

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS/FÍSICA

MATHEUS BENEDITO MENDES

ESTRUTURA ELETRÔNICA DE FÁRMACOS DE INTERESSE COMERCIAL

PONTA GROSSA
2020

MATHEUS BENEDITO MENDES

ESTRUTURA ELETRÔNICA DE FÁRMACOS DE INTERESSE COMERCIAL

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física no Programa de Pós-Graduação em Ciências/Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Stori de Lara

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Camilo Junior

PONTA GROSSA
2020

M537 Mendes, Matheus Benedito
 Estrutura eletrônica de fármacos de interesse comercial / Matheus Benedito
 Mendes. Ponta Grossa, 2020.
 73 f.

 Dissertação (Mestrado em Ciências - Área de Concentração: Física),
 Universidade Estadual de Ponta Grossa.

 Orientador: Prof. Dr. Lucas Stori de Lara.

 Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Camilo Junior.

 1. Adapaleno. 2. Manidipino. 3. Tacrolimo. 4. Simulação computacional. I.
 Lara, Lucas Stori de. II. Camilo Junior, Alexandre. III. Universidade Estadual de
 Ponta Grossa. Física. IV.T.

CDD: 615.321

TERMO DE APROVAÇÃO

MATHEUS BENEDITO MENDES

“Estrutura eletrônica de fármacos de interesse comercial”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção no grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências – Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

Orientador:



Prof. Dr. Lucas Stori de Lara– UEPG/PR – Presidente



Prof. Dr. Eduardo Lemos de Sá - UFPR/PR – Titular



Prof. Dr. Sérgio Ricardo de Lázaro - UEPG/PR – Titular

Ponta Grossa, 29 de maio de 2020.

AGRADECIMENTOS

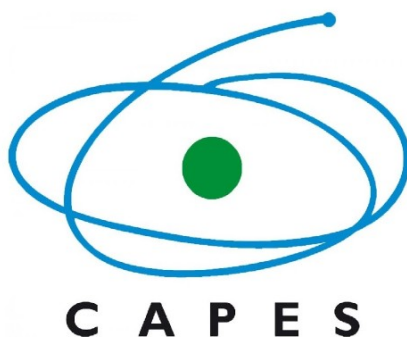
A Deus, que me permitiu chegar até aqui, e concluir esta etapa da vida. “Confia ao Senhor as tuas obras, e teus pensamentos serão estabelecidos.” (Provérbios 16:3)

Aos meus pais, Wilson e Lucia, os quais eu amo muito, e sempre os terei em consideração.

Ao Prof. Alexandre Camilo, pela oportunidade de participar de mais um trabalho, e à Prof.^a Andressa Novatski, pelo auxílio com os dados de FTIR e Raman utilizados nesse trabalho.

Ao DEINFO e ao Observatório Astronômico, por permitirem o uso de seus HPCs para algumas das simulações que foram realizadas, e ao FINEP CT- Infra, que financia o cluster do DEINFO, e ao CAPES/Pró-Equipamentos que financia o cluster do Observatório.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.



Meus sinceros agradecimentos a todos.

RESUMO

A simulação computacional de moléculas de fármacos cresce na medida dos avanços da tecnologia em hardware e software. Os métodos da teoria da Mecânica Quântica, que baseiam-se na solução da Equação de Schrödinger para muitos corpos, permitem o cálculo de muitas das propriedades dessas moléculas, como geometria, distribuição de cargas e dipolo elétrico, níveis eletrônicos e orbitais moleculares, transições eletrônicas (espectro UV-Vis), assim como as transições vibracionais (espectros Infravermelho e Raman). Esses métodos costumam ser divididos em três categorias: (i) *ab initio*, quando empregam um cálculo completamente teórico, baseado na teoria de Hartree-Fock, (ii) semiempíricos (SE), quando empregam parâmetros experimentais para simplificação dos métodos *ab initio*, e (iii) *Density Functional Theory* (DFT), como o nome sugere, baseados sobre funcionais das funções de densidade eletrônica. O objetivo desse trabalho foi obter as propriedades de três fármacos de interesse comercial: adapaleno (ADAP), manidipino (MAN) e tacrolimo (TAC), utilizando cinco métodos SE e um DFT. Os resultados foram comparados em três esquemas: SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT, onde o primeiro indica o método utilizado na obtenção da geometria, e o segundo o método utilizado na extração das propriedades eletrônicas e vibracionais. Buscou-se verificar qual adequa-se melhor aos dados experimentais, no caso, em relação as posições dos picos espectrais, conforme encontrados em vários artigos pela literatura. Em geral, foi verificada uma consistência dos resultados na descrição das geometrias e propriedades eletrônicas, com algumas diferenças no gap HOMO – LUMO (Δ), e nos valores de dipolo. Para os espectros, observou-se que os esquemas SE/DFT e DFT/DFT apresentaram, em geral, uma melhor descrição dos fármacos, com desvios e dispersões significativamente menores dos valores experimentais. Nos espectros Raman, essa dispersão se mostrou menor em comparação ao Infravermelho, pois nesses foram encontrados poucos modos de *stretching* na literatura, em que os desvios dos valores experimentais são consideravelmente maiores.

Palavras chave: adapaleno, manidipino, tacrolimo, simulação computacional.

ABSTRACT

The computational simulation of drug molecules grows in the same measure of advances in hardware and software technologies. The methods of Quantum Mechanics theory, which are based in solving n-body Schrödinger Equation, permits the calculation of many properties of these molecules, like geometry, charge distribution and dipole moment, electronic levels and molecular orbitals, electronic transitions (UV-Vis spectrum) and vibrational transitions (Infrared and Raman spectra). These methods are usually separated in three categories: (i) *ab initio*, for those which calculation is entirely theoretical, based on Hartree-Fock theory, (ii) semi-empirical, for those which employ experimental parameters for simplification of *ab initio* methods, and (iii) *Density Functional Theory* (DFT) methods, which, as name suggests, are based on functionals of electronic density functions. The objective of this paper was to obtain the electronic properties of three drugs of commercial interest, namely: adapalene (ADAP), manidipine (MAN) and tacrolimus (TAC), by using five SE methods and one DFT. Results were compared in three schemes: SE/SE, SE/DFT and DFT/DFT, where in the first is indicates the method used in geometry optimization, and in the second the method used to extract electronic and vibrational properties. In general, it was verified consistency in results of geometry description and electronic properties, with a few differences in HOMO – LUMO gap (Δ) and dipole values. For spectra, it was observed that SE/DFT and DFT/DFT schemes presented, in general, a better description of the drugs, with significantly less deviation and dispersion from experimental values. In Raman spectra, dispersion appeared lesser in comparison with Infrared spectra, for in these, few *stretching* modes were obtained in literature, whose values deviate considerably from experimental.

Keywords: adapalene, manidipine, tacrolimus, computational simulation.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Ilustração das superfícies de energia potencial. No gráfico abaixo, o eixo das abscissas representa as coordenadas nucleares, e o eixo das ordenadas uma escala arbitrária de energia. As duas curvas são PES, dos estados fundamental e excitado, enquanto as retas paralelas à abscissa são os níveis de energia vibracionais definidos sobre essas curvas. Sobre esses níveis definem-se as transições eletrônicas (em azul) e vibracionais (em vermelho).....24
- Figura 2 – Orbitais moleculares da molécula de água (H₂O), com destaque aos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, com energias de -14 eV e +6 eV, respectivamente.....27
- Figura 3 – Modos vibracionais básicos de uma molécula.....28
- Figura 4 – Numeração dos átomos pesados das moléculas de a) ADAP, b) MAN e c) TAC.....36
- Figura 5 – Geometrias obtidas pelos métodos semiempíricos. Da esquerda à direita, as moléculas de ADAP, MAN e TAC.....41
- Figura 6 – Espectro UV-Vis experimental do ADAP.....43
- Figura 7 – Espectros UV-Vis obtidos pelo cálculo teórico das transições eletrônicas, por meio dos métodos ZINDO/S (SE) e B3LYP (DFT), sobre as geometrias SE do ADAP, conforme indicado no canto superior direito de cada gráfico. Os picos #1, #2 e #3 que possuem correspondência experimental são indicados nos gráficos.....44
- Figura 8 – Cloridrato de manidipino, substância em pó de cor amarelada.....46
- Figura 9 – Espectros UV-Vis obtidos pelo cálculo teórico das transições eletrônicas, por meio dos métodos ZINDO/S (SE) e B3LYP (DFT), sobre as geometrias

SE do MAN, conforme indicado no canto superior direito de cada gráfico. Os picos #1 e #2 que possuem correspondência experimental são indicados nos gráficos.....	47
Figura 10 – Espectros UV-Vis obtidos pelo cálculo teórico das transições eletrônicas, por meio dos métodos ZINDO/S (SE) e B3LYP (DFT), sobre as geometrias SE do TAC, conforme indicado no canto superior direito de cada gráfico. O pico #1 que possui correspondência experimental está indicado nos gráficos SE/DFT.....	49
Figura 11 – Distribuições dos orbitais HOMO e LUMO, para as metodologias SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT, na molécula de ADAP.....	53
Figura 12 – Distribuições dos orbitais HOMO e LUMO, para as metodologias SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT, na molécula de MAN.....	54
Figura 13 – Distribuições dos orbitais HOMO e LUMO, para as metodologias SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT, na molécula de TAC.....	55
Figura 14 – Espectros Infravermelho e Raman do ADAP para as geometrias SE, cálculo SE PM3 (SE/SE).....	57
Figura 15 – Espectros Infravermelho e Raman do ADAP para as geometrias SE, cálculo DFT funcional B3LYP (SE/DFT).....	57
Figura 16 – Espectros Infravermelho e Raman do MAN para as geometrias SE, cálculo SE PM3 (SE/SE).....	58
Figura 17 – Espectros Infravermelho e Raman do MAN das geometrias SE, cálculo DFT funcional B3LYP (SE/DFT).....	58
Figura 18 – Espectros Infravermelho e Raman do TAC para as geometrias SE, cálculo SE PM3 (SE/SE).....	59

Figura 19 – Espectros Infravermelho e Raman do TAC para as geometrias SE, cálculo DFT funcional B3LYP (SE/DFT).....	59
Figura 20 – Espectros Infravermelho e Raman das geometrias DFT, cálculo DFT funcional B3LYP (DFT/DFT).....	60
Figura 21 – Espectros experimentais Infravermelho do ADAP e TAC.....	60
Figura 22 – EMA dos picos teóricos Infravermelho calculados pelo método SE PM3 para os três fármacos, separados por geometria.....	63
Figura 23 – EMA dos picos teóricos Infravermelho calculados pelo método DFT B3LYP para os três fármacos, separados por geometria.....	64
Figura 24 – EMA dos picos teóricos Raman calculados pelo método SE PM3, separados por geometria.....	64
Figura 25 – EMA dos picos teóricos Raman calculados pelo método DFT B3LYP para os três fármacos, separados por geometria.....	65
Figura 26 – EMA dos picos teóricos UV-Vis do ADAP, separados por geometria.....	65
Figura 27 – EMA dos picos teóricos UV-Vis do MAN, separados por método.....	66
Figura 28 – EMA dos picos teóricos UV-Vis do TAC, obtidos somente no cálculo B3LYP, TDDFT.....	66

