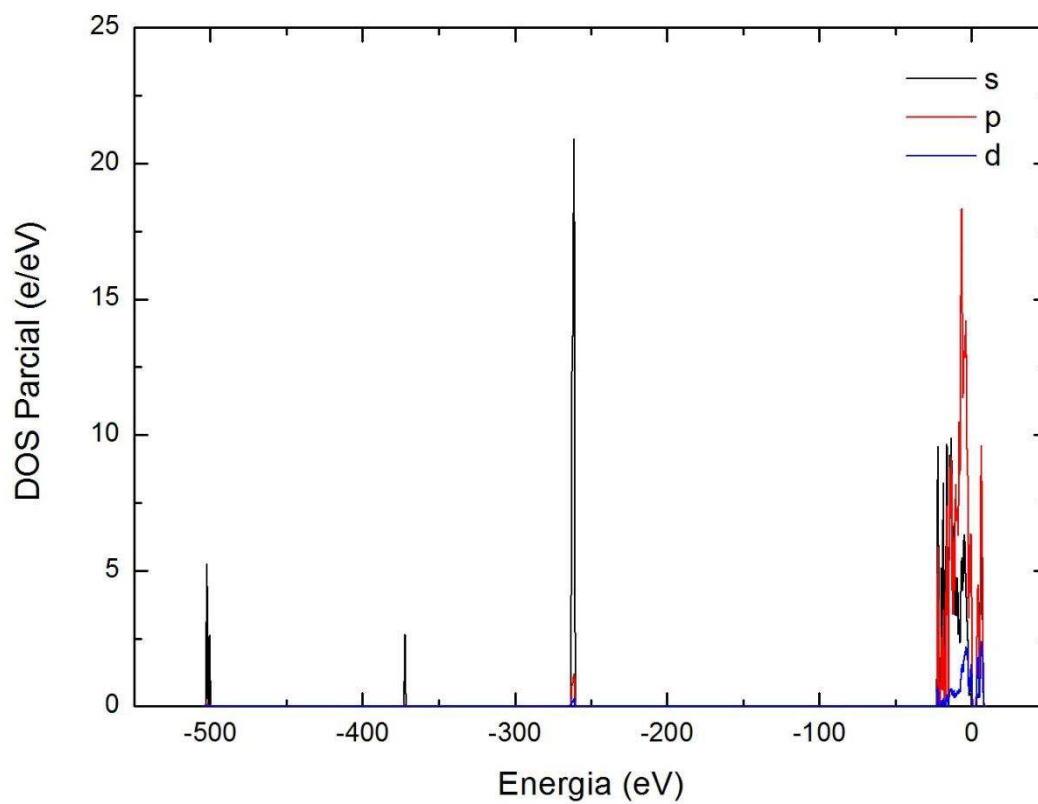


Figura 41 - DOS Parcial (Zoom) da Galantamina, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

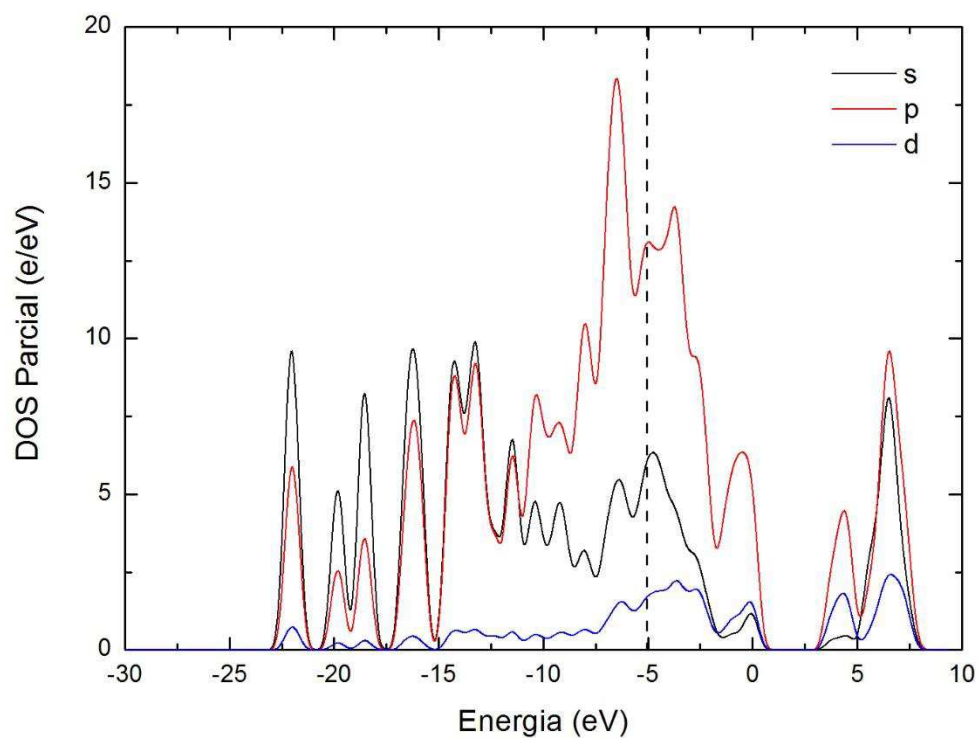


Figura 42 - DOS Parcial da Fisostigmina calculada pela aproximação GGA/PBE.

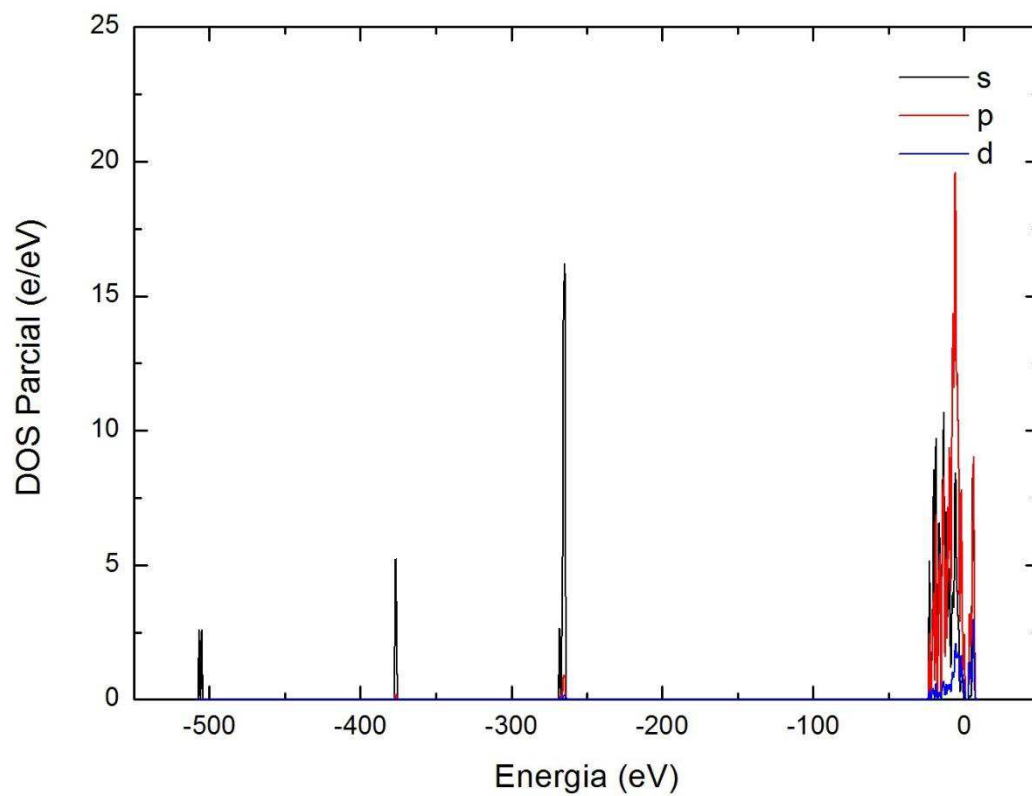


Figura 43 - DOS Parcial (Zoom) da Fisostigmina, calculada pela aproximação GGAPBE. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

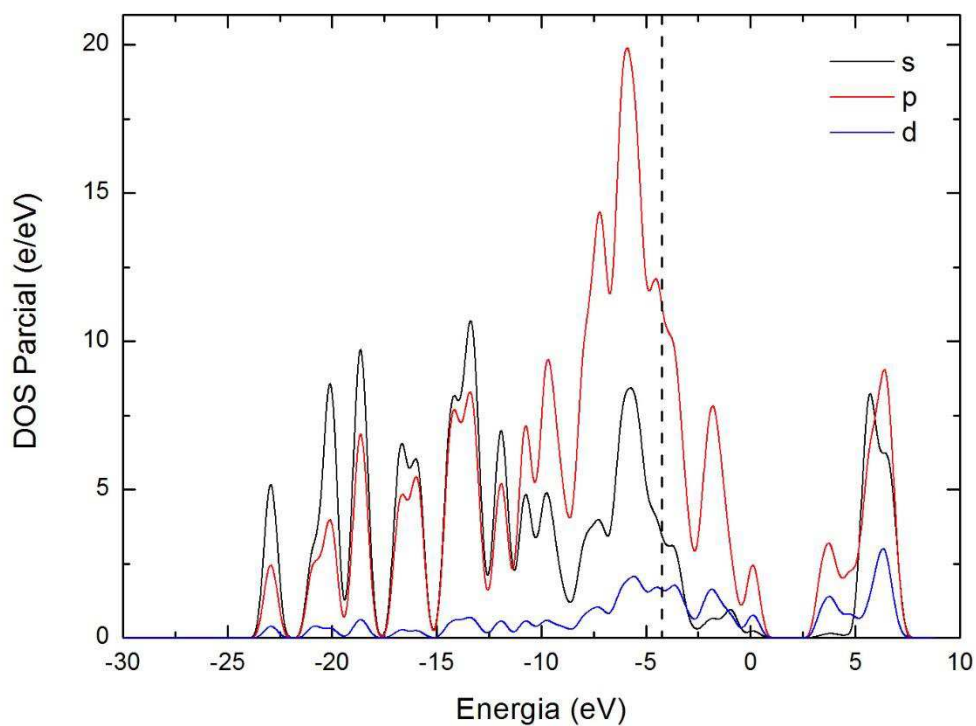


Figura 44 - DOS Parcial da Fisostigmina calculada pela aproximação LDA/PWC.

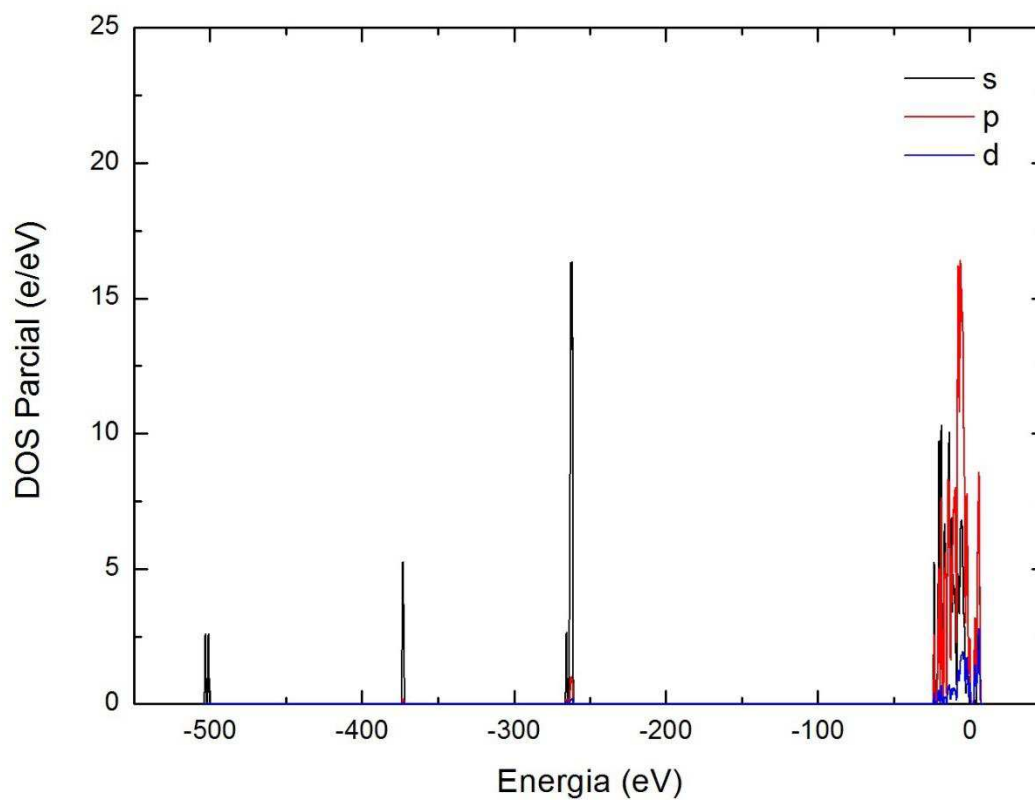
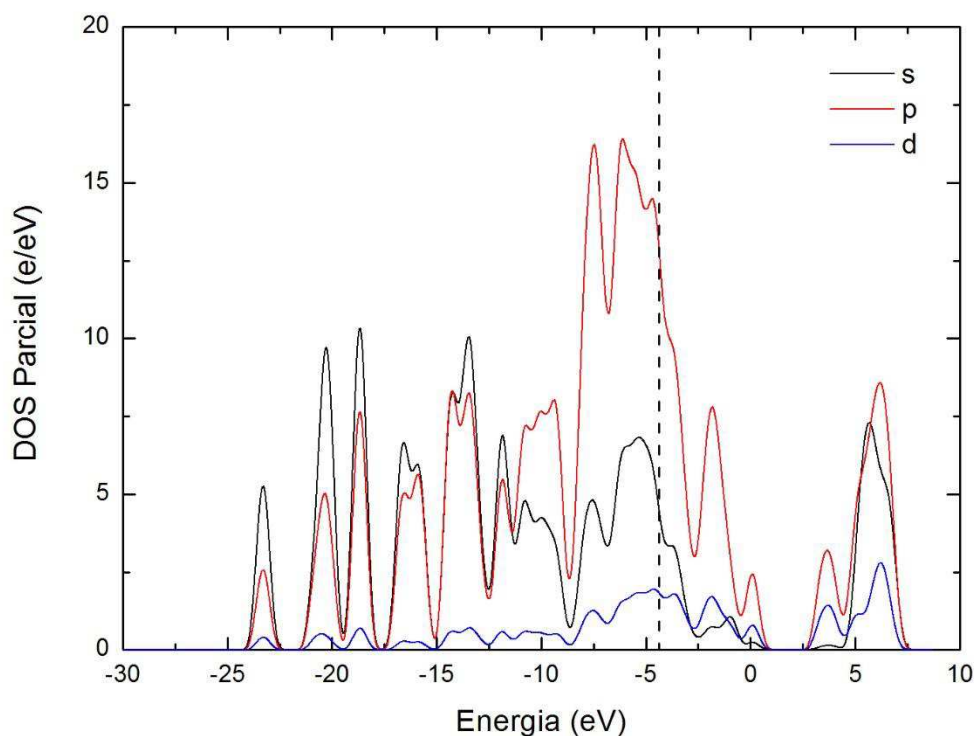


Figura 45 - DOS Parcial (Zoom) da Fisostigmina, calculada pela aproximação LDA/PWC. A linha tracejada representa o nível de Fermi.

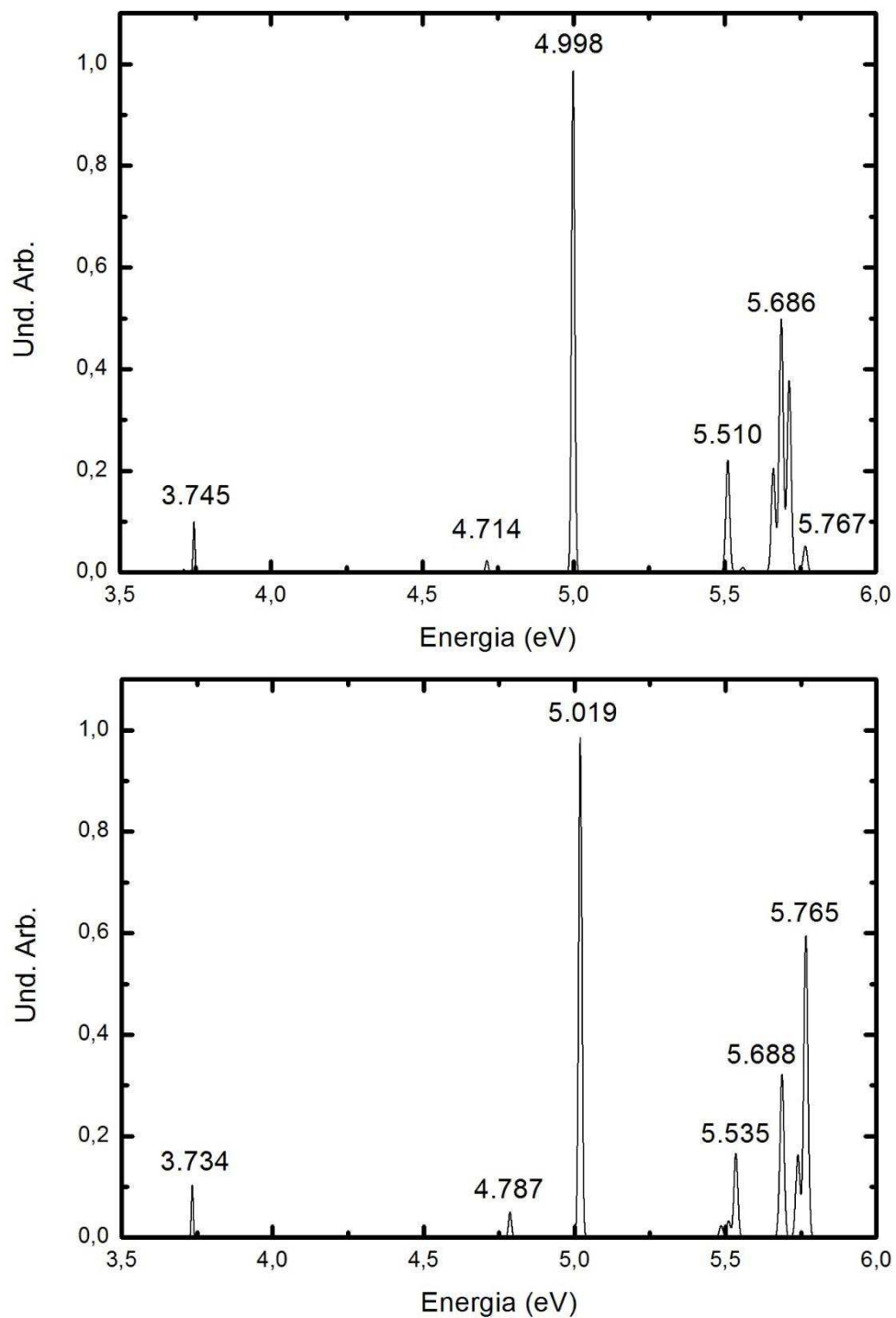


## Propriedades Ópticas

Foi calculado ainda os espectros de absorção óptica das moléculas em estudo usando as aproximações GGA/PBE e LDA/PWC. Os espectros obtidos são apresentados nas Figuras 44 a 48. Os principais picos estão destacados em cada figura. A absorção óptica pode ser utilizada nas investigações físico-químicas e biológicas. Este espectro permite comparar a radiação absorvida por uma solução ou molécula, e desse modo podemos detectar a presença destas substâncias, seja no corpo humano ou em outro lugar. A absorção óptica depende da estrutura das moléculas, e é característica para cada substância química.