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Comprimentos de ligação teóricos, em ångströms, entre átomos (exceto hidrogênios) na molécula de ADAP, para os métodos AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT).....37
- Tabela 2 – Comprimentos de ligação teóricos, em ångströms, entre átomos (exceto hidrogênios) na molécula de MAN, para os métodos AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT).....38
- Tabela 3 – Comprimentos de ligação teóricos, em ångströms, entre átomos (exceto hidrogênios) na molécula de TAC, para os métodos AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT).....39
- Tabela 4 – Principais transições eletrônicas do ADAP, selecionadas dentre os resultados de cada geometria (AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP), e separadas por método de correlação eletrônica utilizado: CIS, ZINDO/S (SE), e TDDFT, B3LYP/6-311G(d,p) (DFT). Para cada transição, são apresentados os comprimentos de onda espectrais (λ), orbitais envolvidos ($H-n \rightarrow L+m$) e a força de oscilador (fosc).....45
- Tabela 5 – Principais transições eletrônicas do MAN, selecionadas dentre os resultados de cada geometria (AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP), e separadas por método de correlação eletrônica utilizado: CIS, ZINDO/S (SE), e TDDFT, B3LYP/6-311G(d,p) (DFT). Para cada transição, são apresentados os comprimentos de onda espectrais (λ), orbitais envolvidos ($H-n \rightarrow L+m$) e a força de oscilador (fosc).....48
- Tabela 6 – Principais transições eletrônicas do TAC, selecionadas dentre os resultados de cada geometria (AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP), e separadas por método de correlação eletrônica utilizado: CIS, ZINDO/S (SE), e TDDFT, B3LYP/6-311G(d,p) (DFT). Para cada transição, são

	apresentados os comprimentos de onda espectrais (λ), orbitais envolvidos ($H-n \rightarrow L+m$) e a força de oscilador (f_{osc}).....	50
Tabela 7	– Energias dos orbitais H, L do ADAP, MAN e TAC, o gap Δ , e o dipolo elétrico calculado para cada geometria.....	52
Tabela 8	– Correspondências entre os picos experimentais com picos teóricos (em cm^{-1}) calculados pelo método SE PM3. Valores da aproximação harmônica corrigidos com o fator de escala 0,974.....	61
Tabela 9	– Correspondências entre os picos experimentais com picos teóricos (em cm^{-1}) calculados pelo método DFT B3LYP. Valores da aproximação harmônica corrigidos com o fator de escala 0,961.....	62
Tabela 10	– Pré-fatores computacionais calculados do tempo de simulação (em segundos) de cada método. Cor da célula indica software utilizado, e cor do texto indicam o computador em que foram realizados os cálculos.....	68

LISTA DE SIGLAS

ANO	Atomic Natural Orbital
ADAP	Adapaleno
CC	Coupled Cluster
CI	Configuration Interaction
CSD	Cambridge Structural Database
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
DFT	Density Functional Theory
EMA	Erro Médio Absoluto
FTIR	Fourier Transform Infrared
GTO	Gaussian Type Orbital
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
INDO	Intermediary Neglect of Differential Overlap
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MAN	Manidipino
MP	Møller Plesset
NDDO	Neglect of Differential Diatomic Overlap
OA	Orbital Atômico
OM	Orbital Molecular
PES	Potential Energy Surface
QM/MM	Quantum Mechanics/Molecular Mechanics
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
QSIR	Quantitative Structure-Interaction Relationship
RMSE	Root Mean Squared Error
SCF	Self Consistent Field
SE	Semiempírico
STO	Slater Type Orbital
TAC	Tacrolimo
TDDFT	Time Dependent Density Functional Theory
UV-Vis	Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1	MÉTODOS NUMÉRICOS.....	18
3.1.1	Ab initio e Hartree-Fock.....	19
3.1.2	Semiempíricos (SE).....	20
3.1.3	<i>Density Functional Theory</i> (DFT).....	21
3.2	SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL.....	23
3.3	CONJUNTOS DE BASES ATÔMICAS.....	29
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1	GEOMETRIAS.....	31
4.2	ESPECTROS E PROPRIEDADES MOLECULARES.....	31
4.3	PRÉ-FATOR COMPUTACIONAL.....	32
4.4	DADOS EXPERIMENTAIS.....	32
4.5	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	33
5	RESULTADOS.....	35
5.1	GEOMETRIAS.....	35
5.2	ESPECTROS.....	42
5.2.1	Espectros eletrônicos (UV-Vis).....	42
5.2.2	Propriedades Eletrônicas.....	51
5.2.3	Espectros vibracionais (Infravermelho, Raman).....	56
5.2.4	Comparação de Desempenho entre as Metodologias Teóricas.....	63
5.3	PRÉ-FATOR COMPUTACIONAL.....	67
6	CONCLUSÕES.....	69
	REFERÊNCIAS.....	71

1 INTRODUÇÃO

No estudo teórico de átomos, moléculas e sistemas moleculares, a chegada dos primeiros computadores às universidades na década de 50 ocasionou em um profundo impacto nessa área de pesquisa. Nessa época, os métodos teóricos existentes deram origem aos vários algoritmos computacionais utilizados até hoje, por meio dos trabalhos teóricos e computacionais, citando alguns como exemplo, de Boys, Löwdin, Nesbet, Slater, Pople, Parr, Roothaan (SCHAEFER, 1988). Assim formaram-se as bases de um novo ramo de pesquisa: a Química Computacional.

Desde então, houve uma grande ramificação dos métodos numéricos disponíveis para essa finalidade, que permitem analisar uma vasta gama de propriedades desses sistemas, tanto de interesse físico quanto químico. Por exemplo, em sistemas moleculares podem ser obtidas propriedades eletrônicas, como distribuição de cargas, dipolo elétrico, orbitais moleculares e gap HOMO – LUMO, propriedades estruturais, como a geometria, com comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos, calor de formação, caminhos de reações químicas, assim como simular os resultados de métodos de caracterização espectroscópicos usualmente empregados em laboratório (UV-Vis, Raman, FTIR, Mossbauer, Raios-X, etc.).

Hoje, esses métodos também se empregam no estudo de fármacos em nível molecular, sendo recorrente o uso desses métodos computacionais por acadêmicos e pesquisadores, que regularmente necessitam-nas como auxílio na tarefa de desenvolvimento e aprimoramento de fármacos (LIU et al., 2018; LONG et al., 2012). O estudo teórico computacional de fármacos é feito por métodos de Dinâmica Molecular, advindos da teoria clássica ou da teoria quântica.

Os métodos de teoria clássica são algoritmos que modelam as moléculas por meio de campos de força clássicos (*force-field*), parametrizados por resultados experimentais ou de cálculos computacionais de modelos quânticos, e são utilizados geralmente em modelos de *docking*, ou seja, de modelagem da interação de um sistema composto por um fármaco com um determinado substrato. Os modelos de teoria quântica, por outro lado, partem de uma teoria de primeiros princípios, e por isso permitem uma descrição mais precisa no nível molecular, pois permitem uma

visualização mais precisa da estrutura eletrônica. Isso, por exemplo, pode ser usado na determinação de relações estrutura-atividade (QSAR) em fármacos, que “explicam o mecanismo de ação de um droga no nível molecular, e predizem seu metabolismo *in vivo* e seus efeitos colaterais”¹ (LONG et al., 2012, p. 140, tradução nossa) assim como na quantificação da interação entre estruturas (QSIR) dos modelos de *docking*. (UESAWA; MOHRI, 2012). No entanto, possuem um custo computacional elevado, de modo que são usados em sistemas de poucos átomos, como moléculas individuais de fármacos, ou restritas em regiões de interesse em um sistema em que se usam métodos de teoria clássica, no que denominam-se de métodos QM/MM (LONG et al., 2012, p. 141). Em ambos os casos, observa-se extensa pesquisa quanto ao desempenho dos algoritmos computacionais existentes, que pode ser encontrada pela literatura (BRASCA et al., 2013; OGAWA et al., 2015; UMAR et al., 2019), para uma grande variedade de moléculas e de propriedades de interesse simuladas.

Neste trabalho, trataremos de três fármacos, que são: adapaleno (ADAP), manidipino (MAN) e tacrolimo (TAC). Em comum, são medicamentos correntes, de uso comercial, e amplamente discutidos na literatura, que serão a base de nosso estudo comparativo de metodologias computacionais, por meio da análise teórica de suas estruturas eletrônicas e vibracionais. O ADAP é um fármaco empregado no tratamento da *acne vulgaris*, pertencendo à terceira geração de retinoides tópicos, derivados da vitamina A comumente utilizados nesse tipo de tratamento, que minimiza efeitos de irritação da pele durante a aplicação (PISKIN; UZUNALI, 2007). Os medicamentos dessa classe são muito utilizados por serem “os agentes comedolíticos mais efetivos para o tratamento de *acne vulgaris*, por normalizar ou mesmo aumentar o processo de descamação”² (PISKIN; UZUNALI, 2007, p. 622, tradução nossa).

O MAN é empregado no tratamento da hipertensão, pois é uma dihidropiridina antagonista de cálcio, que causa vasodilatação por agir nas células da musculatura lisa, reduzindo a pressão sanguínea por mais de 24 horas. (CHEER; MCCLELLAN, 2001, p. 1777). Schmieder (2008, p. 69, tradução nossa) nota que:

1 “[...] explain the mechanism of drug action at the molecular level and predict drug *in vivo* metabolism and side effects, [...]”. (LONG, 2012).

2 “They are the most effective comedolytic agents for the treatment of acne vulgaris by normalizing or even increasing the desquamation process, [...]” (PISKIN; UZUNALI, 2007).

“Resultados recentes de amplos estudos randomizados mostraram reduções na mortalidade e morbidade cardiovascular (CV) em pacientes com hipertensão tratados com antagonistas de cálcio, com benefícios comparáveis àqueles vistos em classes de drogas mais antigas, como os antagonistas do adrenoceptor- β (bloqueadores β) e diuréticos, e potenciais benefícios adicionais em termos de prevenção de derrames.”³

Esse fármaco também é administrado em pacientes com diabetes, pois “a coexistência da *diabetes mellitus* com a hipertensão a grosso modo dobra o risco de eventos cardiovasculares”⁴ (SCHMIEDER, 2008, p. 70, tradução nossa). A aplicação preventiva nesses casos “reduz em 63% o risco de causalidades cardíacas em pacientes idosos com *diabetes mellitus* (derrames por 73%)”⁵ (SCHMIEDER, 2008, p. 70, tradução nossa).

O TAC é um potente imunossupressor, comumente utilizado em transplantes de órgãos, por “suprimir a produção de interleucina-2 associada com a ativação de células T, desse modo inibindo a diferenciação e proliferação de células T citotóxicas”⁶ (FUNG, 2004, p. 41, tradução nossa), evitando rejeição do tecido implantado. Diferentemente dos outros dois fármacos citados, possui origem biológica, tendo sido descoberto em 1984 ao se isolarem compostos de fermentação da bactéria *Streptomyces tsukubensis*, encontrada sob o solo na base do Monte Tsukuba, localizado 60 km a nordeste de Tóquio (FUNG, 2004; NG; IKEDA, 2009).

3 “Recent results from large randomised studies have shown reductions in CV mortality and morbidity in patients with hypertension treated with calcium antagonists, with overall CV benefits comparable to those seen with older drug classes such as β -adrenoceptor antagonists (β -blockers) and diuretics, and potential additional benefit in terms of stroke prevention.” (SCHMIEDER, 2008).

4 “[...] the co-existence of diabetes mellitus with hypertension roughly doubles the risk of CV events.” (SCHMIEDER, 2008).

5 “[...] reduce the risk of cardiac end-points in elderly patients with diabetes mellitus by 63% (stroke by 73%)” (SCHMIEDER, 2008).

6 “[...] to suppress interleukin-2 production associated with T-cell activation, thus inhibiting the differentiation and proliferation of cytotoxic T cells.” (FUNG, 2004).

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é a simulação das propriedades de três fármacos de interesse comercial, no caso as estruturas eletrônica e vibracional, por métodos da teoria quântica, bem como os espectros UV-Vis, Infravermelho e Raman, relacionados a essas estruturas. Procurou-se verificar, para três classes de metodologia teórica distintas (SE/SE, SE/DFT, DFT/DFT, conforme Capítulo 4), se há consistências nas descrições fornecidas independentemente do esquema utilizado, no caso das geometrias, orbitais HOMO e LUMO e dipolo elétrico, e qual adequa-se melhor aos dados existentes na literatura experimental, no caso das posições dos picos espectrais UV-Vis, Infravermelho e Raman. Acrescenta-se que esse trabalho também visa preencher uma lacuna, pois até onde foi possível observar, não há trabalhos teóricos desse escopo sobre esses fármacos, embora todos sejam correntes por mais de 20 anos.

Para isso, foi realizada uma análise estatística básica, sobre cada classe de metodologias, dos valores calculados das posições das linhas espectrais no UV-Vis, Infravermelho e Raman para os três fármacos, ADAP, MAN e TAC, em relação aos dados experimentais, pelas ferramentas usuais do cálculo de EMA e RMSE. Para observar se há consistências das descrições entre as metodologias, todos os dados importantes obtidos nas simulações foram devidamente organizados e detalhadamente apresentados, em tabelas e ilustrações das geometrias das moléculas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O estudo de sistemas atômicos e moleculares por meio da teoria quântica está diretamente ligado à Equação de Schrödinger para um sistema de N corpos ($N > 2$). Essa equação, no caso não-relativístico e independente do tempo, mantém a forma usual conhecida para sistemas de partícula única, que na notação de Dirac é colocada como

$$\hat{H}|\Psi\rangle = E|\Psi\rangle, \quad (1)$$

onde $\Psi = \Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n; \mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_N) = \Psi(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_\alpha\})$ é uma função de onda parametrizada pelas configurações dos n elétrons e N núcleos de uma molécula. O Hamiltoniano é composto pela soma dos operadores de energia cinética dos elétrons e núcleos com a soma dos potenciais de atração e repulsão entre os elétrons e núcleos presentes na respectiva molécula (JENSEN, 2007, p. 82),

$$\begin{aligned} \hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_n + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} = & -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2M_\alpha} \sum_\alpha \nabla_\alpha^2 \\ & - \sum_{\alpha,i} \frac{Z_\alpha e^2}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_i|} + \sum_{i<j} \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \sum_{\alpha,\beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_\beta|}. \end{aligned} \quad (2)$$

A Equação (1) não possui solução analítica geral, pois os graus de liberdade do sistema não são completamente separáveis (LEVINE, 2013, p. 289), restando somente a possibilidade em resolvê-la de modo aproximado, e por meio de algoritmos numéricos. Uma simplificação usual desse problema envolve a separação das funções de onda dos núcleos e dos elétrons, de modo que possamos tratar as estruturas eletrônica e nuclear isoladamente. Para isso, separam-se do Hamiltoniano total (2) todos os termos que dependem da configuração eletrônica $\{\mathbf{r}_i\}$, mais os termos de repulsão núcleo-núcleo, em um Hamiltoniano eletrônico $\hat{H}_{el}$,

$$\hat{H}_{el} = \sum_i \hat{h}_i + \sum_{i<j} \hat{g}_{ij} + \hat{V}_{nn}, \quad h_i = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_\alpha \frac{Z_\alpha e^2}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_i|}, \quad g_{ij} = \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}, \quad (3)$$

onde $\hat{h}_i$ e $\hat{g}_{ij}$ são, respectivamente, os operadores de um e dois elétrons (JENSEN, 2007, p. 88). Esse Hamiltoniano coloca a parte apenas o termo de energia cinética dos núcleos, o qual se considera ter efeito desprezível sobre os elétrons. Assim, podemos empregar uma separação de variáveis da função Ψ : por um lado, uma função de onda

eletrônica $\Psi_{el}(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_\alpha\})$, e uma função de onda nuclear $\Psi_N(\{\mathbf{R}_\alpha\})$, de modo que $\Psi = \Psi_{el} \Psi_N$, as quais, pela separação do Hamiltoniano (1), temos

$$\hat{H}_{el}|\Psi_{el}\rangle = E_{el}|\Psi_{el}\rangle, \quad (4)$$

$$\hat{H}_n|\Psi_n\rangle = (\hat{T}_n + E_{el})|\Psi_n\rangle = E_n|\Psi_n\rangle, \quad (5)$$

onde $E_{el} = E_{el}(\{\mathbf{R}_\alpha\})$, e E_n uma constante (JENSEN, 2007, p. 83-84). É ao conjunto de suposições empregado no caminho da Equação (1) até as Equações (4) e (5) que se denomina por aproximação *Born-Oppenheimer*, sendo o ponto de partida de todos os métodos numéricos atuais.

Observa-se que a Equação (4), que é a equação de onda eletrônica, é análoga a um modelo em que o conjunto de elétrons é colocado sobre um potencial nuclear fixo, com núcleos posicionados conforme a configuração $\{\mathbf{R}_\alpha\}$. A Equação (5), por sua vez, é a equação de onda nuclear, análoga a um modelo em que o conjunto de núcleos está sobre o efeito de um potencial dependente de suas posições, dado pela energia eletrônica $E_{el}(\{\mathbf{R}_\alpha\})$. Portanto, a chave da análise de ambas as estruturas, eletrônica e nuclear, em uma molécula, é a configuração dos núcleos em interdependência à estrutura eletrônica do sistema, por meio da análise da função de energia eletrônica, como é melhor apresentado na Seção 3.2. Mas antes de ser discutido esse ponto, deve-se antes ser feita uma breve descrição dos métodos numéricos para soluções aproximativas da Equação de Schrödinger.

3.1 MÉTODOS NUMÉRICOS

Existem três classes principais de métodos computacionais de teoria quântica, que são: *ab initio*, semiempíricos e DFT. Todos procuram resolver a equação de onda eletrônica (4), em geral por meio do princípio variacional. Como a energia eletrônica de uma função eletrônica arbitrária $\Psi'(\{\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha\})$ pode ser obtida pelo cálculo numérico da integral $\langle \Psi' | \hat{H}_{el} | \Psi' \rangle = E'$, considerando $\langle \Psi' | \Psi' \rangle = 1$, o princípio variacional da Mecânica Quântica afirma que a solução da Equação (4) é aquela que minimiza o valor de E' , de forma que $\Psi' = \Psi_{el}$ e $E' = E_{el}$. Essa consideração está implícita em todos os métodos, independentemente do modo particular que esse cálculo é feito. Nas

próximas subseções segue um pouco da teoria básica desses métodos, e suas características.

3.1.1 *Ab initio* e Hartree-Fock

Os algoritmos *ab initio* empregam um cálculo puramente teórico do Hamiltoniano e da função de onda, sem uso de parâmetros experimentais além das constantes físicas usuais, como a constante de Planck, massa do elétron, constante de permissividade elétrica, etc. (LEVINE, 2013, p. 436). Alguns exemplos são o método HF, e métodos de correlação eletrônica, como CI, CC e MP, entre outros.

A teoria HF, em particular, introduz o importante conceito de orbital molecular, fundamental aos métodos computacionais de teoria quântica, pois é o que em grande parte permite a implementação desses métodos. Os orbitais moleculares são funções $\phi_i(\mathbf{r}_j) \equiv \phi_i(j)$, cada orbital i dependendo somente da posição e spin do elétron j , que fatoram a função de onda eletrônica. Usualmente, esse produto é expresso por meio da equação

$$\Psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \cdots & \phi_N(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \cdots & \phi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(N) & \phi_2(N) & \cdots & \phi_N(N) \end{vmatrix}, \quad (6)$$

em que o Determinante de Slater é introduzido para que a função de onda seja antissimétrica, e por consequência garantir o Princípio de Exclusão de Pauli de modo *ad hoc* (JENSEN, 2007, p. 87).

Esses orbitais podem ser escritos como uma combinação linear de funções $\chi_i(\mathbf{r}_j) \equiv \chi_i(j)$, conhecidas como *orbitais atômicos* (JENSEN, 2007, p. 94), de modo que

$$|\phi_i\rangle = \sum_j c_{ij} |\chi_j\rangle, \quad c_{ij} = \langle \chi_j | \phi_i \rangle, \quad (7)$$

cujas formas da equação remete a equivalência entre a álgebra de espaços de funções integráveis, e de espaços vetoriais de dimensão infinita. Isso permite que a energia eletrônica, assim como as energias orbitais, que na teoria HF são dadas pelo operador de um elétron de Fock,

$$\hat{F}_i |\phi_i\rangle = \varepsilon_i |\phi_i\rangle, \quad (8)$$

sejam calculadas pelas técnicas usuais de resolução de problemas de autovalores em espaços vetoriais. Na teoria HF, essa aplicação em questão resulta nas equações de Roothaan-Hall, baseadas no problema de autovalores do operador de elétron único de Fock, que são resumidas a forma matricial

$$\mathbf{F}\mathbf{C} = \mathbf{S}\mathbf{C}\boldsymbol{\varepsilon}, \quad (9)$$

onde as matrizes $\mathbf{F}$, $\mathbf{C}$, $\mathbf{S}$, $\boldsymbol{\varepsilon}$ são, respectivamente, a matriz de Fock, a matriz de coeficientes, a matriz de sobreposição e a matriz de autovalores ε (JENSEN, 2007, p. 94). O procedimento iterativo empregado para a resolução dessa equação é o que se denomina algoritmo de campo autoconsistente (*Self Consistent Field*, ou SCF).

3.1.2 Semiempíricos (SE)

Os métodos semiempíricos (SE) são simplificações dos cálculos *ab initio*, que parametrizam os valores das integrais de um e dois elétrons,

$$h_{\mu\nu} = \langle \mu_A | \hat{h}_{AB}(1) | \nu_B \rangle, \quad \hat{h}_{AB}(1) = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \frac{Z_A e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} - \frac{Z_B e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_B|} \quad (10)$$

$$G_{\mu\nu\rho\sigma} = \langle \mu_A \nu_B | \hat{g}(1,2) | \rho_A \sigma_B \rangle \equiv \langle \mu_A \nu_B | \rho_A \sigma_B \rangle, \quad (11)$$

onde $\hat{h}(1)$, $\hat{g}(1,2)$ são operadores de um e dois elétrons, μ , ν , ρ , σ são orbitais atômicos na notação usual dos métodos SE, e A , B , os átomos em que se centram esses orbitais. Nas Equações (10) e (11) está implícita a aproximação de *Zero Differential Overlap* (ZDO), em que a sobreposição de orbitais é desprezada, de modo que a matriz de sobreposição é igual a uma matriz unidade, ou $\langle \mu_A | \nu_B \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB}$, e são desconsideradas as integrais de um elétron em três centros, e dois elétrons em três e quatro centros, ou seja,

$$\langle \mu_A | \frac{Z_C e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_C|} | \nu_B \rangle = 0, \quad \langle \mu_A \nu_B | \rho_C \sigma_D \rangle = 0, \quad (12)$$

onde $A \neq B \neq C$. Esses métodos são divididos em três famílias, conforme o grau de eliminação das integrais de sobreposição (JENSEN, 2007, p. 116-118):

i) *Neglect of Diatomic Differential Overlap* (NDDO): classe de métodos que empregam aproximação ZDO, somente;

ii) *Intermediary Neglect of Differential Overlap* (INDO): classe de métodos que empregam aproximação ZDO, e eliminação de integrais de dois elétrons em dois centros, exceto integrais de Coulomb, ou seja, $\langle \mu_A \nu_B | \rho_A \sigma_B \rangle = 0$, para $\rho \neq \mu$ ou $\sigma \neq \nu$, e $A \neq B$;

iii) *Complete Neglect of Differential Overlap* (CNDO): classe de métodos que empregam aproximação ZDO, e eliminação de integrais de dois elétrons em um e dois centros, exceto integrais de Coulomb, ou seja, $\langle \mu_A \nu_B | \rho_A \sigma_B \rangle = \langle \mu_A \nu_A | \rho_A \sigma_A \rangle = 0$, para $\rho \neq \mu$ ou $\sigma \neq \nu$.

Outro método a parte que pode ser mencionado é o de Huckel, que supõe, além das parametrizações empregadas, que o Hamiltoniano eletrônico é completamente separado em Hamiltonianos efetivos de partícula única (LEVINE, 2013, p. 601), de modo que a matriz de Fock é diagonalizada somente uma vez (JENSEN, 2007, p. 127), em vez de por um certo número de passos do algoritmo SCF, como nos métodos HF usuais. É empregado na inicialização dos cálculos SCF, pois permite descrever orbitais moleculares qualitativamente adequados (JENSEN, 2007, p. 128).

3.1.3 *Density Functional Theory* (DFT)

Os métodos DFT têm origem em dois teoremas demonstrados por Hohenberg e Kohn em 1964, sendo demonstrado em um primeiro momento para o caso em que as soluções da Equação (4) são não-degeneradas, mas que posteriormente se mostrou ser igualmente aplicável em sistemas degenerados (LEVINE, 2013, p. 552).

O primeiro afirma que as funções de onda eletrônicas, do estado fundamental e estados excitados, bem como todos os observáveis de uma molécula, são unicamente definidas pela função de densidade eletrônica do estado fundamental $\eta_0 = |\Psi|^2$, de modo que todas essas propriedades são funcionais da densidade. O segundo demonstra que o funcional de energia do estado fundamental, observável do Hamiltoniano eletrônico, satisfaz o princípio variacional (LEVINE, 2013, p. 552). Deste modo, os métodos DFT requerem somente a construção de funcionais adequados para os operadores da Equação (2), e de um procedimento que resolva o consequente

problema de minimização da energia do estado fundamental E_0 , que traz a respectiva densidade η_0 .

O procedimento em questão foi oferecido por meio do teorema de Kohn-Sham, que, utilizando os orbitais moleculares na construção da densidade η , aplica-os em uma teoria perturbativa, cujo estado perturbado corresponde ao sistema com todas as interações presentes, e o estado não-perturbado corresponde à um sistema de partículas não interagentes, onde o potencial núcleo-elétron é substituído por um potencial externo, definido de modo que a densidade η_0 seja a mesma em ambos os sistemas (JENSEN, 2007, p. 235). A energia de perturbação desse sistema também é um funcional da densidade, denominado de funcional de correlação e troca E_{xc} (LEVINE, 2013, p. 557), sendo aquele compreendido nas menções sobre “funcionais DFT”.