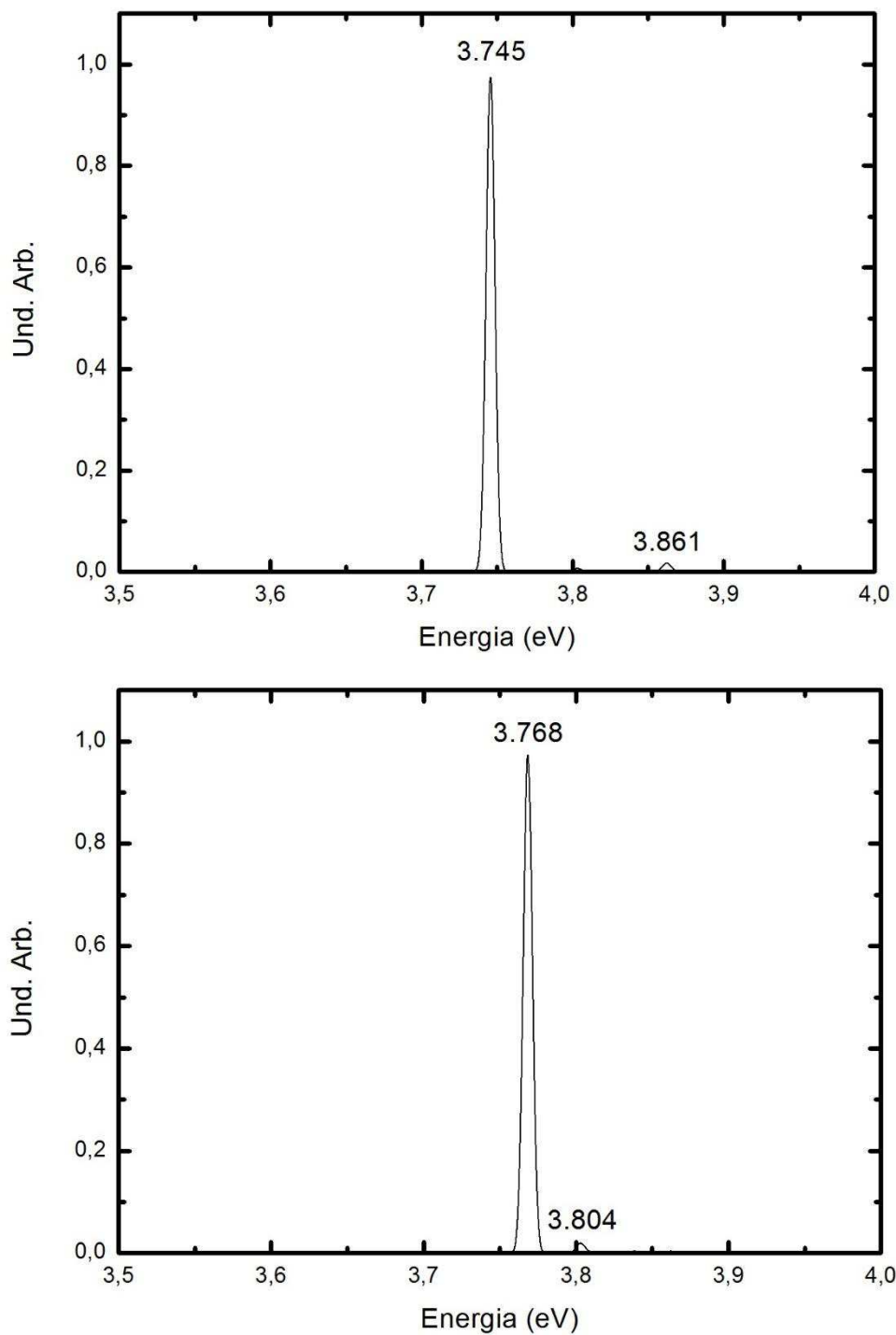
Para a Tacrina, observamos o pico de maior intensidade em 4,998 eV para aproximação GGA/PBE e 5,019 eV para a aproximação LDA/PWC; não é apresentado um padrão de desvio para a direita ou esquerda dos picos de absorção.

Figura 46 - Espectro de Absorção Óptica - Tacrina - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior).



Para o Donepezil observamos um pico com proeminência acentuada em 3,745 eV para a aproximação GGA/PBE e em 3,768 eV para a aproximação LDA/PWC.

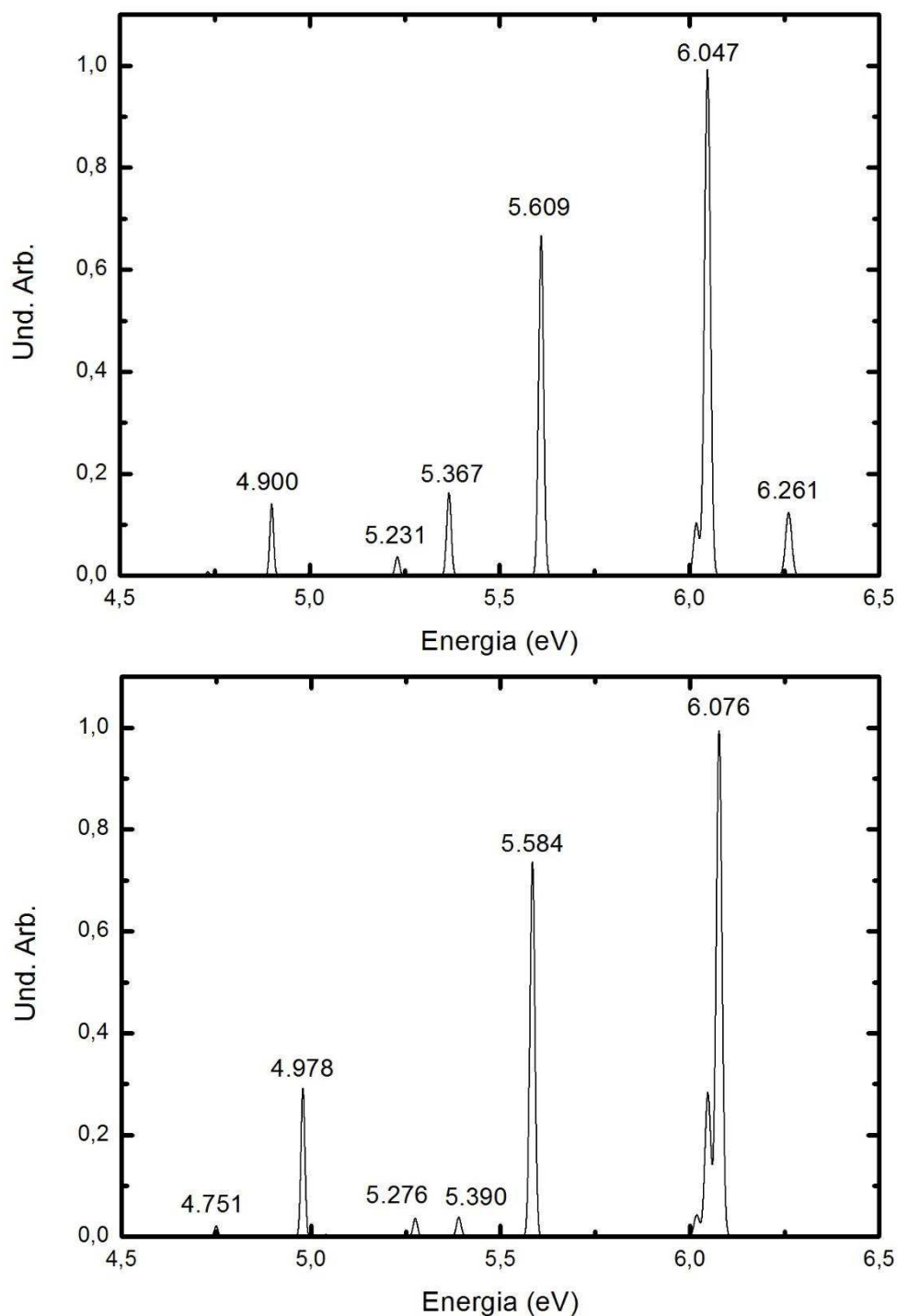
Figura 47 - Espectro de Absorção Óptica - Donepezil - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior).



Para a Rivastigmina podemos observar o pico de maior intensidade presente em 6,047 eV para aproximação GGA/PBE e em 6,076 para a aproximação LDA/PWC,

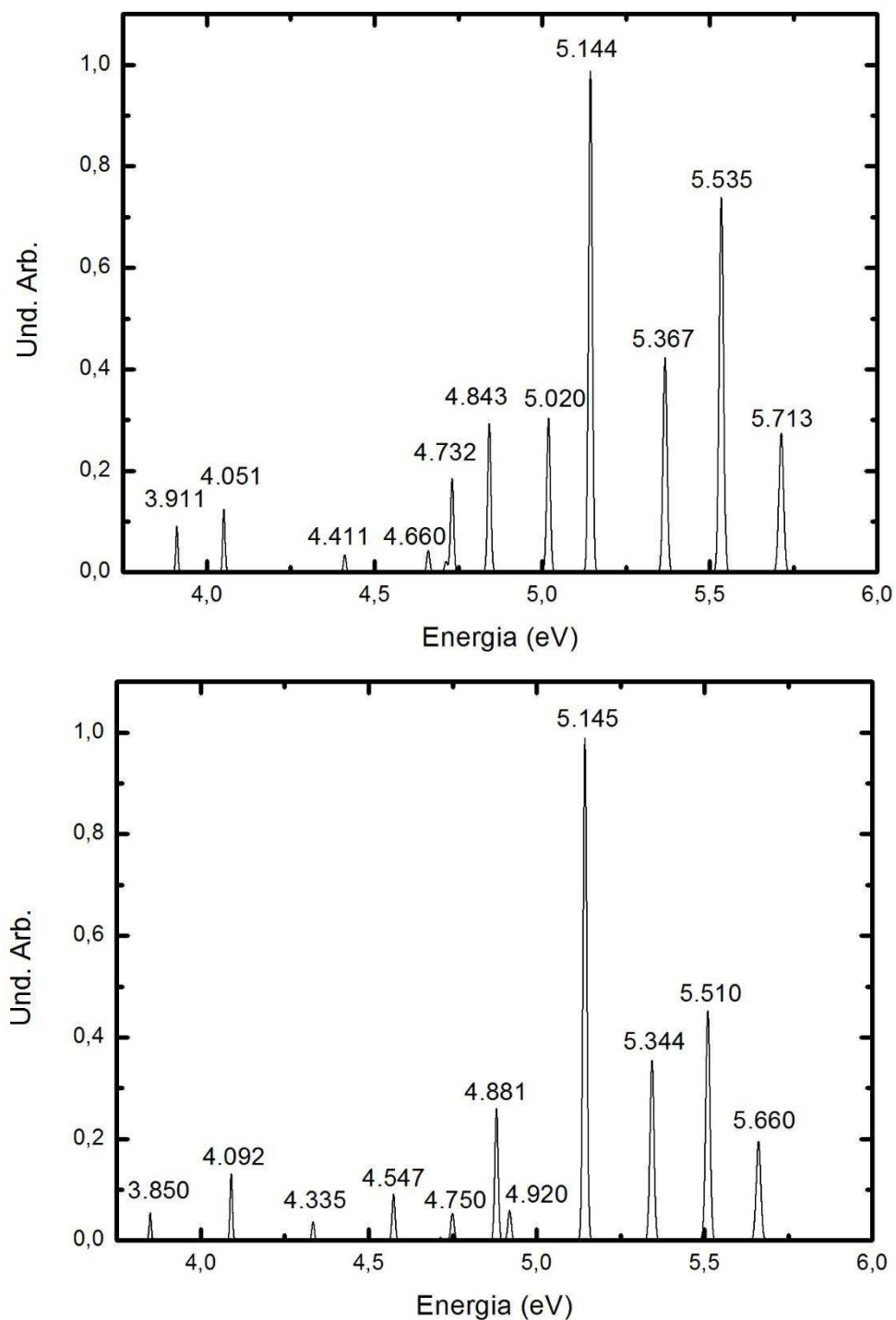
observamos também a presença de um pico de baixa intensidade em 6,261 eV na aproximação GGA/PBE, no entanto não observamos a aparente presença de nenhum pico nesta região de energia no espectro gerado pela aproximação LDA/PWC.

Figura 48 - Espectro de Absorção Óptica - Rivastigmina - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior).



Para a Galantamina percebemos o maior número de picos de absorção em relação as outras moléculas, o pico de maior intensidade é observado em 5,144 eV pela aproximação GGA/PBE e em 5,145 eV pela aproximação LDA/PWC.

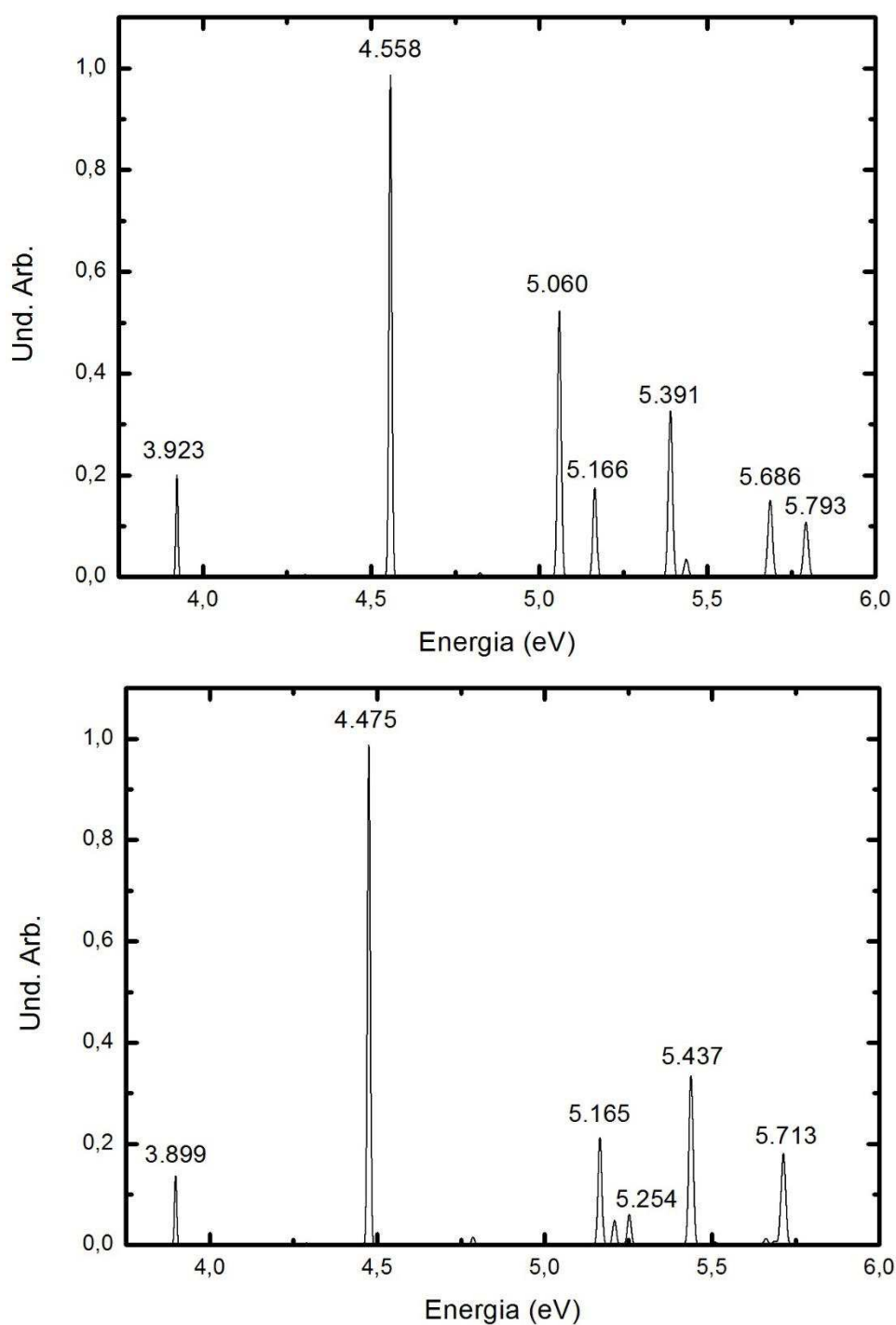
Figura 49 - Espectro de Absorção Óptica - Galantamina - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior).





Para a Fisostigmina o pico de maior intensidade é percebido em 4,558 eV para a aproximação GGA/PBE e em 4,475 eV para a aproximação LDA/PWC, podemos perceber que a proeminência do pico principal é maior pela aproximação LDA/PWC.

Figura 50 - Espectro de Absorção Óptica - Fisostigmina - Aproximação GGA/PBE (superior) e Aproximação LDA/PWC (inferior).



## Propriedades Vibracionais

Calculamos ainda, pelas aproximações GGA/PBE e LDA/PWC, as propriedades vibracionais relacionadas a cada molécula proposta nesta pesquisa. Os espectros de Infravermelho e Raman são característicos de cada composto químico, desse modo os espectros obtidos para as cinco moléculas em estudo refletem a identificação de cada uma delas, estes podem ser usados para identificar um composto ou investigar a composição de uma amostra.

A Tacrina é um composto pertence à classe das acridinas. Apresentando em sua estrutura, um heterociclo tricíclico linear que é constituído por dois anéis de benzeno unidos por um anel de piridina. A Tacrina é composta por 29 átomos ( $C_{13}H_{14}N_2$ ), possui 81 modos normais de vibração. As Figuras 49 e 54 apresentam os espectros de intensidade IR e Raman, respectivamente da Tacrina.

As atribuições vibracionais dos principais modos de vibração da Tacrina foram observadas e estão apresentadas nas Tabelas 03 e 04, bem como a intensidade IR e Intensidade Raman observadas.

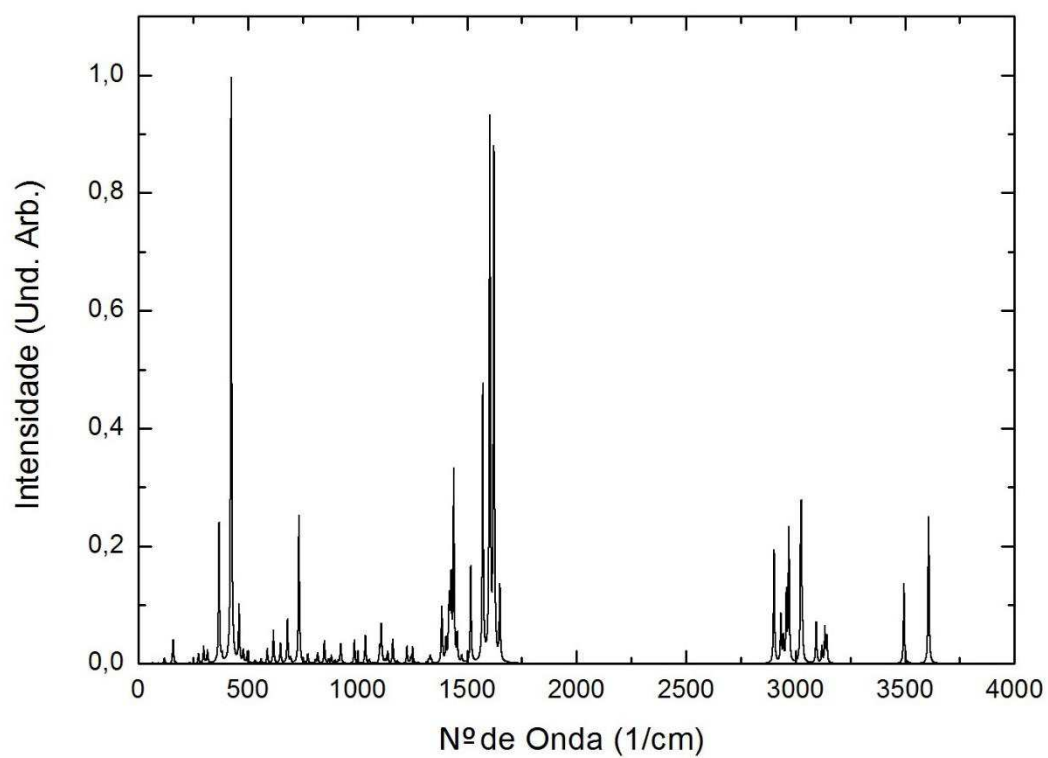
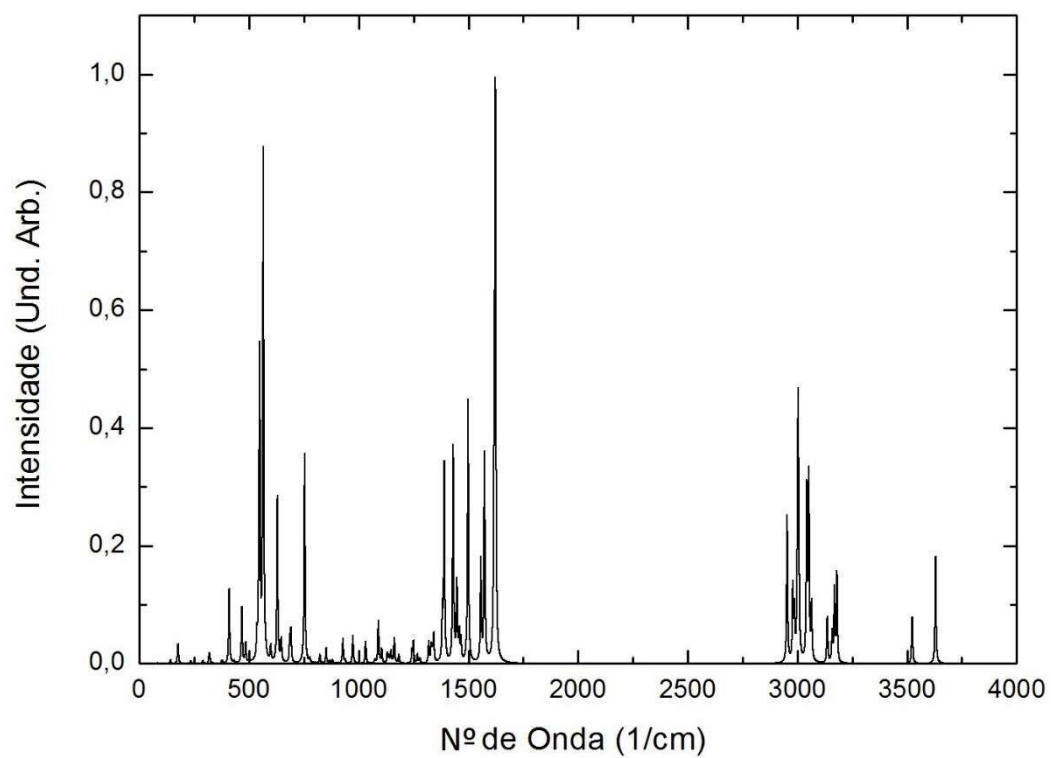
*Tabela 3 - Número de Onda dos principais modos normais da Tacrina - GGA/PBE.*

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
23	548,22	79,41	1,313	H16-N2-H17 – Wagging
24	565,10	130,58	0,884	H16-N2-H17 – Wagging
63	1430,7	55,32	3,890	H24-C7-H25 – Bending
72	1618,63	60,32	0,460	H16-N2-H17 – Bending
73	1623,42	137,36	0,676	H16-N2-H17 – Bending

Tabela 4 - Número de Onda dos principais modos normais da Tacrina - LDA/PWC.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
18	424,21	180,99	0,916	H16-N2-H17 – Wagging
66	1439,80	58,67	3,247	H16-N2-H17 – Bending
70	1573,04	85,12	0,307	H16-N2-H17 – Bending
71	1604,51	166,25	1,878	H16-N2-H17 – Bending
72	1623,23	156,89	0,323	H16-N2-H17 – Bending, C6-C9 – Stretching

Figura 51 - Espectro Infravermelho da Tacrina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).



O Donepezil é um composto pertence à classe das *n*-benzilpiperidinas. Estes são compostos heterocíclicos que contêm um anel piperidina conjugado com um grupo benzil por meio de um átomo de anel de azoto. O Donepezil é composto por 57 átomos ( $C_{24}H_{29}NO_3$ ), possui 165 modos normais de vibração. As Figuras 50 e 55, apresentam os espectros de intensidade IR e Raman, respectivamente do Donepezil.

As atribuições vibracionais dos principais modos de vibração do Donepezil foram observadas e estão apresentadas nas Tabelas 05 e 06, bem como a intensidade IR e Intensidade Raman observadas.

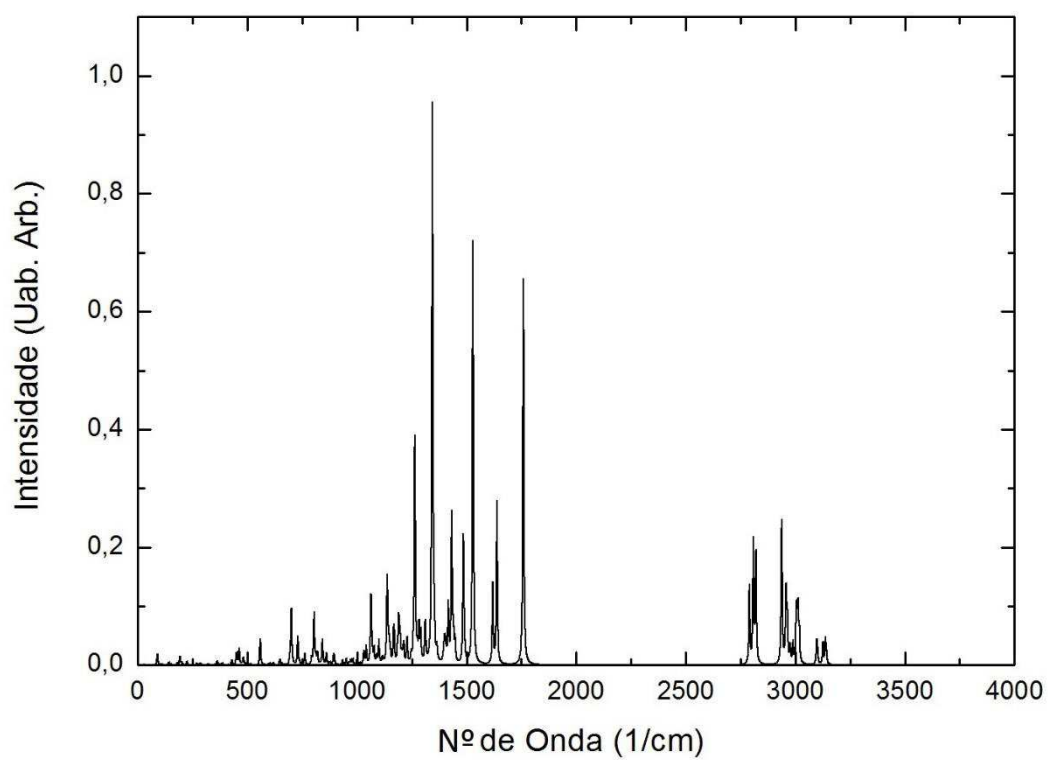
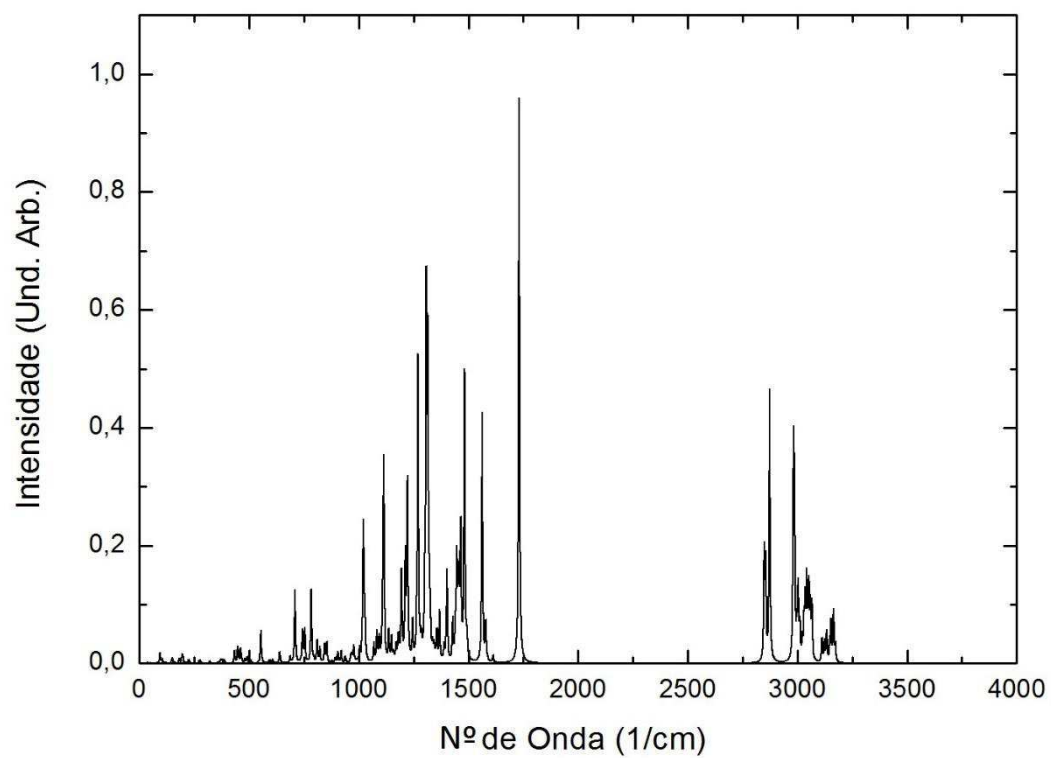
Tabela 5 - Número de Onda dos principais modos normais do Donepezil - GGA/PBE.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
106	1270,81	177,13	1,077	H41-C12-H42 - Wagging
135	1482,92	168,30	0,472	H45-C17-C14, H46-C18-C15 - Bending
142	1731,67	332,76	12,600	C13-O1 - Stretching
145	2873,73	159,65	2,766	H39-C11 - Stretching

Tabela 6 - Número de Onda dos principais modos normais do Donepezil - LDA/PWC.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
107	1265,04	152,18	0,598	H45-C17-C20 - Bending, H29-C5-C9-H35 - Wagging
137	1529,35	344,37	0,776	H45-C17-C20, H46-C18-C21 Bending
141	1638,95	129,26	5,006	H45-C17-C14, H46-C18-C21 Bending
142	1759,93	314,35	11,388	C13-O1 - Stretching

Figura 52 - Espectro Infravermelho do Donepezil obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).



A Rivastigmina é um composto pertencente à classe das aralquilaminas. Estes são alquilaminas em que o grupo alquilo é substituído no átomo de carbono por um grupo hidrocarbila aromático. A Rivastigmina é composta por 40 átomos ( $C_{14}H_{22}N_2O_2$ ), possui 113 modos normais de vibração. As Figuras 51 e 56, apresentam os espectros de intensidade IR e Raman, respectivamente da Rivastigmina.

As atribuições vibracionais dos principais modos de vibração da Rivastigmina foram observadas e estão apresentadas nas Tabelas 07 e 08, bem como a intensidade IR e Intensidade Raman observadas.

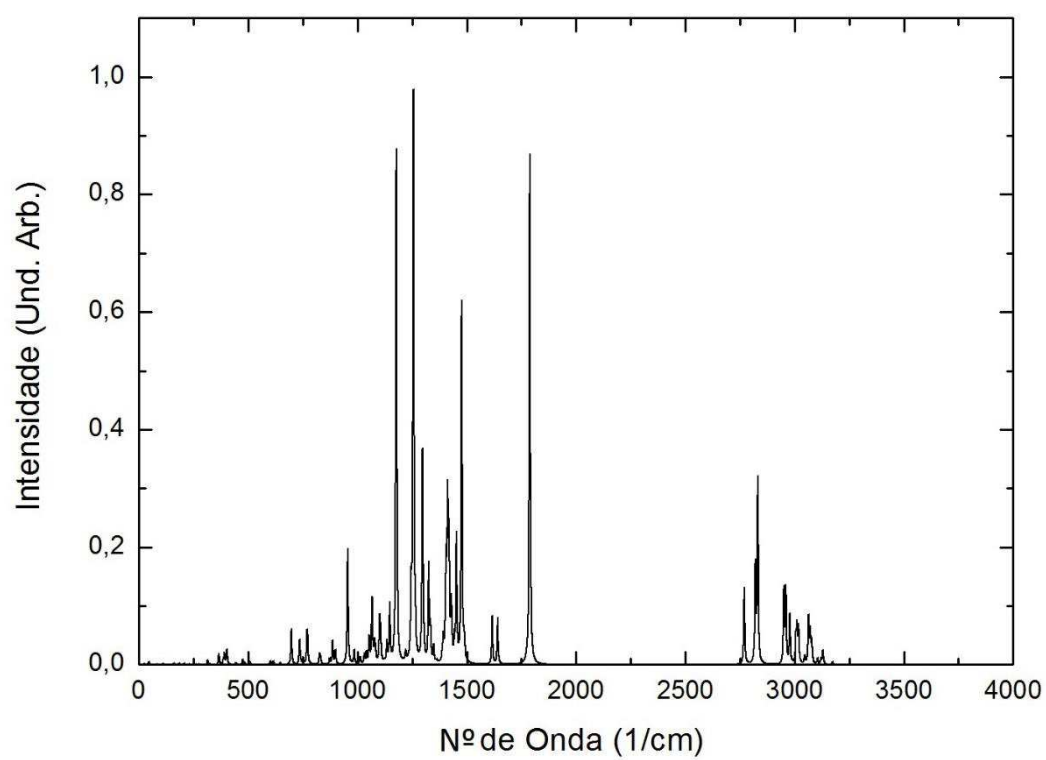
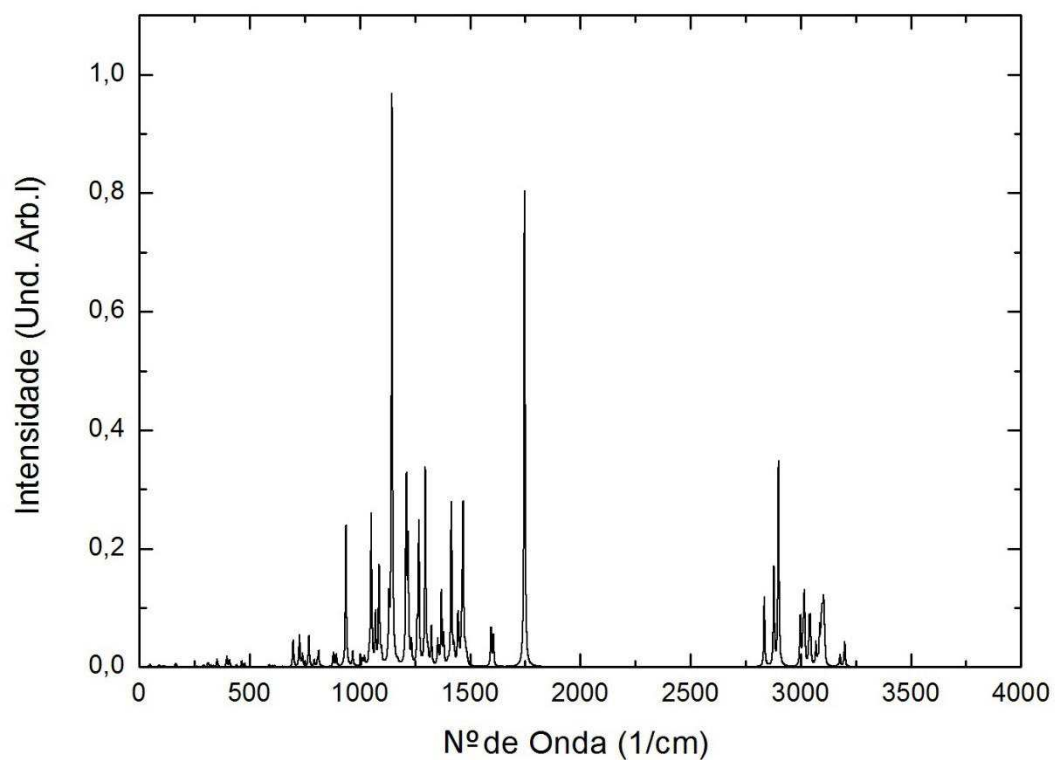
Tabela 7 - Número de Onda dos principais modos normais da Rivastigmina - GGA/PBE.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
64	1146,25	438,02	0,077	H33-C15-H34 – Rocking
72	1298,05	152,12	0,690	H33-C15-H34 – Twisting
81	1415,65	125,36	0,176	H35-H36-H37-C17- Bending
98	1748,26	367,16	0,440	C16-O2 – Stretching
101	2900,21	157,83	4,225	H25-C10, H30-C11 – Stretching