O funcional E_{xc} pode ser concebido de diversas maneiras, e cada uma determina o respectivo “funcional DFT” que é utilizado no procedimento numérico. Esses funcionais foram se dividindo em grupos, conforme foram melhorando as aproximações aplicadas para descrever E_{xc} , seguindo uma escala de evolução que se costuma denominar de “escada de Jacó” dos métodos DFT, onde os grupos vão da “terra” ao “céu” na medida que aprimoram a precisão dos resultados obtidos para além daquele obtido pela teoria HF (JENSEN, 2007, p. 254). No Quadro 1, são apresentados alguns desses grupos de funcionais, dos quais se observa que conforme foram aprimorados (em ordem descendente no quadro), mais variáveis vieram a ser empregadas em suas definições, sendo exemplos a densidade eletrônica η , seu gradiente $\nabla \eta$ e laplaciano $\nabla^2 \eta$, a densidade de energia cinética τ , entre outros.

Quadro 1 – Famílias de funcionais de correlação e troca DFT, com descrição das variáveis empregadas na definição, e alguns exemplos de funcionais pertencentes a essas famílias.

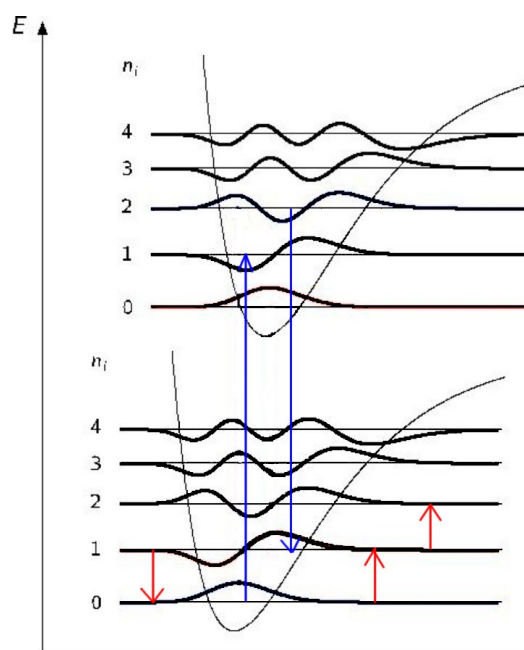
Grupo de funcionais	Variáveis	Exemplos
Densidade local	η	LDA, LSDA
GGA	$\eta, \nabla \eta$	BLYP, OPTX, OLYP, PW86, PW91
Meta-GGA	$\eta, \nabla \eta, \nabla^2 \eta$ ou τ	BR, B95, VSXC, PKZB, TPSS
Hiper-GGA	$\eta, \nabla \eta, \nabla^2 \eta$ ou τ Funcional de Troca HF	H+H, ACM, B3LYP, B3PW91, O3LYP, PBE0, TPSSh

Fonte: Adaptado de JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 2. ed. Wiley, 2007. 599 p.

3.2 SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL

Como afirmado anteriormente, a energia eletrônica E_{el} é parametrizada pela configuração dos núcleos $\{\mathbf{R}_\alpha\}$, sendo uma função multivariável dessas coordenadas, envolvida tanto na análise da estrutura eletrônica quanto da estrutura vibracional, relacionada aos modos de vibração dos núcleos. A hipersuperfície geométrica dessa função é denominada superfície de energia potencial (PES). Como a Equação (4) possui mais de um autovalor possível para essa energia, correspondendo ao estado fundamental e aos estados excitados, assim também existe mais de uma superfície de potencial por geometria, que costumam ser apresentadas em diagramas como da Figura 1, ordenadas do menor nível de energia, que é o estado fundamental, ao maior nível de energia. O conjunto das PES, e dos níveis vibracionais que se definem nelas, servem de base teórica para a compreensão dos vários métodos espectroscópicos existentes, pois em sua maioria envolvem as transições entre estados eletrônicos e/ou vibracionais, que costumam ser representados em diagramas como da Figura 1.

Figura 1 – Ilustração das superfícies de energia potencial. No gráfico abaixo, o eixo das abscissas representa as coordenadas nucleares, e o eixo das ordenadas uma escala arbitrária de energia. As duas curvas são PES, dos estados fundamental e excitado, enquanto as retas paralelas à abscissa são os níveis de energia vibracionais definidos sobre essas curvas. Sobre esses níveis definem-se as transições eletrônicas (em azul) e vibracionais (em vermelho).



Fonte: Adaptado de **Fields of Research**. Disponível em: <<https://www.itheoc.uni-stuttgart.de/research/rauhut/research/>>. Acesso em: 05 mai. 2020.

Para a otimização de uma geometria, ou seja, de encontrar a geometria mais favorável de uma molécula, analisa-se a superfície de energia eletrônica do estado fundamental. A geometria otimizada é o mínimo global dessa superfície, que corresponde ao ponto mais baixo da curva inferior da Figura 1. Dela se extraem os comprimentos e ângulos de ligação, e nela serão analisadas as estruturas eletrônicas e vibracionais, e propriedades de interesse em uma molécula.

As transições eletrônicas, em azul na Figura 1, que compõem o espectro de absorção UV-Vis. As transições do estado fundamental para estados excitados envolvem a transição de um elétron de um orbital ocupado para um orbital desocupado. No estado fundamental, os elétrons se distribuem em orbitais na ordem crescente de energia, no que se conhece por Princípio Aufbau (JENSEN, 2007, p. 18), de modo que todos os orbitais até um certo nível de energia são inteiramente ocupados, enquanto os demais com energia acima de certo limite são mantidos desocupados. O orbital de

maior energia ocupado é denominado de *Highest Occupied Molecular Orbital*, ou HOMO, enquanto o orbital de menor energia desocupado é denominado *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, ou LUMO, como se apresenta na Figura 2, com os orbitais moleculares da molécula de H₂O. Orbitais com maior energia que o LUMO são denominados LUMO+1 (ou L+1), LUMO+2 (ou L+2), *etc.*, na ordem crescente de energia, enquanto orbitais com menor energia que o HOMO são denominados HOMO-1 (ou H-1), HOMO-2 (ou H-2), *etc.*, na ordem decrescente de energia. Desse modo, a excitação de um elétron em um orbital ocupado H-n para um orbital desocupado L+m, onde n, m ≥ 0, é indicada pela notação H-n → L+m. O modelo computacional dessas transições do estado fundamental para estados excitados é feito por métodos de correlação eletrônica, que descrevem adequadamente as perturbações causadas por esses deslocamentos do sistema.

Pela aproximação da PES por um determinado potencial em torno da geometria otimizada, podem-se determinar as transições vibracionais de uma molécula, em vermelho na Figura 1. Cada nível vibracional indica um modo de vibração da molécula, que geralmente é composto por combinações dos modos mostrados na Figura 3. No caso de um potencial harmônico, os níveis serão dados pela solução conhecida do oscilador harmônico quântico,

$$E_n = \left(n + \frac{1}{2} \right) \hbar \omega, \quad (13)$$

onde ω são as frequências de oscilação correspondentes aos modos de vibração da molécula (LEVINE, 2013, p. 496). Uma molécula de N átomos possuirá 3N – 6 graus de liberdade, ou 3N – 5 se for linear, de modo que terá igual número de modos, e frequências, de vibração. As frequências $\omega_f = 2\pi\nu$ das transições, que compõem os picos observados nos espectros de absorção/transmitância Infravermelho e de espalhamento Raman, são dadas pela relação de Planck, onde aplica-se regra de seleção $\Delta n = 1$ para o potencial harmônico (LEVINE, 2013, p. 73), de modo que

$$\omega_f = \frac{E_{n+1} - E_n}{\hbar} = \omega. \quad (14)$$

Em espectros de absorção ou transmitância, como é o caso dos espectros UV-Vis e Infravermelho, a intensidade das transições é dada por um coeficiente de probabilidade de transição,

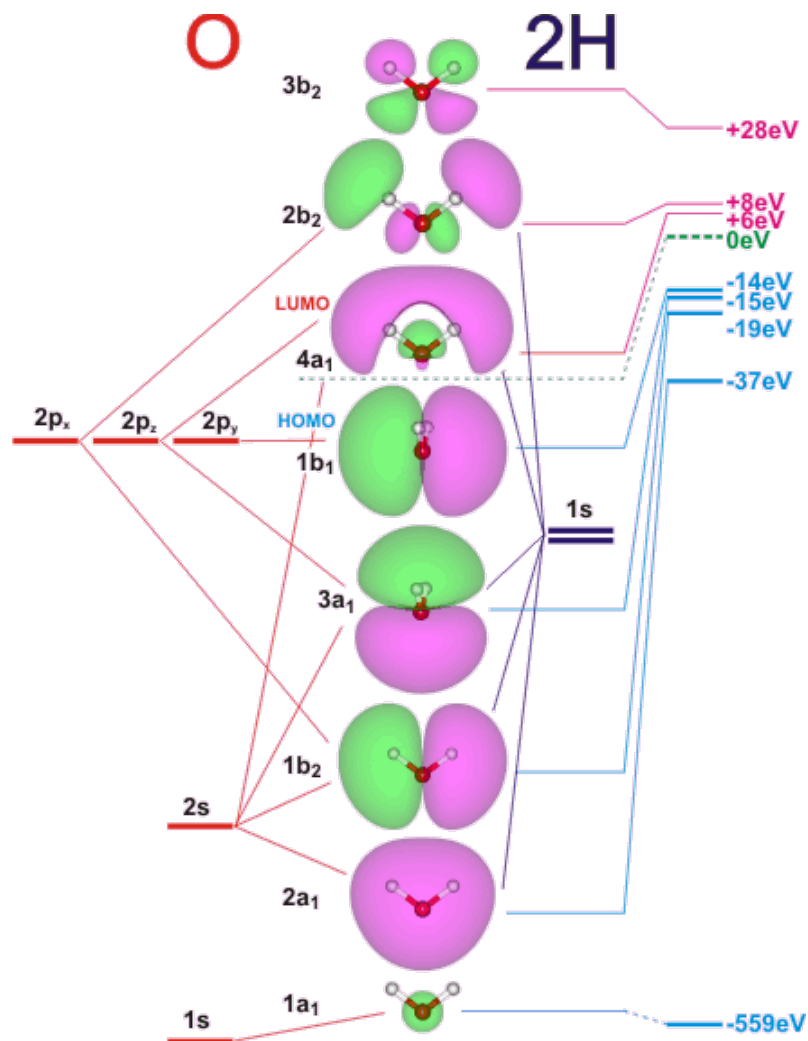
$$k = \frac{8\pi^3 \nu_{n'n''}}{3hc} (N_{n'} - N_{n''}) |\langle \Psi_{el}' | \hat{r} | \Psi_{el}'' \rangle|^2, \quad (15)$$

no caso dos espectros eletrônicos (OSCILLATOR, 2020), e

$$k = \frac{8\pi^3}{3h^2} [|(\mu_x)_{n'n''}|^2 + |(\mu_y)_{n'n''}|^2 + |(\mu_z)_{n'n''}|^2], \quad (\mu_{x,y,z})_{n'n''} = \langle \Psi_{N'} | \hat{\mu}_{x,y,z} | \Psi_{N''} \rangle, \quad (16)$$

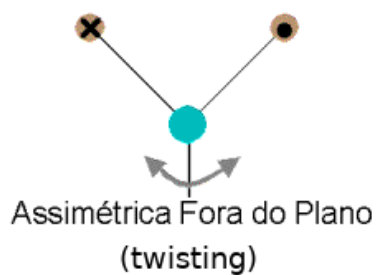
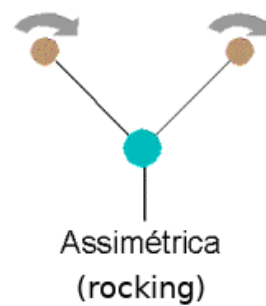
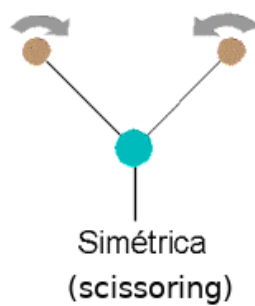
no caso dos espectros vibracionais (WILSON JR; DECIUS; CROSS, 1955, p. 38). As equações são similares, onde n' , n'' são os números quânticos dos níveis eletrônicos ou vibracionais, e Ψ' , Ψ'' as respectivas funções de onda, e em ambos os casos há a presença de um termo de força de oscilador (dependente de Ψ' , Ψ''), que mede a variação do momento de dipolo elétrico causado pela transição. Em termos simples, somente transições com variação de dipolo elétrico na molécula são ativas em espectros de absorção/transmissão.