Tabela 8 - Número de Onda dos principais modos normais da Rivastigmina - LDA/PWC.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
66	1178,32	372,89	0,497	H35-C17-H36 – Wagging C6-C5-H19 – Bending
70	1256,67	411,72	0,459	H33-C15-H34 – Twisting, H31-C13-C14-H32 - Rocking
73	1298,86	139,72	0,519	H33-C15-H34 – Twisting
94	1477,29	261,69	0,582	H35-C17-H36 – Bending
98	1788,56	370,80	0,600	C16-O2 – Stretching
101	2831,65	133,66	4,139	H25-C10, H30-C11 – Stretching

Figura 53 - Espectro Infravermelho da Rivastigmina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).





A Galantamina é um composto pertencente à classe dos alcalóides do grupo Amaryllidaceae (alcalóides caracterizados por um esqueleto tetracíclico). A Galantamina é composta por 42 átomos ( $C_{17}H_{21}NO_3$ ), possui 120 modos normais de vibração. As Figuras 52 e 57, apresentam os espectros de intensidade IR e Raman, respectivamente da Galantamina.

As atribuições vibracionais dos principais modos de vibração da Galantamina foram observadas e estão apresentadas nas Tabelas 09 e 10, bem como a intensidade IR e Intensidade Raman observadas.

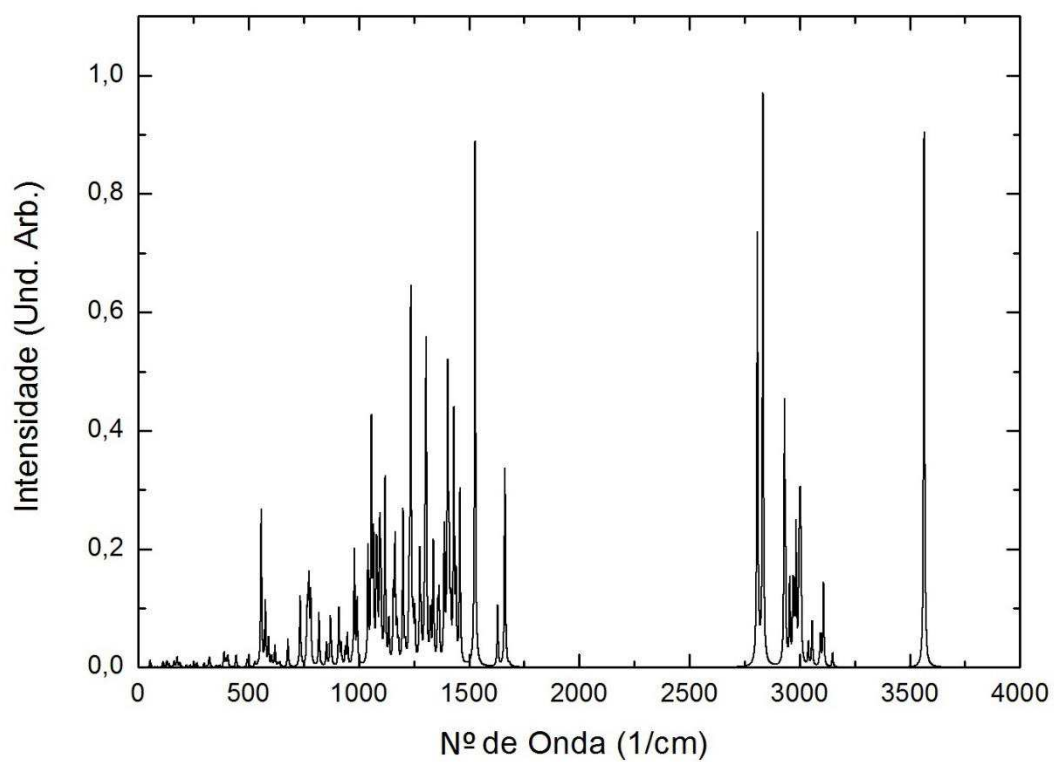
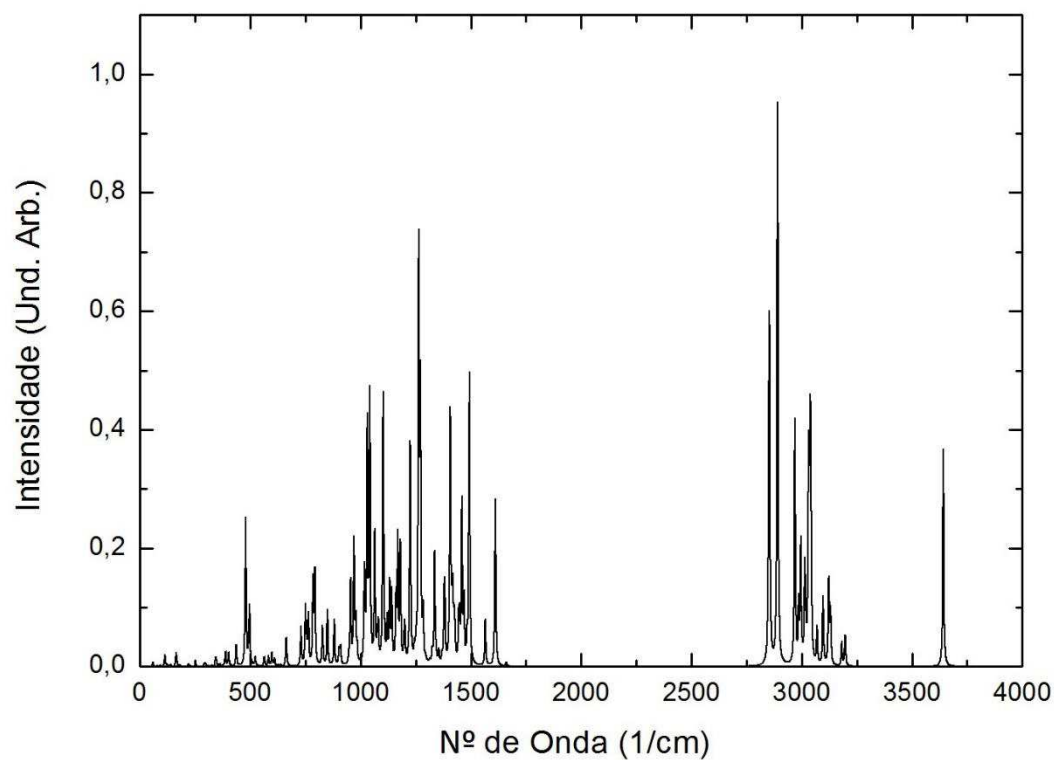
Tabela 9 - Número de Onda dos principais modos normais da Galantamina - GGA/PBE.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
<b>64</b>	1103,57	86,57	0,332	H35-C18-C19-H36, H34-C16-C10-H28 - Bending
<b>78</b>	1264,38	130,72	1,092	H24-C8-H25 - Twisting
<b>102</b>	1493,67	93,01	0,307	H35-C18-C19-H36 – Rocking
<b>107</b>	2854,33	95,42	3,916	H30-C12, H32-C15 - Stretching
<b>108</b>	2891,23	179,44	5,639	H37-C20 - Stretching
<b>120</b>	3642,32	69,50	0,597	H23-O2 - Stretching

Tabela 10 - Número de Onda dos principais modos normais da Galantamina - LDA/PWC.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
65	1119,41	54,11	1,013	H35-C18-C19-H36, H34-C16-C10-H28 – Bending
75	1236,49	108,46	0,538	H22-C6-C5 – Bending
102	1527,82	154,30	0,376	H35-C18-C19-H36 – Rocking
107	2809,25	93,42	3,348	H30-C12 - Stretching
108	2833,66	167,35	6,228	H37-C20 - Stretching
120	3565,38	157,10	0,721	H23-O2 - Stretching

Figura 54 - Espectro Infravermelho da Galantamina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).



A Fisostigmina é um composto heterociclo tricíclico, cosntituido de um anel de pirrol fundido com um indol. O Pirrol é um composto orgânico formado por 5 átomos de hidrogênio e 1 de nitrogênio ligados a 4 átomos de Carbono formando um pentágono regular. O Indol é um composto bicíclico constituído por um anel de benzeno com seis membros fundido a um anel pirrol. A Fisostigmina é composta por 41 átomos ( $C_{15}H_{21}N_3O_2$ ), possui 117 modos normais de vibração. As Figuras 53 e 58, apresentam os espectros de intensidade IR e Raman, respectivamente da Fisostigmina.

As atribuições vibracionais dos principais modos de vibração da Fisostigmina foram observadas e estão apresentadas nas Tabelas 11 e 12, bem como a intensidade IR e Intensidade Raman observadas.

Tabela 11 - Número de Onda dos principais modos normais da Fisostigmina - GGA/PBE.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
69	1170,82	289,11	1,702	H25-C10-H26 Twisting, H21-C7-C6, H33-C14-C9 - Bending,
71	1192,76	346,47	1,024	H22-N5-C20 – Bending, H25-C10-H26 Twisting
87	1434,27	126,48	0,946	H38-C18-C17 - Bending
102	1768,74	279,94	1,238	C19-O2 - Stretching
105	2873,73	171,68	4,471	H32-C13 - Stretching

Tabela 12 - Número de Onda dos principais modos normais da Fisostigmina - LDA/PWC.

<b>Modo Normal</b>	<b>Nº de Onda (<math>cm^{-1}</math>)</b>	<b>Intensidade IR</b>	<b>Intensidade Raman</b>	<b>Atribuição Vibracional</b>
72	1219,44	520,62	0,175	H22-N5-C20 – Bending
75	1248,09	192,94	2,432	H38-C18-C16-H37 - Rocking
97	1470,46	176,69	4,046	H38-C18-C17 - Bending
98	1516,06	595,38	0,426	H39-C20-H40, H22-N5-C20 – Bending
102	1813,49	272,06	2,021	C19-O2 - Stretching

Figura 55 - Espectro Infravermelho da Fisostigmina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).

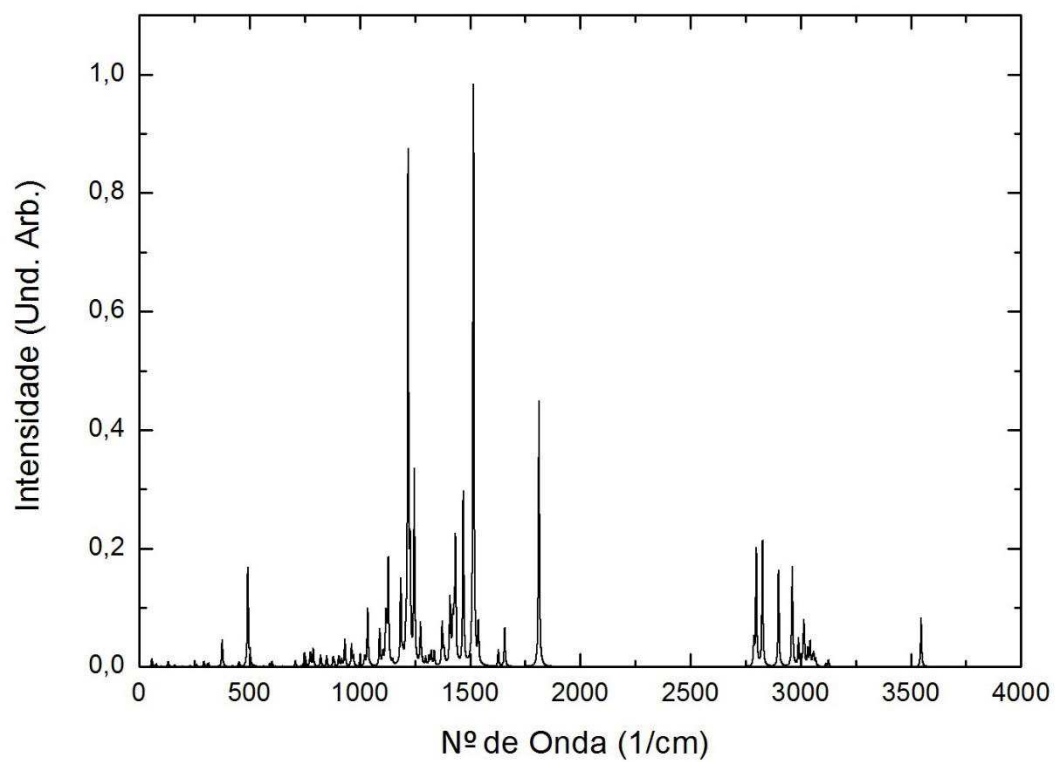
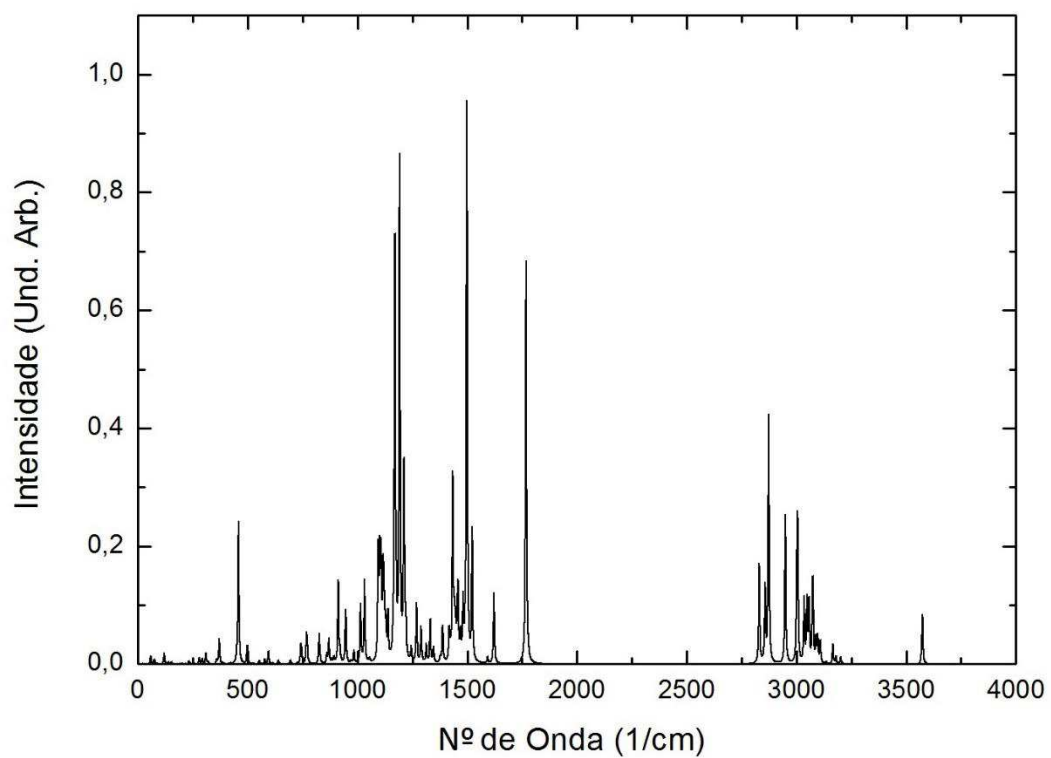


Figura 56 - Espectro Raman da Tacrina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).

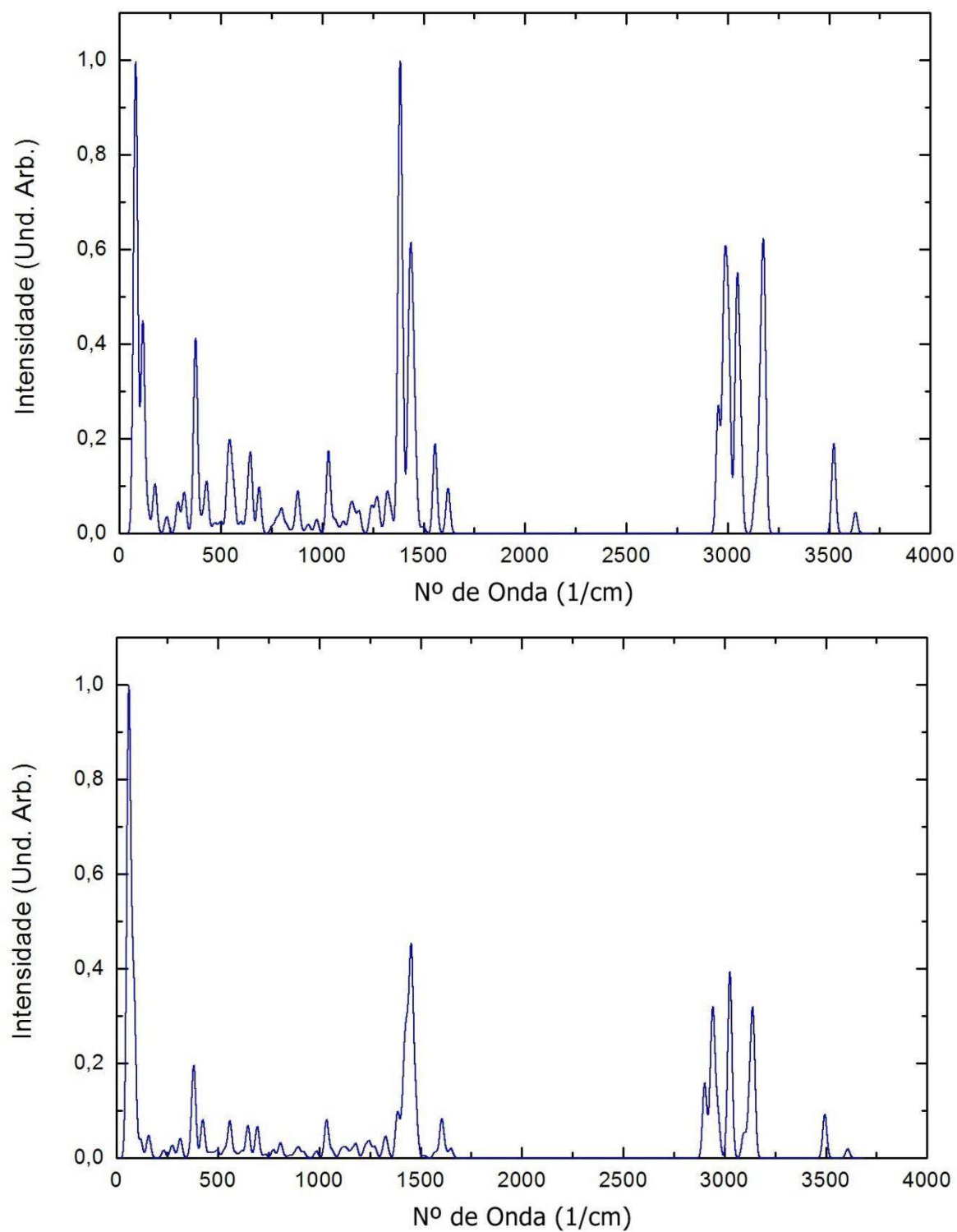


Figura 57 - Espectro Raman do Donepezil obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).

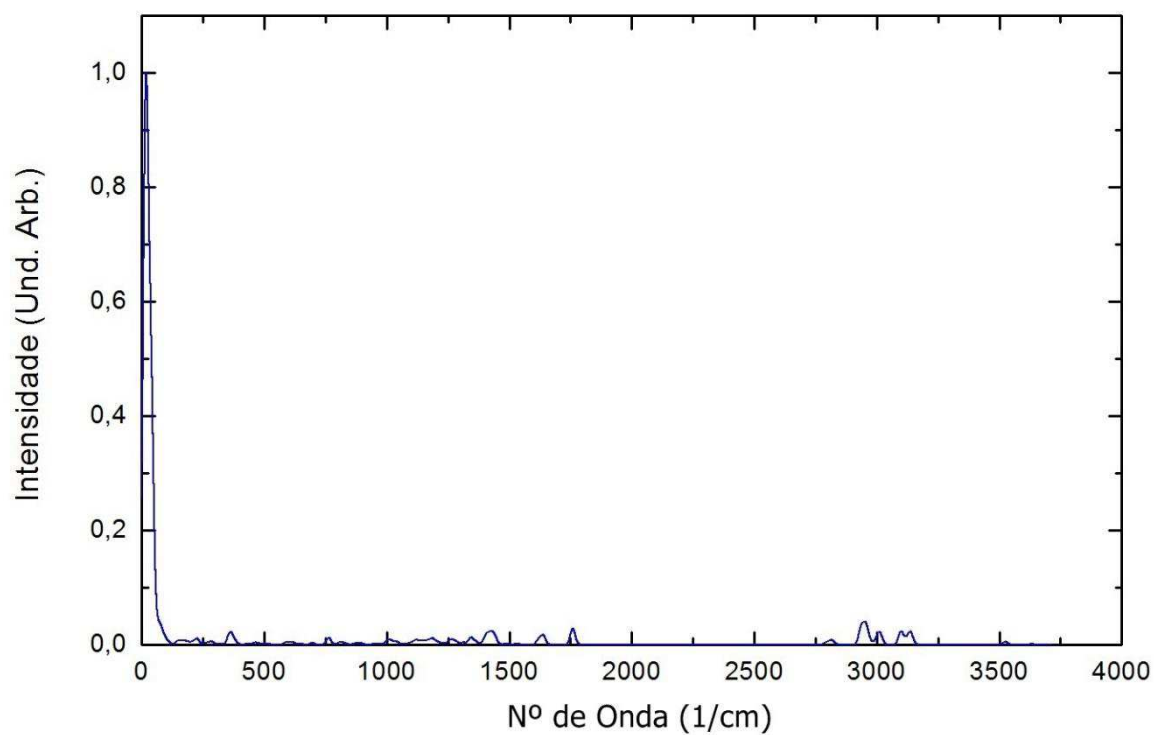
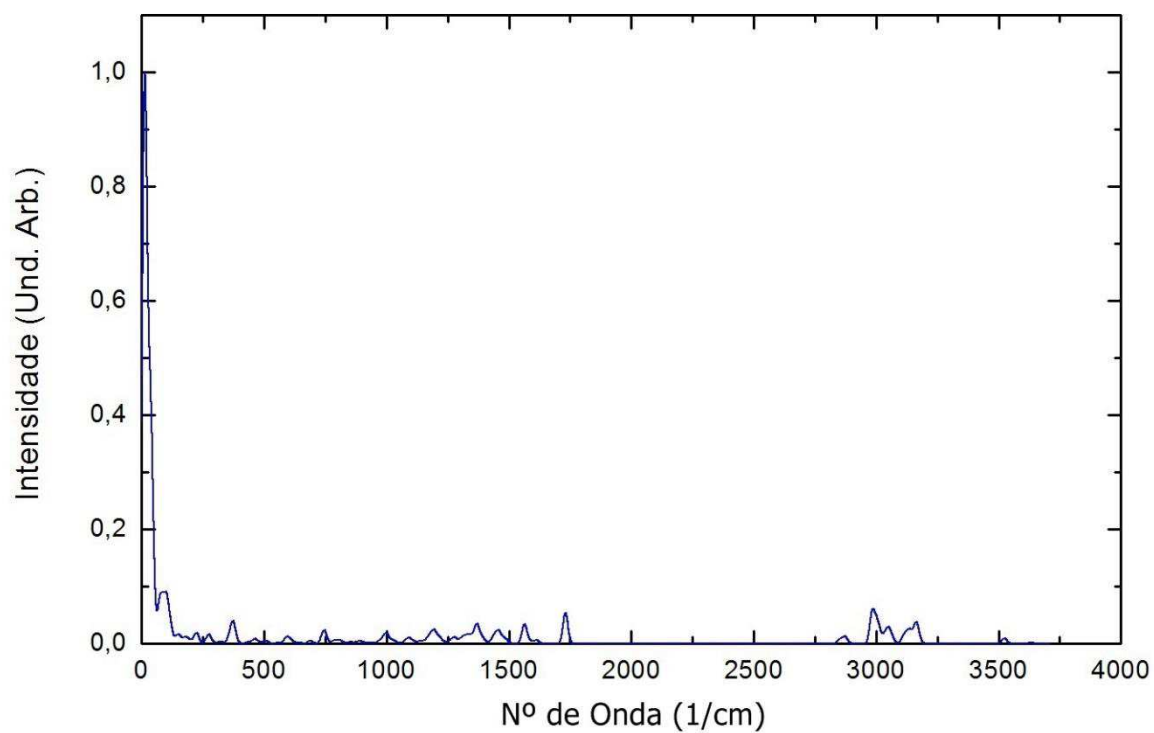


Figura 58 - Espectro Raman da Rivastigmina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).

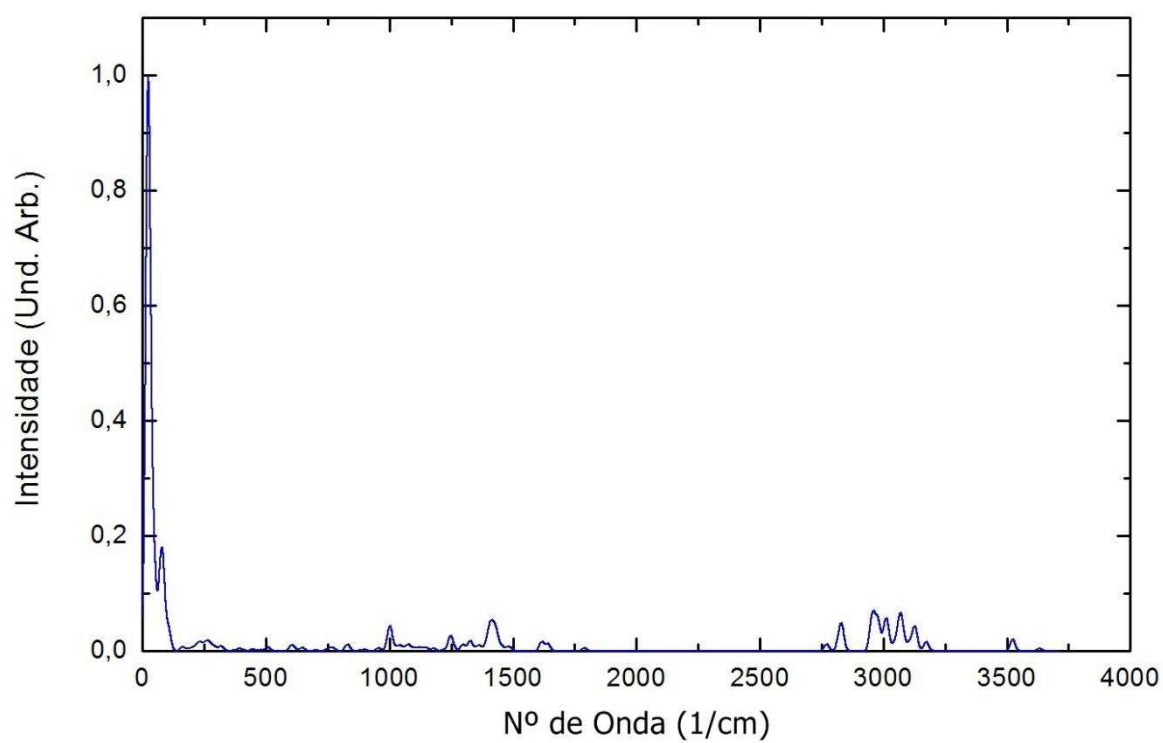
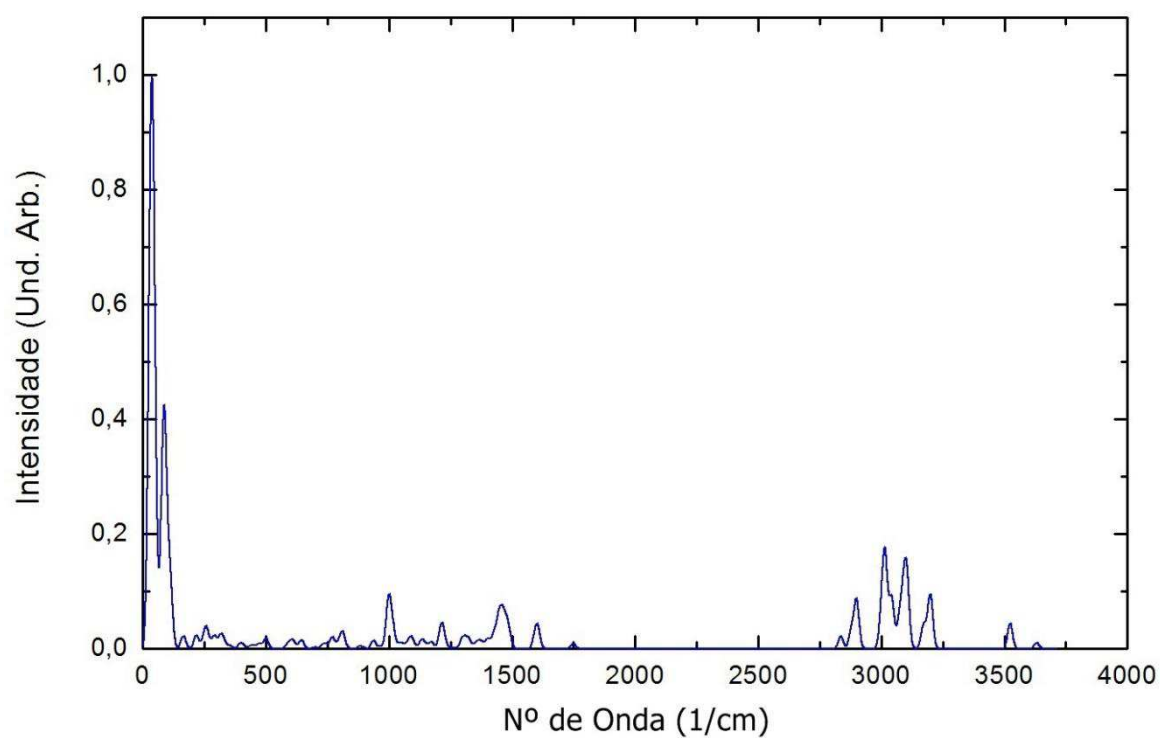


Figura 59 - Espectro Raman da Galantamina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).