Figura 2 – Orbitais moleculares da molécula de água (H_2O), com destaque aos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, com energias de -14 eV e +6 eV, respectivamente



Fonte: **Molecular Orbitals for Water (H₂O).** Disponível em: http://www1.lsbu.ac.uk/water/h2o_orbitals.html. Acesso em: 09 jun. 2020.

Figura 3 – Modos vibracionais básicos de uma molécula

Deformações Axiais (stretching)**Deformações Angulares (bending)**

Fonte: Adaptado de **Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IRS)**. Disponível em: <http://www2.sorocaba.unesp.br/gpm/ftir.htm>. Acesso em: 15 dez. 2019

3.3 CONJUNTOS DE BASES ATÔMICAS

Como vimos na Seção 3.1, os orbitais atômicos (OAs) desempenham um papel importante nos algoritmos numéricos, pois permitem reduzir um problema de integração numérica à um problema de diagonalização de matrizes, por serem algebricamente análogos à uma base de vetores de dimensão infinita. No entanto, é necessário um número infinito de coeficientes e orbitais de base para que a identidade (7) seja válida. Para o tratamento numérico, naturalmente, só é possível, e suficiente, o emprego de um número finito de funções, de modo que a Equação (7) é resolvida de forma aproximada. Assim como os métodos de cálculo numérico para solução da Equação (4), os conjuntos de bases se ramificaram em várias famílias ao longo dos anos para essa finalidade.

Em primeiro lugar, deve-se decidir a forma adequada para a descrição dos OAs, que deve estar de acordo com o comportamento físico do problema, e para isso, podem ser usadas um conjunto de funções centradas em torno dos núcleos atômicos, ou um conjunto de funções de ondas planas, para o caso de um sistema periódico com elétrons livres (JENSEN, 2007, p. 94). Dentre os orbitais centrados em núcleos atômicos, existem dois tipos de funções comumente utilizadas: os orbitais tipo Slater (STOs), análogos àqueles presentes no átomo de hidrogênio,

$$\chi(r, \theta, \phi) = N Y_{l,m}(\theta, \phi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (14)$$

e os orbitais gaussianos (GTOs),

$$\chi(r, \theta, \phi) = N Y_{l,m}(\theta, \phi) r^{2n-2-l} e^{-\zeta r^2}, \quad (15)$$

onde os números n , l e m correspondem aos números quânticos principal, secundário e magnético das soluções do hidrogênio (JENSEN, 2007, p. 193). Os orbitais gaussianos foram introduzidos por Frank Boys em 1950, pela vantagem de tornar analíticas as integrais numéricas de repulsão eletrônica (SCHAEFER, 1988, p. 98).

Existem várias famílias de conjuntos de bases, sendo algumas os conjuntos de bases de Pople, Dunning-Huzinaga, Alrichs, ANO, *correlation-consistent* (cc), *polarization-consistent* (pc) (JENSEN, 2007, p. 202 – 208). Cada conjunto se distingue,

tanto entre as diferentes famílias como dentro de cada uma delas, pelas implementações das funções de base, que se dão por vários fatores:

1) Pela quantidade de funções empregadas, sendo mínima quando emprega o menor número possível de funções (somente o conjunto de orbitais especificado pelo diagrama de Pauling para cada átomo), dupla zeta (DZ ou 2ζ) quando se emprega o dobro do número de funções em relação à base mínima, tripla zeta (TZ ou 3ζ) quando o triplo, quádrupla zeta (QZ ou 4ζ) quando o quádruplo, e assim por diante (JENSEN, 2007, p. 194-195). Também pode ocorrer o caso em que são aumentadas apenas as funções a respeito dos elétrons de valência, no que se denominam conjuntos de bases *split valence*, ou divisão de valência numa tradução livre, que são de dois tipos: valência dupla ou valência tripla. (JENSEN, 2007, p. 195);

2) Pela forma da contração das bases, ou seja, o modo que se reduz o número dos OAs do sistema. Isso se faz pela criação de OAs contraídos, que são combinações lineares fixas dos OAs originais, ou primitivos. Visa particularmente reduzir o cálculo sobre elétrons das camadas internas, de grande energia, mas pouco importantes na observação de fenômenos químicos (JENSEN, 2007, p. 200-202). Um exemplo: base de Pople 3-21G, de divisão de valência, com 3 GTOs contraídos, um definido pela combinação de três GTOs primitivos para descrição dos elétrons internos, dois GTOs primitivos para descrição dos elétrons de valência mais internos, e um GTO primitivo para elétrons de valência mais externos (JENSEN, 2007, p. 203);

3) Pela adição de funções de polarização, que permitem deslocar o centro da função de onda para alguma direção além do centro atômico, ou de funções de difusão, que no caso das bases gaussianas, corrigem o decaimento rápido (ordem $1/r^2$) em regiões distantes do núcleo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

A simulação se divide em duas etapas, sendo a primeira a otimização da geometria, por seis métodos numéricos distintos, e a segunda o cálculo das estruturas eletrônicas e vibracionais, assim como os seus respectivos espectros, sobre as seis geometrias otimizadas. Os resultados das simulações de espectro são divididos em três classes de metodologias teóricas, denominadas SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT. O primeiro item especifica a classe do método empregado na otimização da geometria, sendo SE ou DFT, e o segundo item a classe do método empregado no cálculo das propriedades eletrônicas e vibracionais, e linhas espectrais UV-Vis, Infravermelho e Raman. Com isso, as simulações foram agrupadas em um grupo leve (SE/SE), intermediário (SE/DFT) e pesado (DFT/DFT) de custo computacional.

4.1 GEOMETRIAS

Cada fármaco teve sua geometria otimizada por cinco métodos semiempíricos, que são os métodos AM1, RM1, PM3, PM6 e PM7, e pelo método DFT de funcional B3LYP, com conjunto de bases gaussianas de Pople 6-311+G(d,p), ou resumidamente, B3LYP/6-311+G(d,p). A construção das geometrias dos fármacos foi feita pelo pacote gráfico MOLDEN (SCHAFTENAAR; NOORDIK, 2000), e para a otimização das geometrias e obtenção do dipolo elétrico, foram empregados os pacotes MOPAC2016 (MOPAC2016, 2020), que possui implementação dos métodos SE, e GAMESS (SCHMIDT, 1993), versão R1 de 2018, que possui implementação do funcional DFT B3LYP.

4.2 ESPECTROS E PROPRIEDADES MOLECULARES

As determinações dos orbitais moleculares e espectros eletrônicos UV-Vis foram feita pelos métodos ZINDO/S (SE) e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT), sendo calculadas 20 transições eletrônicas pelos métodos de correlação eletrônica CIS (CI, com singletos excitados), no caso SE, e TDDFT, no caso DFT. Foram calculadas somente 10 transições nas metodologias SE/DFT para o TAC, devido à grande

quantidade de tempo que seria exigido para um cálculo das 20 transições. Das estruturas eletrônicas obtidas, foram os orbitais HOMO e LUMO, os quais foram esboçados pelo software Jmol (JMOL, 2020), o gap de energia entre esses orbitais, e o dipolo elétrico.

Para o espectro vibracional, utilizamos os métodos PM3 (SE), implementado no ORCA (NEESE, 2012), versão 4.0.1, e os funcionais B3LYP/6-311G(d,p) e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT), implementado no GAMESS, utilizando a aproximação harmônica da PES em torno da geometria otimizada, para extração das frequências e modos de vibração (Seção 3.2). Essa aproximação, simplificadora no cálculo dos modos, exige que as frequências obtidas sejam multiplicadas por um fator de escala (Seção 5.2.3), que faz a correção de efeitos anarmônicos desconsiderados. O uso do funcional B3LYP/6-311G(d,p), nas geometrias do MAN e TAC, se deu pela observação da pouca diferença existente com os resultados do funcional B3LYP/6-311+G(d,p), e pela redução significativa do tempo de simulação consumido.

4.3 PRÉ-FATOR COMPUTACIONAL

O pré-fator computacional é uma medida de desempenho de uma algoritmo em função do tamanho do sistema analisado, sendo o cálculo a razão entre o tempo de simulação e o número de átomos pesados do sistema (todos os átomos exceto hidrogênio). Esse parâmetro pode ser alterado conforme as especificações de hardware e software em que a simulação é feita, pois hardwares com maior capacidade de processamento e softwares de implementação mais eficiente podem reduzi-lo drasticamente. Esses pré-fatores são apresentados, identificando programas e máquinas em que foram rodados, para uma comparação qualitativa do custo computacional das metodologias SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT.

4.4 DADOS EXPERIMENTAIS

Os dados experimentais empregados na comparação com os resultados teóricos foram obtidos, em geral, por meio de várias fontes pela literatura,

principalmente artigos nas áreas de Farmácia e Cristalografia. Os dois espectros experimentais Infravermelho, do ADAP e TAC na Seção 5.2.3, foram cedidos pela Prof^a Andressa Novatski, do departamento de Física da UEPG.

Para a análise das geometrias, como não foram encontrados valores experimentais de comprimentos de ligação para os três fármacos analisados, foram utilizados os valores de uma tabela de dados cristalográficos (ALLEN, 2006). Essa tabela é um compilado de valores de média e mediana dos comprimentos de ligação de moléculas, extraídos do *Cambridge Structural Database* (CSD), e as ligações são divididas em uma classificação própria, que, segundo Allen (2006, p. 791, tradução nossa):

[...] é baseada em grupos funcionais comuns, anéis e sistemas de anéis, esferas de coordenação, etc. É projetada: (i) para se apresentar lógica, útil e razoavelmente autoexplicativa para químicos, cristalógrafos, e outros que queiram usar a tabela; (ii) para permitir que um valor médio significativo possa ser citado para cada comprimento de ligação.⁷

No caso dos espectros eletrônicos e vibracionais, os valores experimentais das posições dos picos tiveram de ser procurados em várias partes da literatura. Isso se deve pelo fato de, por um lado, a literatura farmacêutica não fazer caracterização completa dos espectros obtidos, embora seja abundante para os três fármacos analisados, e por outro lado, não terem sido encontrados estudos a respeito desses fármacos na literatura cristalográfica.

4.5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para a comparação teórico-experimental das posições das linhas de espectros UV-Vis e Raman, foram utilizadas ferramentas estatísticas comuns de medida da correlação entre conjuntos de dados, que são o Erro Médio Absoluto (EMA), e o Erro Médio Quadrático (RMSE, do inglês *Root Mean Squared Error*), que são definidas como médias entre a diferença de dois valores associados em dois conjuntos de dados.

⁷ [...] is based on common functional groups, rings and ring systems, coordination spheres, etc. It is designed: (i) to appear logical, useful and reasonably self-explanatory to chemists, crystallographers, and others who may use the table; (ii) to permit a meaningful average value to be cited for each bond length. (ALLEN, 2006)

Em termos matemáticos,

$$EMA = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_i' - x_i''|, \quad (16)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i' - x_i'')^2}, \quad (17)$$

onde x_i' , x_i'' são os valores associados, dos conjuntos de dados $\{x_i'\}$ e $\{x_i''\}$. No caso desse trabalho, os dois conjuntos são dos valores experimentais das linhas dos espectros eletrônicos e vibracionais, e dos valores teóricos obtidos nos cálculos das respectivas transições, por meio dos métodos da Seção 3.2. Feita as correspondências por meio da caracterização dos picos teóricos, como apresentado nas tabelas das Seções 5.2.1 e 5.2.3, foram calculados (16) e (17) para cada geometria, separada por método SE ou DFT de cálculo das transições eletrônicas e vibracionais, como apresentado nos gráficos da Seção 5.2.4.