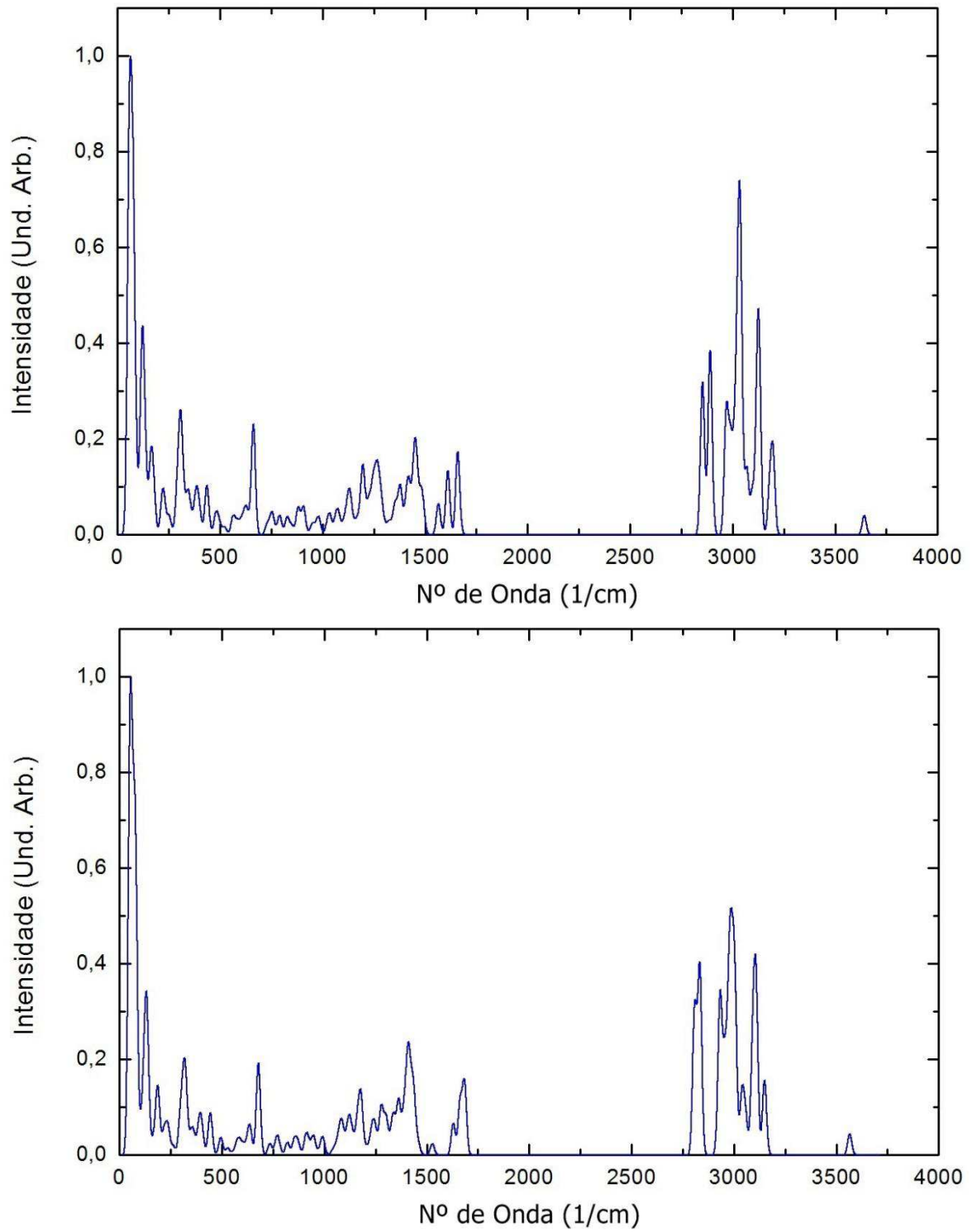
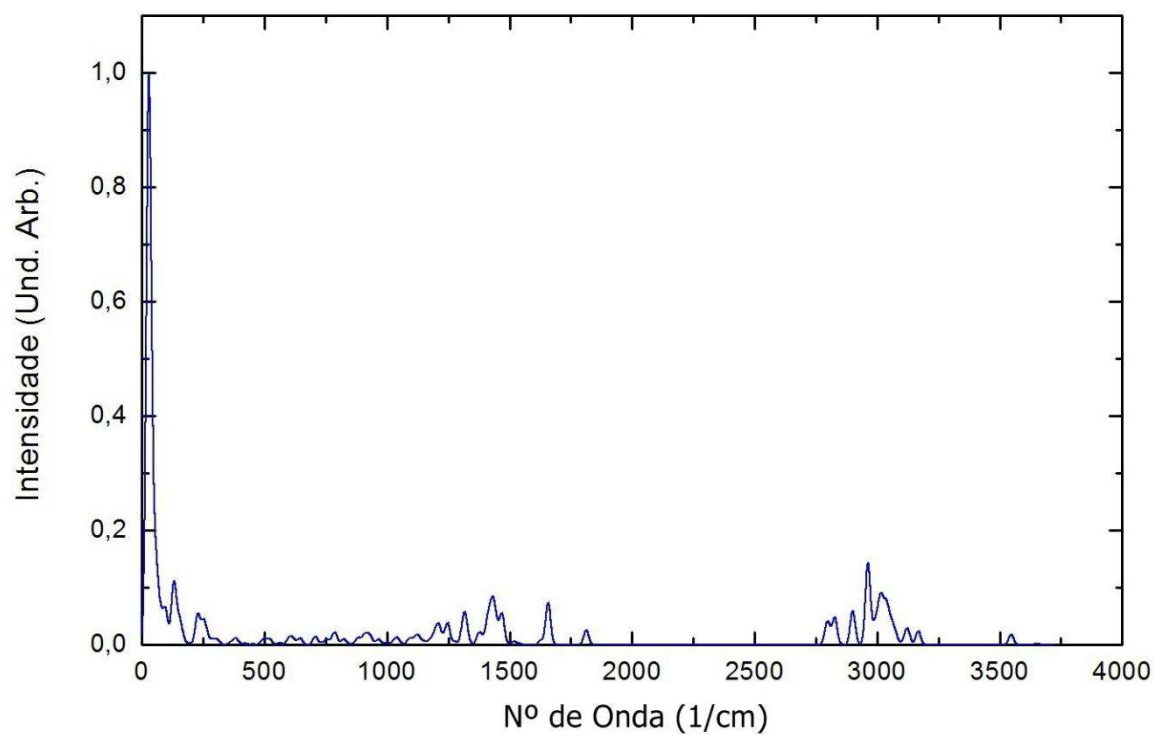
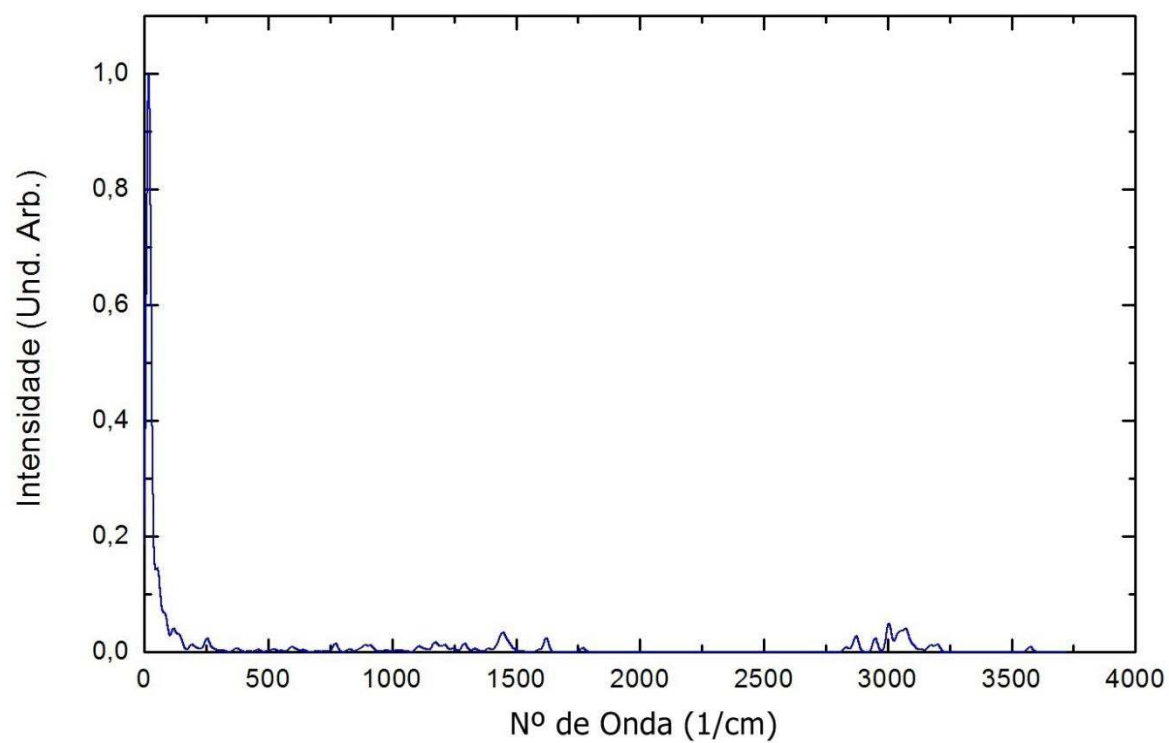




Figura 60 - Espectro Raman da Fisostigmina obtido pela aproximação GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).



## Capítulo 3 – Propriedades Termodinâmicas de Inibidores de Acetilcolinesterase.

### Capacidade Térmica

A capacidade térmica expressa a quantidade de calor necessária para alterar a temperatura de um corpo em uma unidade. Cada corpo possui um comportamento diferente quando recebe uma determinada quantidade de calor. Desse modo, existe uma relação entre a capacidade térmica, a quantidade de calor recebida e a variação de temperatura que um corpo sofre. Ela pode ser definida da seguinte forma: A capacidade térmica ( $C$ ) é a razão entre a quantidade de calor ( $Q$ ) recebida por um corpo e a variação de temperatura ( $\Delta T$ ) sofrida por ele.

Essa relação pode ser expressa da seguinte forma:

$$C = \frac{Q}{\Delta T}$$

Dois corpos compostos de mesmo material podem receber uma determinada quantidade de calor e sofrer variações de temperaturas diferentes, isso ocorre pelo fato de que a Capacidade Térmica é uma grandeza que depende da massa do corpo, e caso os dois corpos tenham massas diferentes, a variação da temperatura também será. Logo, a capacidade térmica é proporcional a massa dos corpos, esta proporcionalidade é denominada calor específico ( $c$ ), que é determinado pela razão entre a capacidade térmica e a massa de um corpo, expresso pela equação:

$$c = \frac{C}{m}$$

### Entalpia

Antes de apresentarmos o conceito de Entalpia, vamos entender melhor as relações de energias pertencentes aos sistemas. De acordo com Atkins (2008), “a energia de um sistema representa sua capacidade de realizar trabalho”; ao realizarmos um trabalho sobre o sistema, sua capacidade de realizar trabalho aumenta, ou seja, sua energia aumenta, e em caso contrário, quando o sistema realiza trabalho sua energia diminui. No momento em que a energia de um sistema aumenta

em consequência da diferença de temperatura entre sistema e sua vizinhança, podemos dizer que a energia foi transferida em forma de calor.

A energia total de um sistema é denominada Energia Interna,  $U$ . Esta energia é compreendida pela soma das energias cinética e potencial de todas as moléculas que compõem o sistema. A variação da Energia Interna de um sistema, entre dois estados é dada por:

$$\Delta U = U_f - U_i$$

A energia interna é uma função de estado. A alteração de qualquer variável de estado (pressão, temperatura e volume) ocasiona uma alteração na energia interna. De acordo com a Primeira Lei da Termodinâmica, temos que a energia interna de um sistema isolado é constante. Podemos realizar alteração na energia interna de um sistema pela realização de trabalho ou através de trocas de calor. Tomando as devidas interpretações entre os enunciados, chegamos a seguinte equação para a variação da Energia Interna:

$$\Delta U = q + w$$

Onde  $q$  representa a quantidade de calor transferida para o sistema e  $w$  o trabalho realizado.

Quando o volume não é constante, a variação da energia interna é diferente da energia transferida na forma de calor, obviamente, parte dessa energia transferida transforma-se em trabalho. E neste caso  $\Delta U < q$ . No entanto, quando o calor fornecido a pressão constante é igual a variação de outra propriedade termodinâmica do sistema, a Entalpia.

A Entalpia,  $H$ , é definida como:

$$H = U + pV$$

Onde  $p$  é a pressão e  $V$  o volume do sistema. Então percebemos que a Entalpia é uma função de estado, e sua variação entre dois estados não depende do processo que leva de um estado para o outro, apenas do estado inicial e final.

## Entropia

O enunciado da Primeira Lei da Termodinâmica direcionou para a introdução do conceito de energia interna. É através da energia interna que podemos afirmar se uma transformação é possível ou não; uma transformação só é possível se esta mantém constante a energia interna de um sistema isolado. A Segunda Lei da Termodinâmica diz que não é possível converter totalmente uma quantidade de calor cedida a um sistema em trabalho.

Agora temos a introdução de outra função de estado, a entropia,  $S$ , é através dela que podemos compreender o sentido de mudança de um sistema, se esta mudança ocorre de forma espontânea ou não.

A Segunda Lei da Termodinâmica pode ser expressa em termos da entropia:

A entropia de um sistema isolado aumenta em uma transformação espontânea:  $\Delta S_{tot} > 0$  onde  $\Delta S_{tot}$  é entropia total de um sistema e de suas vizinhanças. Em processos termodinamicamente irreversíveis existe um aumento de entropia, logo, estes processos são espontâneos.

De acordo com Young e Freedman (2003), “a entropia fornece uma estimativa quantitativa da desordem de um sistema”. A variação da entropia,  $dS$ , ocorre em uma função de mudança física ou química de um sistema; Imaginemos que uma quantidade de calor  $dQ$  seja adicionada a um gás ideal em uma transformação isotérmica, esperamos que haja uma expansão do gás o suficiente para que sua temperatura permaneça constante; Como a energia interna de um gás é dependente apenas de sua temperatura, esta também será constante. Pela primeira lei, o trabalho  $dW$ , realizado pelo gás é igual a energia fornecida  $dQ$ . Assim,

$$dQ = dW = pdV = \frac{nRT}{V} dV$$

Logo,

$$\frac{dV}{V} = \frac{dQ}{nRT}$$

O gás passa a ter um volume maior, deste modo, suas moléculas se movem em mais espaço e suas posições são mais aleatórias existindo assim um maior desordem. A variação do volume  $dV/V$  fornece uma estimativa do aumento da desordem e esta razão é proporcional a  $dQ/T$ . A variação infinitesimal da entropia  $dS$  em um processo reversível infinitesimal com uma temperatura  $T$  é dada por:

$$dS = \frac{dQ}{T}$$

Para uma transformação finita entre dois estados 1 e 2 esta expressão é integrada, e temos:

$$\Delta S = \int_1^2 \frac{dQ}{T}$$

Esta equação representa a variação de entropia em um processo reversível que leve o sistema de um estado para outro.

### **Energia Livre**

Energia livre, termodinamicamente, refere-se a um percentual da energia total presente em um sistema que pode ser transformada em trabalho. Pela Segunda Lei da Termodinâmica podemos converter trabalho em energia térmica, no entanto, é impossível converter toda a energia térmica de um sistema em trabalho em ciclo termodinâmico. A parcela da Energia Interna,  $U$ , de um sistema que não pode ser convertida em trabalho é proporcional ao produto da entropia,  $S$ , pela temperatura,  $T$ . Ao subtrairmos esta parcela indisponível ao trabalho da energia total do sistema teremos então a Energia Livre. No entanto, existe duas maneiras que podemos escolher a energia total atrelada ao sistema para usarmos nos cálculos, o que implica na formulação de duas energias livres: a Energia Livre de Helmholtz ( $A$ ) e a Energia Livre de Gibbs ( $G$ ).

Caso seja considerado a energia interna,  $U$ , de um sistema com energia total, estando esta atrelada as partes dos sistema e suas relações entre si, a energia livre resultante é denominada Energia Livre de Helmholtz,  $A$ , definida por:

$$A = U - TS$$

Segundo Atkins (2008), a transformação de um sistema a pressão e volumes constantes é espontânea se  $dA_{T,V} \leq 0$ , onde  $dA = dU - TdS$ . Ou seja, nestas condições uma transformação é espontânea se houver uma diminuição da Energia de Helmholtz. E quando não há tendência de ocorrer nem o processo direto nem o inverso, existe o equilíbrio, então  $dA_{T,V} = 0$ . A tendência para um valor de  $A$  menor é um reflexo da tendência de o sistema evoluir para estados de entropia mais elevados.

Caso a energia total a ser considerada seja a Entalpia do sistema, esta atrelada não apenas as partes do sistema e suas relações, mas também a energia atrelada ao sistema devido as suas relações com a vizinhança, a energia livre resultante é denominada Energia Livre de Gibbs,  $G$ , definida por:

$$G = H - TS = (U + PV) - TS$$

De acordo com Atkins (2008), “a Energia de Gibbs é mais comum em química laboratorial que a Energia de Helmholtz, pois nestes casos os processos são realizados mais comumente a pressão constante que a volume constante”. Para este caso temos  $dG_{T,P} \leq 0$  significa dizer que, a temperatura e pressão constantes, as reações químicas são espontâneas no sentido da diminuição da Energia de Gibbs.

### **Cálculos Termodinâmicos – DMol<sup>3</sup>**

Conforme “Help” do MS modeling, os resultados da análise vibracional são utilizados para calcular a entalpia ( $H$ ), a entropia ( $S$ ), a energia livre ( $G$ ), e capacidade de calor a uma pressão constante ( $C_p$ ) na forma de funções de temperatura. Os diferentes elementos de translação, rotação, e vibracionais são usados para calcular  $H$ ,  $S$ ,  $G$ , e  $C_p$  a temperaturas finitas.

O tratamento matemático realizado pelo DMol<sup>3</sup> é baseado em equações apresentadas no trabalho de Hirano, de 1993. Em cada caso, duas expressões são fornecidas as contribuições vibracionais, translacionais e de rotação: uma para sistemas lineares e uma para sistemas não-lineares.

A correção da entalpia,  $H$ , dada por aproximação ao gás ideal é dada por:

$$H(T) = E_{vib}(T) + E_{rot}(T) + E_{tra}(T) + RT$$

onde os subscritos indicam as contribuições vibracionais, rotacionais, e de translação;  $R$  é a constante dos gases. As contribuições são dadas por:

$$E_{tra} = \frac{3}{2}RT$$

$$E_{rot}(linear) = RT$$

$$E_{rot}(n\tilde{a}o - linear) = \frac{3}{2}RT$$

$$E_{vib} = \frac{R}{k} \sum_i \frac{1}{2} h \nu_i + \frac{R}{k} \sum_i \frac{h \nu_i e^{-h\nu_i/kT}}{1 - e^{-h\nu_i/kT}}$$

onde  $k$  é constante de Boltzmann,  $h$  é a constante de Planck, e  $\nu_i$  são as frequências vibracionais individuais.

As contribuições para a entropia,  $S$ , são dadas por:

$$S_{tra} = \frac{5}{2}R \ln T + \frac{3}{2}R \ln \omega - R \ln p - 2.31482$$

$$S_{rot}(linear) = R \ln \left[ \frac{8\pi^2 I k T}{\sigma h^2} \right] + R$$

$$S_{rot}(n\tilde{a}o - linear) = \frac{R}{2} \ln \left[ \frac{\pi}{\sqrt{\sigma}} \frac{8\pi^2 c I_A}{h} \frac{8\pi^2 c I_B}{h} \frac{8\pi^2 c I_C}{h} \left( \frac{kT}{hc} \right)^3 \right] + \frac{3}{2}R$$

$$S_{vib} = R \sum_i \frac{h\nu_i/kT e^{-h\nu_i/kT}}{1 - e^{-h\nu_i/kT}} - R \sum_i \ln[1 - e^{-h\nu_i/kT}]$$

onde  $w$  é a massa molecular,  $I_x$  é o momento de inércia em torno do eixo  $x$ ,  $\sigma$  é o número de simetria.