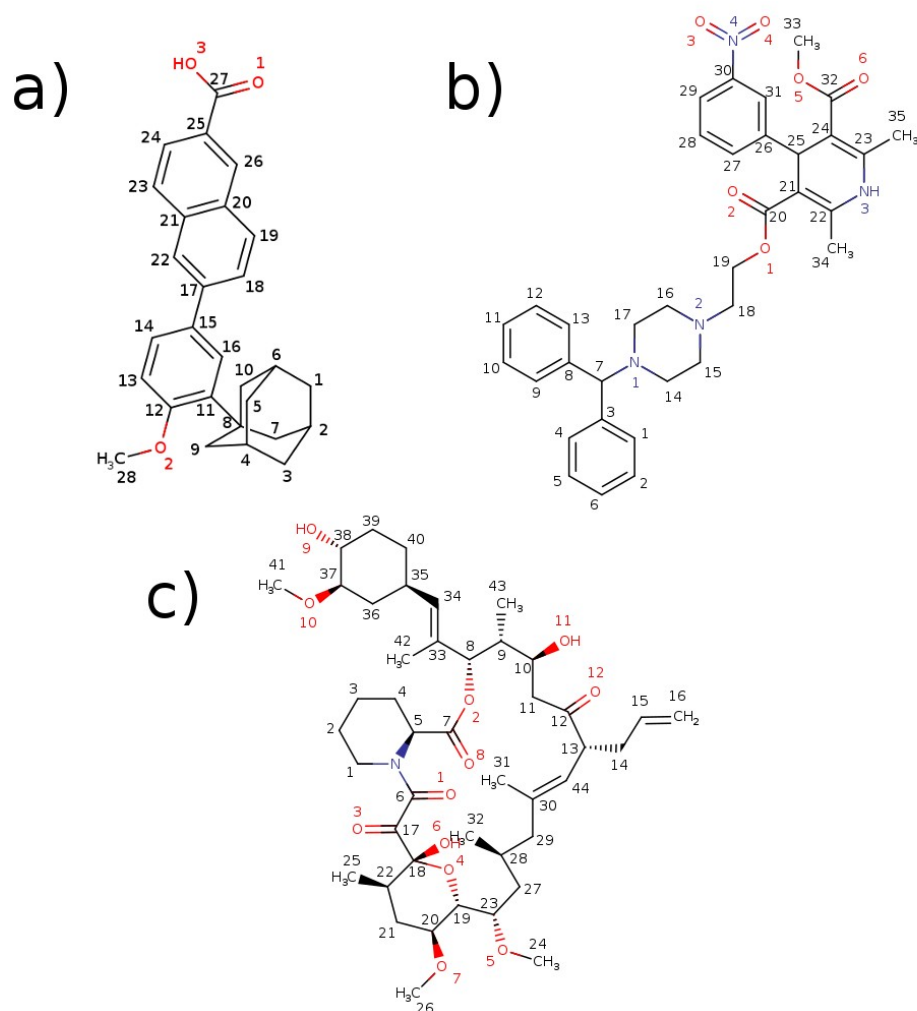
5 RESULTADOS

5.1 GEOMETRIAS

As Tabelas 1 – 3 apresentam os comprimentos de ligação das geometrias otimizadas das moléculas de ADAP, MAN e TAC, assim como as médias e medianas de comprimentos de ligação experimentais (ALLEN, 2006). A numeração dos átomos, empregada nas tabelas para caracterização das ligações, e apontar a localização de regiões da molécula, é apresentada na Figura 4.

Como se observa, as ligações entre dois átomos de mesmo tipo, com mesmo tipo de ligação (simples, dupla, tripla), podem assumir comprimentos distintos dentro de uma mesma molécula, e em geral, essa ordem também se observa nos comprimentos de ligação teóricos. Por exemplo, no ADAP, as ligações C – C tem a seguinte ordem decrescente de comprimento de ligação: na estrutura de adamantano (e. g.: C1 – C2, C2 – C3 e C2 – C7), nos carbonos que conectam os radicais naftaleno (C15 – C17) e carboxila (C25 – C27) e nos carbonos dentro dos anéis aromáticos de naftaleno e fenil (e. g.: C17 – C18, C19 – C20 e C21 – C22; C12 – C13 e C14 – C15). Em geral, há concordância entre os valores teóricos e experimentais, com flutuações dentro de um mesmo tipo de ligação, que podem ser causadas por efeitos diversos, tanto do método teórico utilizado, quanto das características da geometria analisada, principalmente devido à presença de átomos mais eletropositivos ou eletronegativos inseridos no sistema.

Figura 4 – Numeração dos átomos pesados das moléculas de a) ADAP, b) MAN e c) TAC.



Fonte: Adaptado das imagens nas páginas Adapaleno⁸, Manidipino⁹ e Tacrolimo¹⁰ do Drugbank.

8 Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00210>>. Acesso em: 13 mar. 2020

9 Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09238>>. Acesso em: 13 mar. 2020

10 Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00864>>. Acesso em: 13 mar. 2020

Tabela 1 – Comprimentos de ligação teóricos, em ângströms, entre átomos (exceto hidrogênios) na molécula de ADAP, para os métodos AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT).

Átomo 1	Átomo 2	PM3	PM6	PM7	AM1	RM1	DFT	EXP*	Tipo Ligação			
C1	C2	1,529	1,544	1,540	1,525	1,527	1,539	1,539 (d) 1,538 (m)	Csp ³ – Csp ³			
C2	C3	1,530	1,543	1,539	1,524	1,525	1,542					
C2	C7	1,529	1,543	1,539	1,524	1,526	1,542					
C3	C4	1,530	1,544	1,539	1,524	1,525	1,543					
C4	C9	1,528	1,542	1,540	1,525	1,530	1,541					
C5	C4	1,530	1,544	1,539	1,524	1,527	1,539					
C6	C10	1,528	1,543	1,539	1,524	1,528	1,543					
C6	C1	1,529	1,544	1,540	1,525	1,527	1,540					
C6	C5	1,530	1,543	1,539	1,524	1,526	1,540					
C10	C8	1,542	1,555	1,551	1,540	1,537	1,553					
C8	C7	1,544	1,556	1,551	1,540	1,539	1,559	1,527 (d) 1,530 (m)	Csp ³ – Car			
C8	C9	1,540	1,547	1,542	1,533	1,530	1,559					
C8	C11	1,518	1,529	1,515	1,508	1,512	1,540	-----	Car ⋯ Car			
C11	C12	1,415	1,419	1,410	1,415	1,396	1,420					
C12	C13	1,400	1,403	1,398	1,405	1,402	1,396	1,380 (d) 1,381 (m)		Car ⋯ Car		
C13	C14	1,386	1,394	1,390	1,389	1,382	1,391					
C11	C16	1,393	1,399	1,395	1,402	1,402	1,396	1,387 (d) 1,388 (m)			Car ⋯ Car	
C15	C14	1,396	1,399	1,394	1,399	1,394	1,394					
C16	C15	1,399	1,405	1,398	1,400	1,387	1,406	1,406 (d,m)				Car ⋯ Car
C17	C18	1,423	1,434	1,423	1,424	1,418	1,427					
C18	C19	1,366	1,369	1,369	1,371	1,364	1,371					
C20	C19	1,421	1,433	1,423	1,422	1,420	1,421					
C20	C26	1,418	1,425	1,419	1,419	1,417	1,412					
C21	C20	1,409	1,421	1,413	1,419	1,402	1,431					
C22	C17	1,378	1,378	1,375	1,381	1,369	1,384					
C22	C21	1,418	1,429	1,420	1,420	1,419	1,416					
C23	C21	1,422	1,432	1,423	1,423	1,419	1,422					
C23	C24	1,368	1,371	1,370	1,372	1,366	1,372					
C24	C25	1,421	1,428	1,418	1,420	1,417	1,422					
C25	C26	1,377	1,381	1,377	1,381	1,372	1,381	1,484 (d) 1,485 (m)	Csp ² – Car			
C25	C27	1,480	1,476	1,469	1,466	1,468	1,484					
C15	C17	1,469	1,477	1,466	1,461	1,461	1,483	1,487 (d) 1,488 (m)	Car – Car			
C12	O2	1,383	1,380	1,359	1,381	1,372	1,370	1,370 (d,m)	Car – O(2)			
C27	O3	1,355	1,381	1,361	1,366	1,352	1,360	1,305 (d) 1,311 (m)	Csp ² – O(2)			
C27	O1	1,221	1,212	1,206	1,237	1,224	1,210	1,226 (d) 1,223 (m)	Csp ² = O(2)			
C28	O2	1,408	1,449	1,421	1,423	1,410	1,422	1,424 (d,m)	Csp ³ – O(2)			

* Valores de média (d) e mediana (m) dos comprimentos de ligação, conforme apresentados em ALL EN, 2006.

* Valores de média (d) e mediana (m) dos comprimentos de ligação, conforme apresentados em ALLEN, 2006.

Fonte: O autor

Tabela 2 – Comprimentos de ligação teóricos, em ângströms, entre átomos (exceto hidrogênios) na molécula de MAN, para os métodos AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT).

								(continua)					
Átomo 1	Átomo 2	PM3	PM6	PM7	AM1	RM1	DFT	EXP*	Tipo Ligação				
C1	C2	1,391	1,398	1,393	1,395	1,391	1,396	1,380 (d) 1,381 (m)	Car ... Car				
C2	C6	1,390	1,398	1,393	1,394	1,388	1,392						
C4	C5	1,390	1,397	1,392	1,394	1,389	1,391						
C5	C6	1,391	1,399	1,394	1,394	1,389	1,396						
C9	C10	1,390	1,397	1,393	1,394	1,390	1,395						
C10	C11	1,390	1,398	1,393	1,394	1,389	1,393						
C11	C12	1,391	1,399	1,394	1,395	1,389	1,395						
C12	C13	1,390	1,398	1,392	1,394	1,390	1,393						
C26	C27	1,396	1,406	1,396	1,402	1,392	1,398						
C26	C31	1,394	1,398	1,395	1,396	1,391	1,396						
C27	C28	1,391	1,398	1,396	1,394	1,391	1,395						
C28	C29	1,388	1,396	1,391	1,393	1,388	1,391						
C1	C3	1,396	1,403	1,395	1,400	1,392	1,397	1,387 (d) 1,388 (m)	Csp ³ – Car				
C3	C4	1,396	1,403	1,396	1,401	1,394	1,400						
C8	C9	1,397	1,403	1,395	1,400	1,393	1,398						
C8	C13	1,396	1,403	1,396	1,399	1,392	1,399	-----		Csp ³ – Csp ³			
C29	C30	1,400	1,403	1,398	1,404	1,395	1,392						
C30	C31	1,399	1,403	1,395	1,404	1,393	1,390						
C21	C22	1,350	1,364	1,352	1,370	1,356	1,361	1,380 (d,m)			Csp ³ – Csp ²		
C21	C25	1,504	1,518	1,504	1,506	1,498	1,530						
C23	C24	1,362	1,364	1,364	1,373	1,356	1,360						
C24	C25	1,506	1,513	1,500	1,498	1,497	1,526						
C3	C7	1,512	1,523	1,517	1,514	1,508	1,532	1,515 (d,m)				1,506 (d) 1,507 (m)	Csp ³ – N(3)
C7	C8	1,512	1,523	1,516	1,516	1,508	1,531						
C22	C34	1,490	1,487	1,490	1,495	1,492	1,505						
C23	C35	1,490	1,486	1,488	1,494	1,492	1,505	1,530 (d,m)	Csp ² – Car				
C14	C15	1,525	1,541	1,546	1,543	1,543	1,532						
C16	C17	1,524	1,542	1,545	1,544	1,549	1,522						
C18	C19	1,533	1,535	1,541	1,535	1,542	1,529	1,497 (d) 1,496 (m)		Car – Car			
C20	C21	1,489	1,462	1,465	1,461	1,460	1,472						
C24	C32	1,480	1,466	1,455	1,461	1,459	1,471	1,487 (d,m)			1,469 (d) 1,468 (m)	Csp ² – N(3)	
C25	C26	1,514	1,524	1,515	1,508	1,506	1,536						
C7	N1	1,509	1,511	1,491	1,468	1,493	1,472						
C14	N1	1,492	1,503	1,486	1,454	1,487	1,485						
C15	N2	1,489	1,500	1,484	1,456	1,482	1,479						
C16	N2	1,494	1,501	1,484	1,455	1,491	1,471						
C17	N1	1,494	1,503	1,486	1,456	1,482	1,474						
C18	N2	1,492	1,497	1,479	1,456	1,492	1,459	1,416 (d) 1,418 (m)	1,426 (d) 1,424 (m)				Csp ³ – O(2)
C30	N4	1,496	1,477	1,454	1,485	1,491	1,480						
C22	N3	1,429	1,413	1,401	1,393	1,396	1,386						
C23	N3	1,422	1,417	1,392	1,392	1,396	1,386						
C19	O1	1,428	1,461	1,426	1,440	1,419	1,446						
C33	O5	1,412	1,453	1,424	1,429	1,409	1,437						

Tabela 2 – Comprimentos de ligação teóricos, em ângströms, entre átomos (exceto hidrogênios) na molécula de MAN, para os métodos AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT).