As contribuições para a capacidade térmica a pressão constante,  $C_p$ , são dadas pelas equações abaixo.

$$C_{tra} = \frac{5}{2}R$$

$$C_{rot}(linear) = R$$

$$C_{rot}(n\tilde{a}o - linear) = \frac{3}{2}R$$

$$C_{vib} = R \sum_i \frac{(h\nu_i/kT)^2 e^{-h\nu_i/kT}}{(1 - e^{-h\nu_i/kT})^2}$$

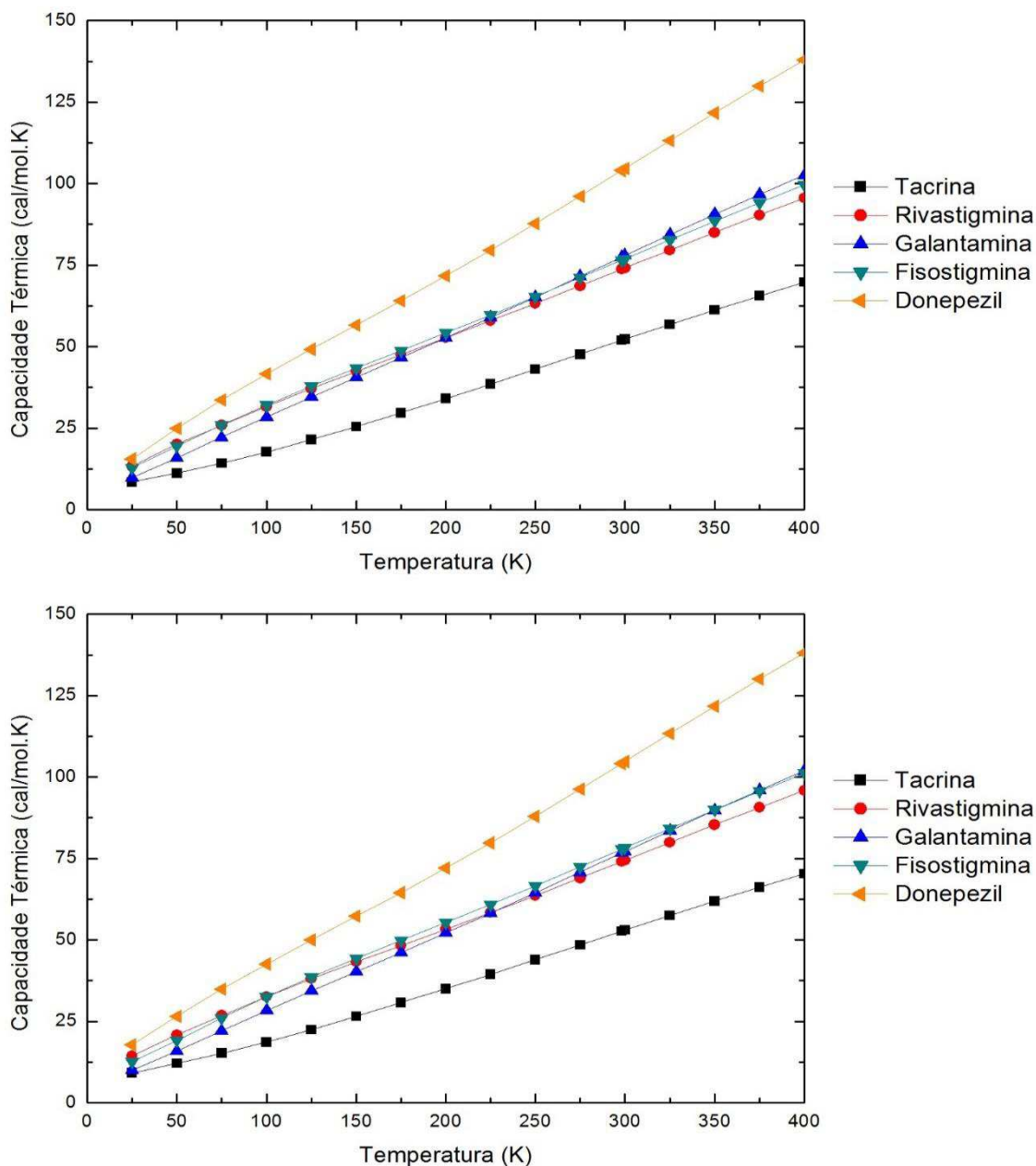
### Resultados Obtidos

Os resultados alcançados após a realização dos cálculos efetuados pelas aproximações GGA/PBE e LDA/PWC estão apresentados na Figura 59 para a Capacidade Térmica, Figura 60 para a Energia Livre, Figura 61 para a Entalpia e Figura 62 para a Entropia.

Ao analisarmos os resultados para a Capacidade térmica percebemos a variação desta propriedade é bem maior para a molécula de Donepezil, como a capacidade térmica é propriedade extensiva, é esperado que maiores valores sejam obtidos para o Donepezil por possui massa molecular superior as demais moléculas, com aproximadamente 379,49 g/mol. Fato este que pode explicar o comportamento semelhante apresentado pelas moléculas de Rivastigmina (250,33 g/mol), Galantamina (287,30 g/mol) e Fisostigmina (275,34 g/mol), que além de possuírem massa molecular semelhante possuem também composição em comum; percebemos também em destaque baixa variação em comparação as demais moléculas apresentada pela Tacrina que tem como massa molecular 198,26 g/mol. Em média a capacidade térmica variou de 8.849 cal/mol.K a 0 K para 70.035 cal/mol.K a 400 K para a Tacrina, de 16.702 cal/mol.K a 0 K para 138.058 cal/mol.K a 400 K para o Donepezil, de 13.836 cal/mol.K a 0 K para 95.740 cal/mol.K a 400 K para a Rivastigmina, de 9.950 cal/mol.K a 0 K para 102.300 cal/mol.K a 400 K para a Galantamina e de 12.724 cal/mol.K a 0 K para 100.420 cal/mol.K a 400 K para a Fisostigmina.



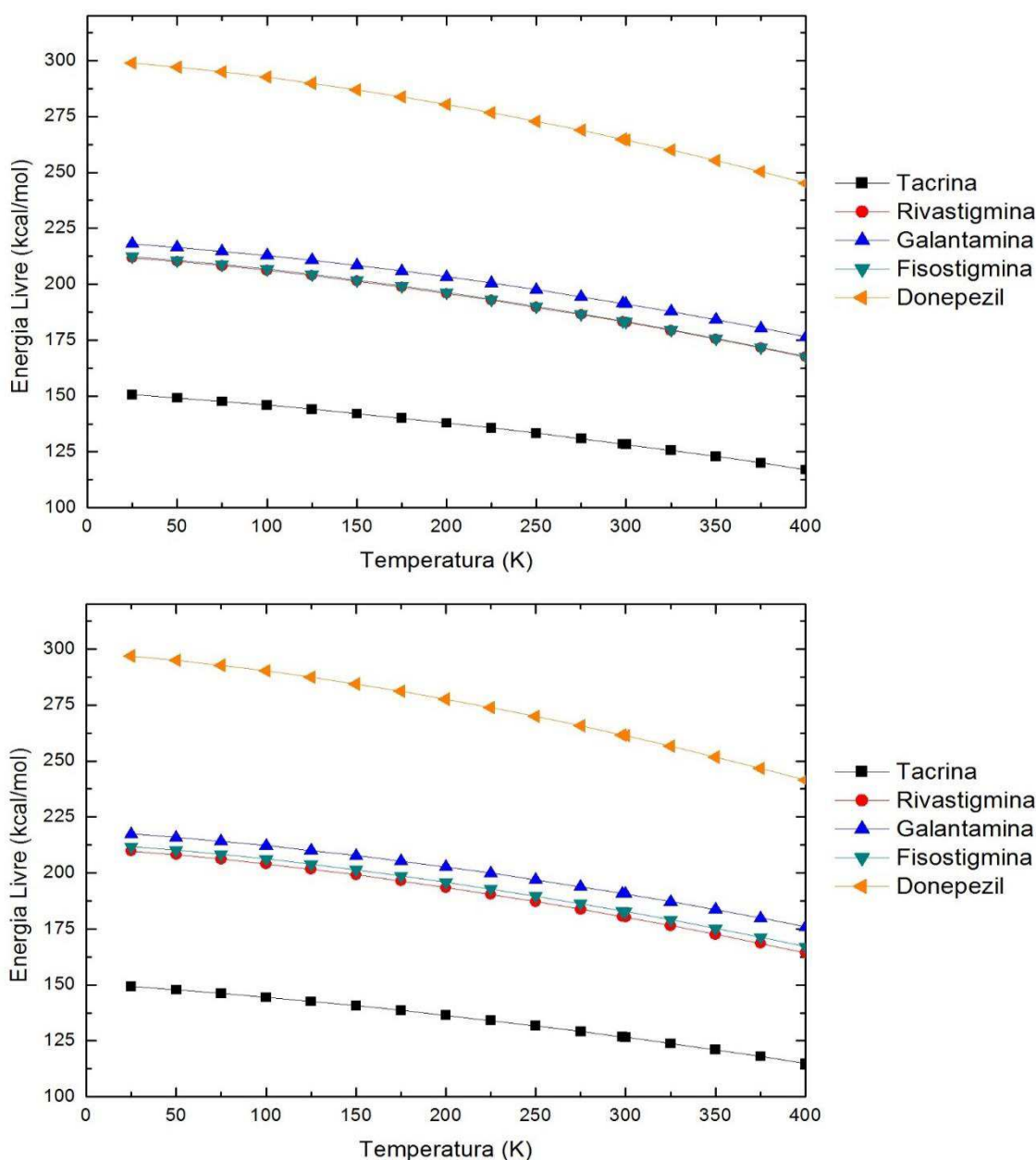
Figura 61 - Capacidade Térmica - Obtida através de cálculos realizados pelas aproximações GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).



Nos gráficos representativos à energia livre notamos que o Donepezil também possui maior variação desta propriedade e seus valores absolutos são sempre bem maiores que as demais moléculas, esta propriedade pode estar relacionada a ao tempo de meia vida de cada molécula, o Donepezil possui cerca de 70 horas de tempo de meia-vida, talvez por apresentar uma maior possibilidade de participação em reações dentro do organismo. Mais uma vez as moléculas Rivastigmina, Galantamina, e Fisostigmina apresentaram comportamento semelhante. Além disso, pelo que é descrito na literatura, a Galantamina apresenta tempo de meia-vida um pouco

superior, o que reforça a relação do resultado com esta propriedade. Em média a energia livre variou de 149.919 kcal/mol a 0 K para 115.989 kcal/mol a 400 K para a Tacrina, de 297.974 kcal/mol a 0 K para 243.343 kcal/mol a 400 K para o Donepezil, de 210.775 kcal/mol a 0 K para 165.943 kcal/mol a 400 K para a Rivastigmina, de 217.708 kcal/mol a 0 K para 176.156 kcal/mol a 400 K para o Galantamina e de 212.047 kcal/mol a 0 K para 167.328 kcal/mol a 400 K para a Fisostigmina.

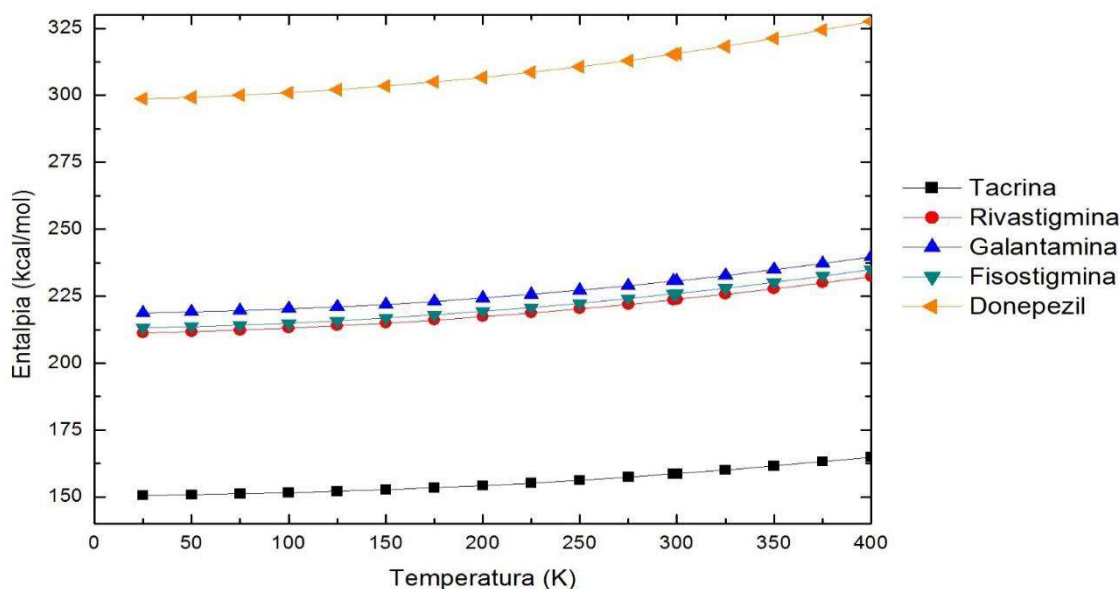
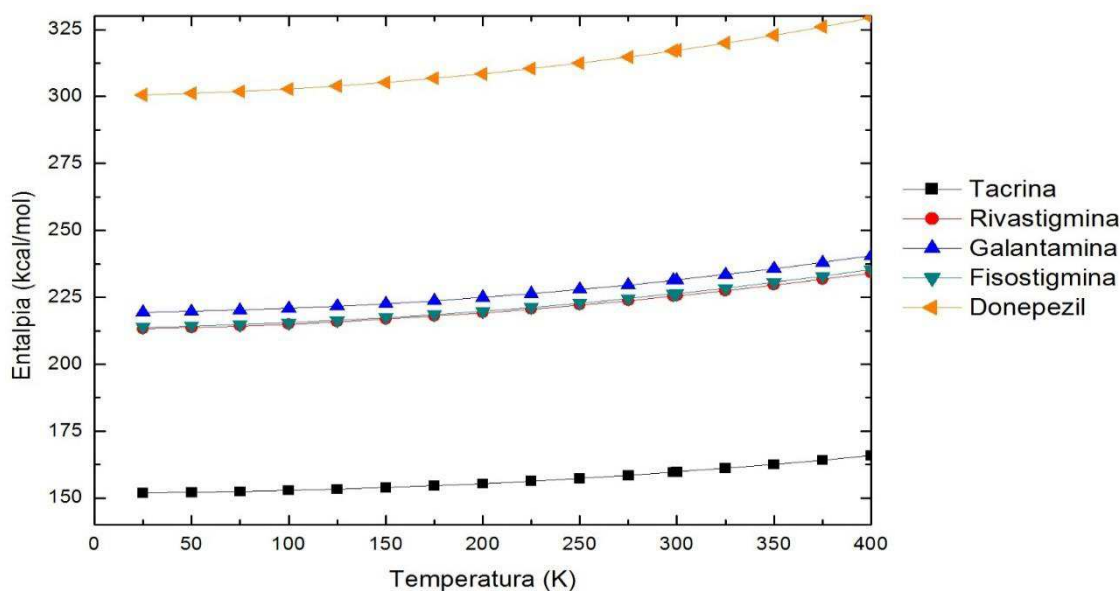
Figura 62 - Energia Livre - Obtida através de cálculos realizados pelas aproximações GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).



A variação de entalpia ocorre em todas as moléculas de forma semelhante, no entanto mais uma vez o Donepezil apresenta maiores valores absolutos que as

demais moléculas. Em média a entalpia variou de 151.271 kcal/mol a 0 K para 165.386 kcal/mol a 400 K para a Tacrina, de 299.657 kcal/mol a 0 K para 328.556 kcal/mol a 400 K para o Donepezil, de 212.272 kcal/mol a 0 K para 233.166 kcal/mol a 400 K para a Rivastigmina, de 219.148 kcal/mol a 0 K para 240.123 kcal/mol a 400 K para o Galantamina e de 213.543 kcal/mol a 0 K para 236.637 kcal/mol a 400 K para a Fisostigmina.

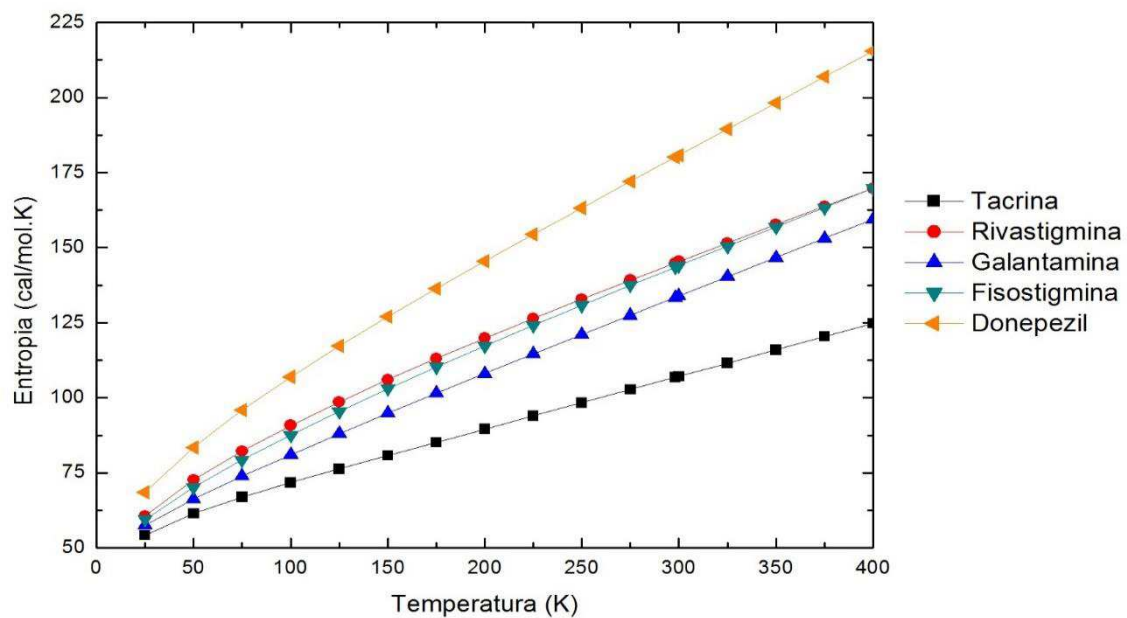
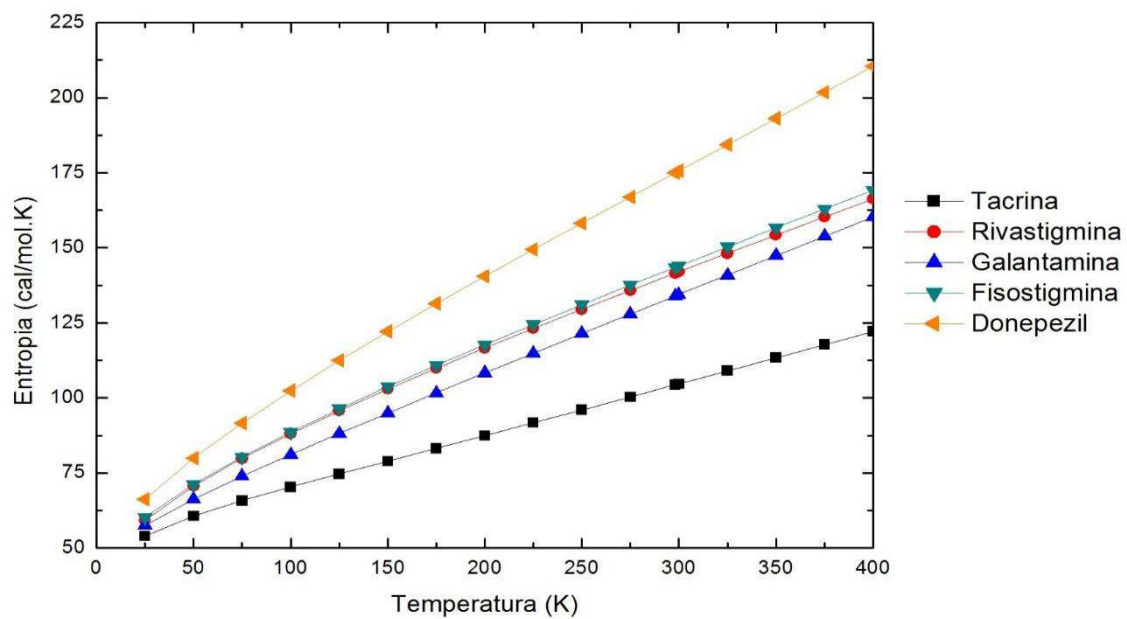
Figura 63 - Entalpia - Obtida através de cálculos realizados pelas aproximações GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).



A variação da Entropia foi maior no Donepezil e ao observarmos os resultados percebemos que há novamente uma semelhança entre os resultados para

Rivastigmina, Galantamina e Fisostigmina. Mas ao traçarmos uma relação entre o número de átomos que compõem termos em ordem decrescente o Donepezil, Galantamina, Fisostigmina, Rivastigmina e Tacrina, está é a mesma ordem que encontraremos se ordenarmos do mesmo modo os resultados obtidos para a entropia, o que mostra uma relação entre estas propriedades. Fato este já evidenciado nos cálculos vibracionais, novamente a ordem em termos de quantidade de modos normais de vibração é a mesma. Possivelmente por apresentar mais átomos em sua composição o Donepezil possui a possibilidade de que haja um aumento maior de sua entropia. Os baixos valores encontrados para a Tacrina podem refletir também o fato de sua estrutura ser mais rígida que as demais.

Figura 64 - Entropia - Obtida através de cálculos realizados pelas aproximações GGA/PBE (superior) e LDA/PWC (inferior).



## Conclusões

Nosso trabalho buscou a estruturas das moléculas em estudo que possuíssem a menor energia, usando aproximações de primeiros princípios de DFT. Em seguida, utilizamos os funcionais de troca e correlação aproximação do gradiente generalizado (GGA/PBE) e aproximação da densidade local (LDA/PWC) para calcularmos as propriedades desejadas: otimização da geometria molecular, densidade de estados, energia dos orbitais moleculares, absorção óptica, espectro infravermelho, espectro Raman e propriedades termodinamicas. Após a realização da pesquisa para encontrarmos a melhor estrutura otimizada, chegamos a conformação de menor energia para as moléculas em: Tacrina (-607.369095 Ha), Donepezil (-1202.085598 Ha), Rivastigmina (-799.160549 Ha), Galantamina (-932.503772 Há) e Fisostigmina (-891.749732 Ha). As energias *HOMO*, *LUMO*, e  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  calculadas para as cinco moléculas pela aproximação GGA/PBE são as seguintes: Tacrina (-4.975 eV, -1.818 eV e -3.157 eV), Donepezil (-4.767 eV, -2.028 eV e -2.739 eV), Rivastigmina (-4.858 eV, -0.923 eV e -3.935 eV), Galantamina (-4.836 eV, -1.058 eV e -3.778 eV) e Fisostigmina (-4.253 eV, -0.770 eV e -3.483 eV). Pela aproximação LDA/PWC temos: Tacrina (-5.056 eV, -1.901 eV e -3.155 eV), Donepezil (-4.920 eV, -2.202 eV e -2.718 eV), Rivastigmina (-5.012 eV, -1.087 eV e -3.925 eV), Galantamina (-5.041 eV, -1.250 eV e -3.791 eV) e Fisostigmina (-4.381 eV, -0.922 eV e -3.459 eV). A variação  $\Delta_{HOMO-LUMO}$ , em valores absolutos para a aproximação GGA/PBE é 3.157 eV para a Tacrina, 2.739 eV para o Donepezil, 3.935 eV para a Rivastigmina e 3.483 eV para a Fisostigmina e são respectivamente 0.002, 0.021, 0.010 e 0.024 eV maiores que pela aproximação LDA/PWC. Para a Galantamina o valor absoluto para  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  pela aproximação GGA/PBE é 3.778 eV, valor 0.013 eV menor que pela aproximação LDA/PWC. Geralmente, os valores obtidos pela aproximação GGA/PBE são maiores que os valores obtidos pela aproximação LDA/PWC fato este observado nos cálculos do gap  $\Delta_{HOMO-LUMO}$  para a Tacrina, o Donepezil, a Rivastigmina e a Fisostigmina, mas não observado em relação a Galantamina. Para melhor compreendermos as contribuições dos energéticos destes resultados foram analisadas as densidades de estados parcial (PDOS) e total (DOS). Ao observarmos as curvas PDOS percebemos que a contribuição mais relevante para a DOS é dada pelo orbital 2p. O nível de Fermi

calculado na aproximação GGA/PBE foi -4,974 eV para a Tacrina, -4,766 eV para o Donepezil, -4,857 eV para a Rivastigmina, -4,836 eV para a Galantamina e -4,252 eV para a Fisostigmina e na aproximação LDA/PWC chegamos ao seguinte resultado, -5,055 eV para a Tacrina, -4,920 eV para o Donepezil, -5,011 eV para a Rivastigmina, -5,041 eV para a Galantamina e -4,380 eV para a Fisostigmina. E as curvas de densidade de estado puderam prever uma densidade diferente de zero em cima do nível de Fermi. Ao calcularmos a absorção óptica obtivemos os seguintes resultados: para a Tacrina percebemos um pico bem destacado em 4,998 eV, tendo também a presença de outros com menor intensidade em 5,686 eV e 5,510 eV na aproximação GGA/PBE e na aproximação LDA/PWC encontramos um pico destacado em 5,019 eV, seguido por outros com relevante importância em 5,765 eV, 5,688 eV e 5,535 eV. Para o Donepezil chegamos aos resultados apresentando um pico preponderante em 3,745 eV na aproximação GGA/PBE e em 3,768 na aproximação LDA/PWC. Para a Rivastigmina percebemos dois picos com relevante destaque nas duas aproximações, na aproximação GGA/PBE estes picos estão presentes em 6,047 eV e 5,609 eV, e na aproximação LDA/PWC em 6,076 eV e 5,584 eV. Para a Galantamina obtivemos um grande número de picos de absorção tendo um destaque maior para os picos em 5,144 eV e 5,535 eV na aproximação GGA/PBE e 5,145 eV e 5,510 eV na aproximação LDA/PWC. Para a Fisostigmina obtivemos o pico de maior intensidade em 4,558 eV na aproximação GGA/PBE e 4,475 eV na aproximação LDA/PWC. Não foi percebido um padrão de deslocamento para mais ou para menos nos valores locais de cada pico em relação as aproximações GGA/PBE e LDA/PWC. As propriedades vibracionais foram calculadas, e a partir das aproximações GGA/PBE e LDA/PWC pudemos encontrar os principais modos vibracionais de cada molécula. Para a Tacrina encontramos 81 modos vibracionais, tanto para o espectro infravermelho como para o espalhamento Raman. Para o Donepezil encontramos 165 modos normais de vibração; Para a Rivastigmina encontramos 113 modos normais de vibração; Para a Galantamina encontramos 120 modos normais de vibração e para a Fisostigmina encontramos 117 modos normais de vibração. Os modos normais calculados demonstraram que a geometria molecular escolhida para as cinco moléculas é estável e se encontra no mínimo estado de energia. Assim, os resultados conformacional, estrutural, optoeletrônico e vibracional apresentados neste trabalho forneceram uma caracterização teórica dos inibidores de acetilcolinesterase: Tacrina, Donepezil, Rivastigmina, Galantamina e Fisostigmina.

Os valores obtidos para as propriedades termodinâmicas estão de acordo como os conceitos físicos apresentados na literatura. Ao analisarmos os resultados para a Capacidade térmica percebemos a variação desta propriedade é bem maior para a molécula de Donepezil, como a capacidade térmica é propriedade extensiva, é esperado que maiores valores sejam obtidos para o Donepezil por possui massa molecular superior as demais moléculas, com aproximadamente 379,49 g/mol. Quanto a energia livre notamos que o Donepezil também possui maior variação desta propriedade e seus valores absolutos são sempre bem maiores que as demais moléculas, esta propriedade pode estar relacionada a ao tempo de meia vida de cada molécula, o Donepezil possui cerca de 70 horas de tempo de meia-vida. A variação de entalpia ocorre em todas as moléculas de forma semelhante, no entanto mais uma vez o Donepezil apresenta maiores valores absolutos que as demais moléculas. A variação da Entropia foi maior no Donepezil e ao observarmos os resultados percebemos que há novamente uma semelhança entre os resultados para Rivastigmina, Galantamina e Fisostigmina. Mas ao traçarmos uma relação entre o número de átomos que compõem teremos em ordem decrescente o Donepezil, Galantamina, Fisostigmina, Rivastigmina e Tacrina, está é a mesma ordem que encontraremos se ordenarmos do mesmo modo os resultados obtidos para a entropia, o que mostra uma relação entre estas propriedades. Os cálculos foram realizados com o intuito de que fosse traçado um perfil termodinâmico destas moléculas, fato este apresentou-se de modo satisfatório pela teoria utilizada, a DFT comprovou ser eficiente para a realização deste trabalho, e com seu auxílio pode ser construído outro modo para entendermos a ação de diversos fármacos. A caracterização termodinâmica pode contribuir para o esclarecimento das variáveis energéticas envolvidas na formação e interação de biomoléculas. O melhor entendimento sobre a formação de complexos compostos por biomoléculas exige o relacionamento das características estruturais às características termodinâmicas relacionadas a esta formação. Apesar de difícil, esta relação pode ser traçada com a ajuda do aparato teórico existente junto a DFT para a realização de procedimentos de modelagem computacional.



## Perspectivas

As principais perspectivas para futuro desenvolvimento do trabalho apresentado aqui incluem:

1. Realizar análises mais detalhadas com o intuito de caracterizar as interações entre as moléculas em estudo e a Acetilcolinesterase, calculando propriedades que indiquem os fatores de como teoricamente ocorre a formação do complexo inibidor-enzima.
2. Caracterizar de modo análogo a este trabalho mais drogas que possuem ação colinérgica e são utilizadas no tratamento do Mal de Alzheimer.
3. Avaliar a interação entre outras possíveis proteínas e pequenas moléculas para a determinação de padrões termodinâmicos e cinéticos de reações.

## Referências

- ANDO, Rômulo Augusto. **Espectroscopia vibracional, Raman ressonante e eletrônica de nitroderivados em sistemas conjugados**. 2005, 137 f, Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química – USP, São Paulo, 2005.
- ASHCROFT, N. W. MERMIM, N. D. **Solid State Physics**. Saunders College, Philadelphia, 1976.
- ATKINS, P.W. **Físico-Química**; vol. 1, 8ª ed. LTC Editora, 2008.
- BIONOVA MATERIALS STUDIO DMOL<sup>3</sup>, Disponível em: <<http://accelrys.com/products/datasheets/forcite.pdf>> Acessado em 28/04/2015
- BIONOVA MATERIALS STUDIO FORCITE, Disponível em: <<http://accelrys.com/products/datasheets/dmol3.pdf>> Acessado em 28/04/2015
- BIONOVA MATERIALS STUDIO OVERVIEW, Disponível em: <<http://accelrys.com/products/datasheets/materials-studio-overview.pdf>> Acessado em 28/04/2015
- BLAKE, C.C.F. FENN, R. H. NORTH, A. C. T. PHILIPS, D. C. POLJAK, R. J. **Structure of Lysozyme: A Fourier map of the electron density at 6Å resolution obtained by X-ray diffraction**, Nature, 196, 1962, p – 1173-1176.
- BURKE, K. PERDEW, J.P. ERNZERHOF, M. **Why semilocal functionals work: accuracy of the on-top pair density of importance of system averaging**. J. Chem. Phys., 109, 1998, p. 3760-3771.
- CEPERLEY, D.M. ALDER, B.J. **Ground state of the electron gas by a stochastic method**. Phys. Rev. Lett., 45, 1980, p-566-569.
- CHRISTOPHER, H. et al. **Extended-Release Physostigmine in Alzheimer Disease**. **Arch. Gen. Psychiatry**, V. 57, 2000.
- Coelho Filho J.M.J.M.C., Birks J. **Physostigmine for dementia due to Alzheimer's disease**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD001499. DOI: 10.1002/14651858.CD001499
- COHEN, N.C. **Guidebook on molecular modeling in drug design**. San Diego: Academic Press, 1996. 361p
- FLICKER, L. **Efficacy of pharmacological treatment of dementia**. Rev. Bras. Psiquiatria, v.24, suppl. 1, pg. 11-14, São Paulo, 2002.
- FRAZAO, N. F. **Bioquímica Quântica de Fármacos Anti-Parkinsonianos**. 2012. 350 f. Tese (Doutorado em Física) – Departamento de Física Teórica e Experimental, UFRN, Natal, 2012.

GOLAN, D.E., TASHJIAN, A.H., ARMSTRONG, E.J., ARMSTRONG, A.W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GUIMARAES, Luciano de Moura. **Perfis de espalhamento Raman ressonante em estruturas unidimensionais de carbono: cadeias lineares e nanotubos quiralmente enriquecidos**. 2011, 122 f, Tese (Doutorado em Física) – Departamento de Física, UFMG, 2011.

HENRIQUES NETO, J. M. **Cálculos *Ab Initio* de Propriedades Estruturais, Eletrônicas e Ópticas de Compostos Caxo3 (X = Si, Ge, Sn)**. 2006, 167 f. Tese (Doutorado em Física) – Departamento de Física Teórica e Experimental, UFRN, Natal, 2006.

INOUYE, Keika; OLIVEIRA, Georgino H. de. **Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para a Doença de Alzheimer**. *Infarma*, v. 15, nº 11-12, 2003.

KIHARA, Takeshi. SHIMOHAMA, Shun. **Alzheimer's Disease and acetylcholine receptors**. *Acta Neurobiol. Exp.* v.64, p. 99-105, 2004.

KNAPP, M.J. KNOPMAN, D.S. SOLOMON, P.R. PENDLEBURY, W.W. DAVIS C.S. GACON, S.L. **A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease**. *J. Am. Med. Assoc.* v.271, p.992-998, 1994.

KOHN, W. SHAM, L. J. **Self-consistent equations including exchange and correlation effects**. *Phys. Rev.* 140, 1965.

MARSHALL, G. R. **Introduction to chemoinformatics in drug discovery – A personal view**. In OPREA, T. I. *Chemoinformatics in drug discovery*. Weinheim: WILEY-VHC, 2004.

MINETT, Thaís Soares Cianciarullo; BERTOLUCCI, Paulo Henrique Ferreira. **Terapia colinérgica na Doença de Alzheimer**. *Revista de Neurociência*, v. 8(1), pg. 11-14, 2000.

NASCIMENTO, E. C. M. Determinação teórica de propriedades relevantes para a atividade inibidor da acetilcolinesterase. 2009, 119 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química, Instituto de Química, UNB, Brasília, 2009.

NORDBERG A. CARLSON LA, WINBLAD B. **Biological markers and the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease**. *Acta Neurol. Scand.* v.85, p. 54-58, 1992.

P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.* 136, B864 (1964).

PEÇANHA, M. A. P. NERI, V. C. **Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer**. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 2, nº 1, 2007.

PERDEW, J.P. BURKE, K. ERNZERHOF, M. **Generalized gradient approximation made simple**. Phys. Rev. Lett., 77, 1996, p. 3865-3868.

PERDEW, J.P. ZUNGER, A. **Self-interaction correction of density-functional approximation for many-electron systems**. Phys. Rev. B 23, 1981, p – 5048-5079.

REBOREDO, Bruno Martins. **Modelagem molecular aplicada ao estudo de ligantes candidatos a fármacos com atividades antileishmaniais**. 2012, 98 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química, UFMS, Campo Grande, 2012.

RODRIGUES, A. G. GALZERANI, J. C. **Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: potencialidades e complementaridades**. Revista Brasileira de Ensino de Física. v. 34, n. 4, 2012.

SHEDGE, S. V. PAL, S. KOESTER, A. M. **Validation and application of auxiliary density perturbation theory and non-iterative approximation to coupled-perturbed Kohn-Sham approach for calculation of dipole-quadrupole polarizability**. Chem. Phys. Lett., 510, 2011, p. 185-190.

SLATER, J. C. **Quantum theory of molecules and solids**. International series in pure and applied physics. McGraw-Hill, Ney York, 1965.

SMITH, D.E. ROBERTS, J. GAGE, F.H. TUSZYNSKI, M.H. **Age-associated neuronal atrophy occurs in the primate brain and is reversible by growth factor gene therapy**. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:10893–8.

SOTO, M. E. F. TORRES, J. E. S. **Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico**. Rev. Mex. Neuro. v. 6, nº 4, 2005.

VIANNA, J. M. FAZZIO, S. CANUTO, A. **Teoria Quântica de Sólidos**. Livraria da Física, São Paulo, 2004.

W. Kohn and L. J. Sham, Phys. Rev. 140, A1133 (1965).

WALLIN, A.K. WATTMO, C. MINTHON, L. **Galantamine treatment in Alzheimer's disease: response and long-term outcome in a routine clinical setting**. Neuropsychiatric Disease and Treatment, v. 7, 2011.

WATKINS, P.B. ZIMMERMAN H.J. KNAPP M.J. GRACON S.L. LEWIS K.W. **Hepatotoxic effects os tacrina administration in patients with Alzheimer's disease**. J. Am. Med. Assoc. v.271, p.985-991, 1994.

YOUNG, Hugh D. FREEDMAN, Roger A. **Física II: Termodinamica e Ondas**. 10<sup>a</sup> ed. São Paulo, Pearson Addison Wesley, 2003.