(conclusão)									
C32	O5	1,368	1,381	1,364	1,372	1,363	1,360	1,337 (d)	Csp ² – O(2)
C20	O1	1,366	1,387	1,363	1,372	1,360	1,362	1,335 (m)	
C32	O6	1,223	1,217	1,210	1,238	1,223	1,216	1,202 (d)	Csp ² = O(1)
C20	O2	1,214	1,215	1,204	1,238	1,223	1,217	1,201 (m)	
N4	O3	1,216	1,221	1,221	1,203	1,209	1,223	1,217 (d)	N(3) = O(2)
N4	O4	1,216	1,223	1,221	1,203	1,210	1,226	1,218 (m)	

* Valores de média (d) e mediana (m) dos comprimentos de ligação, conforme apresentados em ALLEN, 2006.

Fonte: O autor

Tabela 3 – Comprimentos de ligação teóricos, em ângströms, entre átomos (exceto hidrogênios) na molécula de TAC, para os métodos AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT).

(continua)									
Átomo 1	Átomo 2	PM3	PM6	PM7	AM1	RM1	DFT	EXP*	Tipo Ligação
C1	C2	1,521	1,535	1,540	1,529	1,531	1,525	-----	Csp ³ – Csp ³
C2	C3	1,540	1,543	1,539	1,541	1,535	1,544		
C3	C4	1,518	1,532	1,533	1,511	1,521	1,527		
C4	C5	1,519	1,534	1,535	1,512	1,521	1,528		
C8	C9	1,551	1,543	1,545	1,540	1,545	1,545	1,542 (d,m)	
C9	C10	1,557	1,549	1,548	1,536	1,549	1,552		
C18	C22	1,561	1,549	1,538	1,543	1,546	1,546		
C19	C20	1,551	1,546	1,542	1,539	1,550	1,535		
C23	C19	1,553	1,544	1,542	1,539	1,549	1,531	1,531 (d,m)	
C10	C11	1,542	1,538	1,536	1,529	1,536	1,542		
C13	C14	1,534	1,545	1,539	1,531	1,535	1,557		
C20	C21	1,532	1,531	1,533	1,522	1,534	1,530		
C21	C22	1,526	1,534	1,531	1,518	1,526	1,535		
C23	C27	1,538	1,530	1,530	1,527	1,536	1,536		
C27	C28	1,531	1,542	1,538	1,522	1,535	1,547		
C28	C29	1,534	1,548	1,547	1,524	1,542	1,556		
C22	C25	1,521	1,526	1,527	1,512	1,520	1,533	1,524 (d) 1,526 (m)	
C28	C32	1,522	1,534	1,533	1,516	1,526	1,540		
C43	C9	1,520	1,530	1,527	1,513	1,526	1,538	1,535 (d,m)	
C35	C36	1,527	1,537	1,536	1,522	1,528	1,544		
C35	C40	1,529	1,544	1,542	1,524	1,531	1,543		
C36	C37	1,536	1,534	1,537	1,527	1,537	1,533		
C37	C38	1,557	1,550	1,544	1,540	1,548	1,537		
C38	C39	1,538	1,535	1,534	1,526	1,536	1,533		
C39	C40	1,517	1,529	1,527	1,511	1,520	1,533	-----	Csp ³ – Csp ²
C5	C7	1,534	1,537	1,529	1,526	1,523	1,537		
C8	C33	1,518	1,517	1,508	1,507	1,508	1,523		
C17	C18	1,566	1,566	1,547	1,540	1,544	1,563		
C29	C30	1,498	1,509	1,503	1,493	1,499	1,522		
C34	C35	1,495	1,506	1,496	1,489	1,495	1,506		
C11	C12	1,514	1,514	1,510	1,503	1,509	1,525		
C12	C13	1,534	1,534	1,527	1,518	1,516	1,536		
C14	C15	1,488	1,500	1,494	1,483	1,491	1,504		
C30	C31	1,486	1,495	1,487	1,483	1,485	1,509		
C42	C33	1,486	1,492	1,487	1,482	1,485	1,511	1,503 (d) 1,504 (m)	
C44	C13	1,495	1,502	1,495	1,490	1,494	1,516	1,510 (d,m)	

Tabela 3 – Comprimentos de ligação teóricos, em ângströms, entre átomos (exceto hidrogênios) na molécula de TAC, para os métodos AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP/6-311+G(d,p) (DFT).

(conclusão)

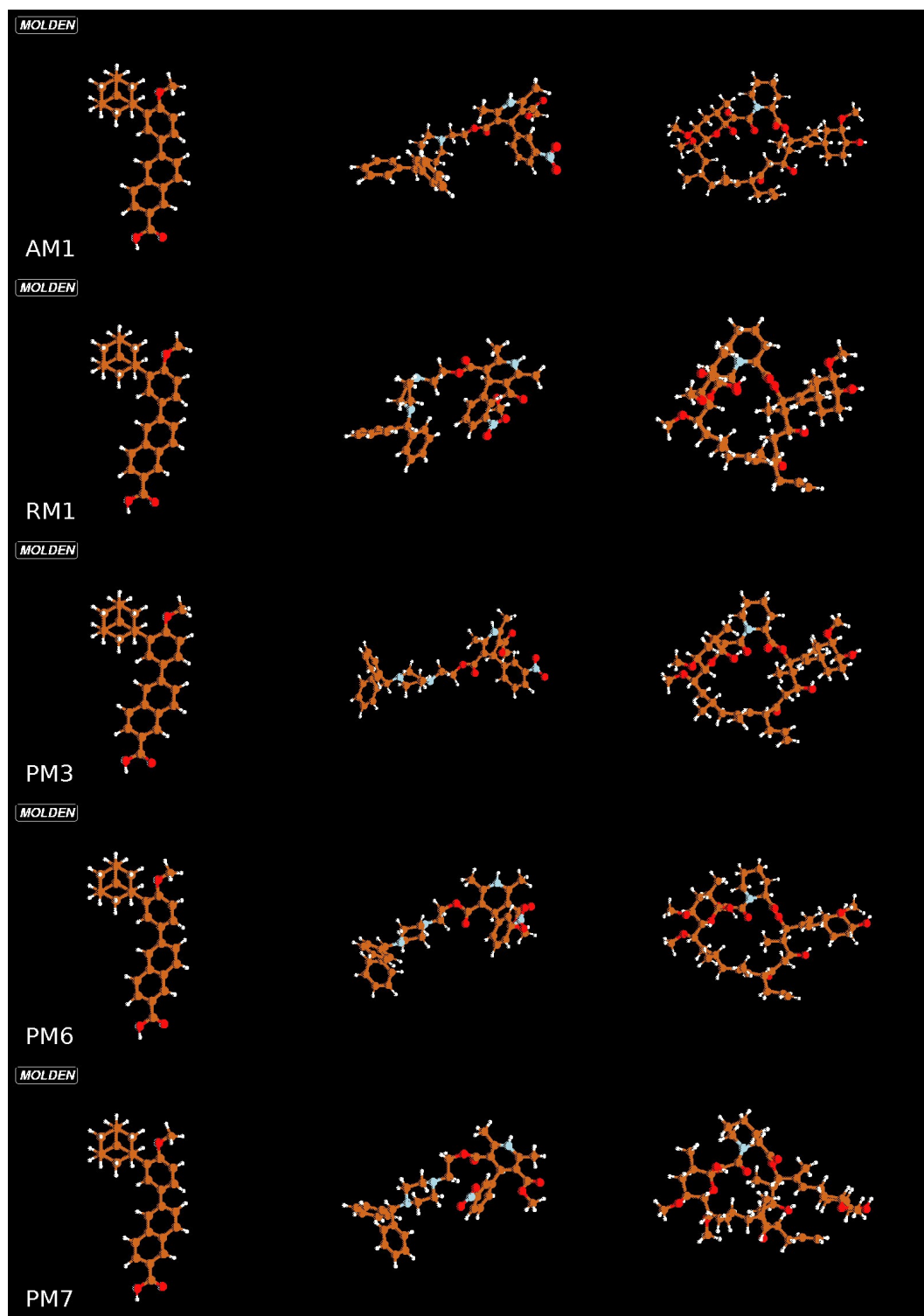
C6	C17	1,534	1,551	1,526	1,526	1,516	1,540	-----	Csp ² – Csp ²
C15	C16	1,328	1,331	1,333	1,331	1,327	1,332		
C33	C34	1,340	1,341	1,340	1,342	1,335	1,342		
C44	C30	1,342	1,343	1,340	1,342	1,337	1,342		
C1	N	1,495	1,491	1,472	1,450	1,480	1,481	1,473 (d,m)	Csp ³ – N(3)
C5	N	1,501	1,494	1,478	1,458	1,487	1,480		
C6	N	1,456	1,390	1,380	1,379	1,414	1,358	1,346 (d) 1,342 (m)	Csp ² – N(3)
C6	O1	1,211	1,225	1,219	1,249	1,220	1,230	1,225 (d) 1,226 (m)	Csp ² = O(1)
C7	O8	1,216	1,205	1,200	1,229	1,216	1,203		
C12	O12	1,215	1,210	1,203	1,235	1,215	1,212		
C17	O3	1,208	1,198	1,195	1,226	1,207	1,205		
C7	O2	1,360	1,372	1,354	1,365	1,352	1,345	1,336 (d) 1,337 (m)	Csp ² – O(2)
C8	O2	1,440	1,476	1,436	1,443	1,421	1,470	1,429 (d) 1,430 (m)	Csp ³ – O(2)
C18	O4	1,411	1,423	1,398	1,421	1,399	1,416		
C19	O4	1,427	1,455	1,423	1,429	1,409	1,437		
C20	O7	1,432	1,449	1,420	1,430	1,408	1,429		
C23	O5	1,430	1,453	1,422	1,430	1,410	1,432		
C37	O10	1,431	1,447	1,420	1,429	1,407	1,423		
C24	O5	1,403	1,438	1,414	1,417	1,400	1,414	1,416 (d) 1,418 (m)	
C26	O7	1,403	1,439	1,414	1,417	1,401	1,417		
C41	O10	1,402	1,441	1,414	1,417	1,401	1,421		
C10	O11	1,409	1,431	1,406	1,420	1,390	1,434	1,432 (d) 1,431 (m)	
C18	O6	1,395	1,405	1,400	1,403	1,386	1,404		
C38	O9	1,407	1,438	1,414	1,419	1,393	1,433		

* Valores de média (d) e mediana (m) dos comprimentos de ligação, conforme apresentados em ALLEN, 2006.

Fonte: O autor

Analisando a geometria da molécula, por meio das estruturas de bola e bastão apresentadas na Figura 5, observa-se que há algumas alterações nas estruturas do MAN e do TAC, conforme o método utilizado. O exemplo mais notável é a distância entre as extremidades da molécula do MAN, composta em um lado pelos dois anéis aromáticos (C1 – C13), e pelo outro, de uma nitrofenila (C26 – C34, N4 e O3, O4), que ficam muito próximas nas geometrias AM1, RM1 e PM7, sendo a maior proximidade observada na geometria RM1. No ADAP, fora as flutuações nos comprimentos de ligação devido aos métodos de cálculo das geometrias, não foram observadas diferenças significativas na estrutura da molécula.

Figura 5 – Geometrias obtidas pelos métodos semiempíricos. Da esquerda à direita, as moléculas de ADAP, MAN e TAC.



Fonte: O autor

5.2 ESPECTROS

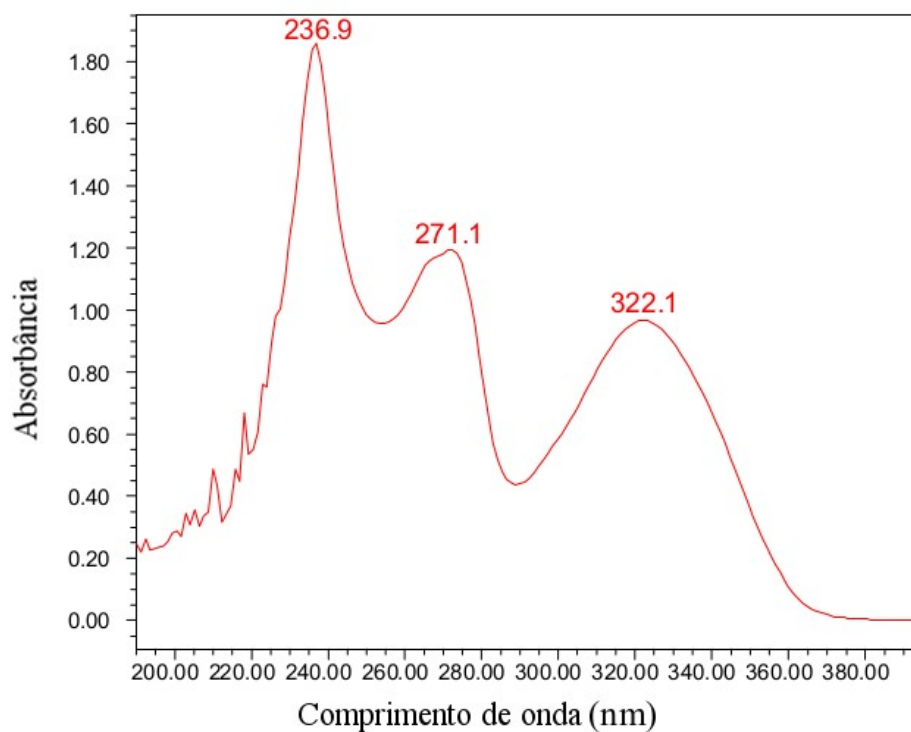
5.2.1 Espectros eletrônicos (UV-Vis)

As Figuras 7, 9 e 10 apresentam os espectros de absorção eletrônicos teóricos, onde o traçado do espectro é feito por meio de funções lorentzianas centradas nas posições das linhas de absorção, cada qual correspondendo às transições entre o estado fundamental e um dos 20 singletos excitados calculados pelos métodos de correlação eletrônica (10 singletos para o TAC, nas metodologias SE/DFT e DFT/DFT, devido ao tempo de cálculo). A intensidade do pico máximo é considerada igual a um, para melhor comparação dos resultados, e os picos possuem largura fixa, conforme implementada pelo programa de visualização. As Tabelas 4, 5 e 6 apresentam as transições de nível eletrônico envolvidas em cada estado excitado, sendo apresentadas transições que contribuem em até 10% da atividade do pico. São apresentados os comprimentos de onda das linhas, a força de oscilador, e as transições $H-n \rightarrow L+m$ associadas, onde $H-n$ e $L+m$ indicam os níveis em relação aos orbitais HOMO e LUMO (Seção 3.2). Os comprimentos de onda dos picos foram comparados com os valores disponíveis na literatura (ASHWATHY et al., 2019; PUJERI, 2013; RAGNO et al., 2006; TODESCHINI et al., 2013).

No ADAP, vemos a presença constante de quatro picos nos espectros SE/SE, dos quais somente três possuem correspondência experimental. Na Tabela 4, vemos que a excitação $H \rightarrow L$ é predominante no pico de 322,1 nm (#1), chegando a ser 60,5% da contribuição no cálculo sobre a geometria PM3. Observa-se que pico de 271,1 nm (#2) é referente às transições $H \rightarrow L+2$ e $H-1 \rightarrow L$, enquanto que o pico em torno de 255 nm, ausente ou não-evidente no espectro experimental, é referente às transições $H \rightarrow L+2$ e $H \rightarrow L+1$. O pico em torno de 236,9 nm (#3), que é o mais intenso no espectro experimental, apresenta-se em grande parte como uma transição $H-3 \rightarrow L$, com contribuições $H-2 \rightarrow L$, $H-2 \rightarrow L+2$ e $H \rightarrow L+2$. Nos espectros SE/DFT e DFT/DFT, observam-se consistentemente três picos, que correspondem aos picos experimentais. A transição $H \rightarrow L$ é ainda mais evidente sobre o pico #1, cuja

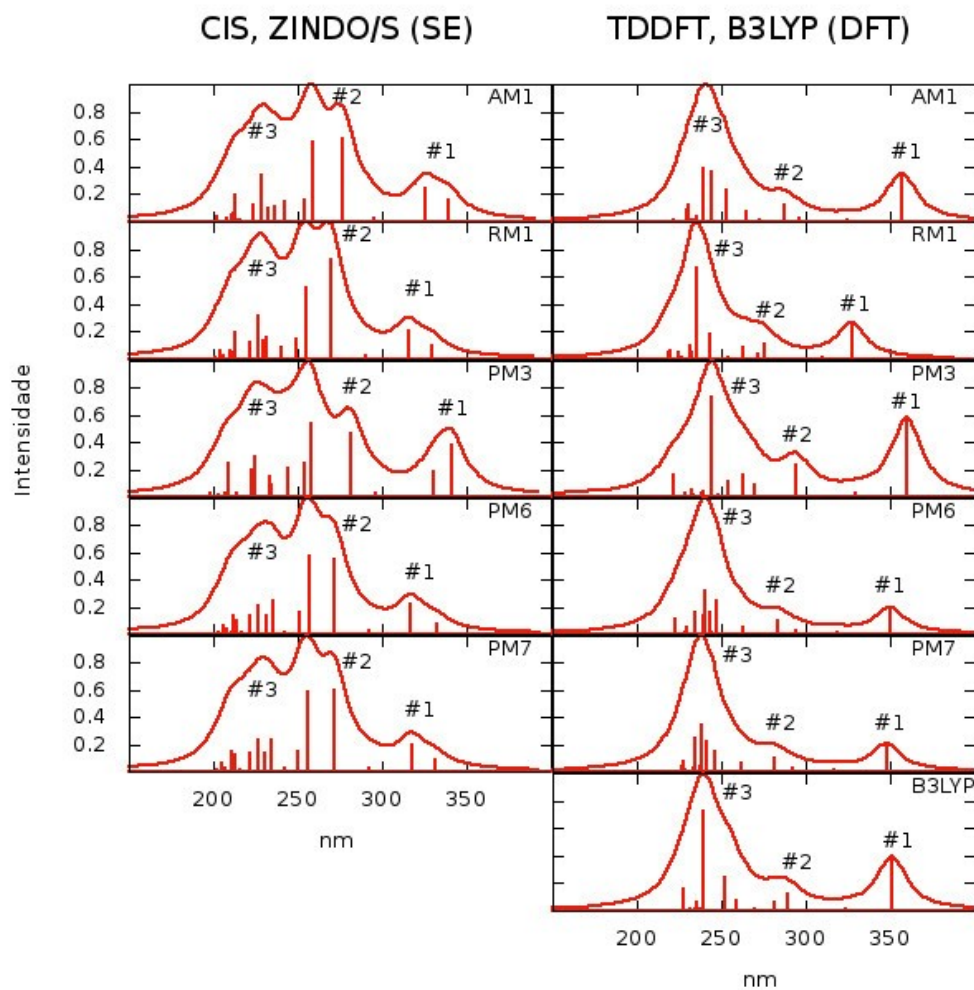
contribuição é quase total em todas as geometrias. Os picos #2 e #3 também mantêm as contribuições que observaram-se nos espectros SE/SE.

Figura 6 – Espectro UV-Vis experimental do ADAP.



Fonte: Adaptado de Pujeri, S. S. **Quality Evaluation of Selected Drugs in Pharmaceutical formulations by Spectrophotometric and Chromatographic Techniques**. 2013, 252 f. Tese (Ph.D. em Química) – Mangalore University, Mangalagangothri, 2013. Disponível em: <<https://shodhganga.inflibnet.ac.in/handle/10603/198023>>. Acesso em: 24 out. 2019.

Figura 7 – Espectros UV-Vis obtidos pelo cálculo teórico das transições eletrônicas, por meio dos métodos ZINDO/S (SE) e B3LYP (DFT), sobre as geometrias SE do ADAP, conforme indicado no canto superior direito de cada gráfico. Os picos #1, #2 e #3 que possuem correspondência experimental são indicados nos gráficos.



Fonte: O autor

Tabela 4 – Principais transições eletrônicas do ADAP, selecionadas dentre os resultados de cada geometria (AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP), e separadas por método de correlação eletrônica utilizado: CIS, ZINDO/S (SE), e TDDFT, B3LYP/6-311G(d,p) (DFT). Para cada transição, são apresentados os comprimentos de onda espectrais (λ), orbitais envolvidos ($H \rightarrow L+m$) e a força de oscilador (f_{osc}).

Adapaleno (CIS, ZINDO/S; SE)				
Geometria	λ (nm)	f_{osc}	Transições significativas	Correl. exp.
AM1	325,2	0,270	H $\rightarrow$ L (38,2%); H $\rightarrow$ L+1 (20,2%)	#1
	276,5	0,683	H $\rightarrow$ L+2 (29,7%); H-1 $\rightarrow$ L (22,1%)	#2
	258,7	0,648	H $\rightarrow$ L+2 (23,15%); H $\rightarrow$ L+1 (18,6%)	---
	228,3	0,374	H-3 $\rightarrow$ L (31,2%) H $\rightarrow$ L+3 (10,8%)	#3
RM1	315,4	0,230	H $\rightarrow$ L (43,0%); H $\rightarrow$ L+1 (19,3%)	#1
	269,3	0,316	H-1 $\rightarrow$ L (25,6%) H $\rightarrow$ L+2 (24,5%)	#2
	254,7	0,584	H $\rightarrow$ L+2 (22,7%); H $\rightarrow$ L+1 (16,1%)	---
	226,4	0,348	H-3 $\rightarrow$ L (21,4%); H-2 $\rightarrow$ L (17,5%)	#3
PM3	341,2	0,398	H $\rightarrow$ L (60,5%); H-1 $\rightarrow$ L (19,4%)	#1
	281,1	0,493	H $\rightarrow$ L+2 (36,1%); H-1 $\rightarrow$ L (19,3%)	#2
	258,0	0,569	H $\rightarrow$ L+2 (27,5%); H $\rightarrow$ L+1 (23,4%)	---
	224,8	0,318	H-3 $\rightarrow$ L (38,1%)	#3
PM6	317,1	0,267	H $\rightarrow$ L (45,7%); H $\rightarrow$ L+1 (14,8%)	#1
	271,2	0,684	H $\rightarrow$ L+2 (26,4%); H-1 $\rightarrow$ L (22,8%)	#2
	256,4	0,710	H $\rightarrow$ L+1 (21,5%); H $\rightarrow$ L+2 (16,2%)	---
	234,9		H $\rightarrow$ L+2 (19,1%); H-2 $\rightarrow$ L (13,5%)	#3
	226,6	0,260	H-3 $\rightarrow$ L (24,0%); H-2 $\rightarrow$ L+2 (14,4%)	
PM7	317,2	0,238	H $\rightarrow$ L (45,7%); H $\rightarrow$ L+1 (16,2%)	#1
	271,6	0,719	H $\rightarrow$ L+2 (24,8%); H-1 $\rightarrow$ L (24,2%)	#2
	255,7	0,706	H $\rightarrow$ L+2 (18,5%); H $\rightarrow$ L+1 (18,1%)	---
	234,6		H $\rightarrow$ L+2 (18,3%); H-2 $\rightarrow$ L (15,5%)	#3
	226,5	0,276	H-3 $\rightarrow$ L (24,6%); H-2 $\rightarrow$ L+2 (14,5%)	
Adapaleno (TDDFT, B3LYP/6-311+G(d,p); DFT)				
Geometria	λ (nm)	f_{osc}	Transições significativas	Correl. exp.
AM1	356,9	0,397	H $\rightarrow$ L (97,6%)	#1
	287,1	0,146	H-2 $\rightarrow$ L (44,7%); H $\rightarrow$ L+1 (34,7%)	#2
	244,1	0,422	H-2 $\rightarrow$ L+1 (44,6%); H-1 $\rightarrow$ L+1 (24,2%)	#3
	239,0	0,459	H-2 $\rightarrow$ L+1 (35,0%); H-1 $\rightarrow$ L+2 (18,2%)	
RM1	327,3	0,305	H $\rightarrow$ L (96,9%)	#1
	275,6	0,137	H-1 $\rightarrow$ L+1 (31,8%); H-3 $\rightarrow$ L (20,9%)	#2
	235,7	0,847	H-4 $\rightarrow$ L (17,7%); H-3 $\rightarrow$ L (14,4%)	#3
PM3	359,9	0,511	H $\rightarrow$ L (96,5%)	#1
	294,1	0,226	H-1 $\rightarrow$ L+1 (53,6%); H-1 $\rightarrow$ L (41,5%)	#2
	243,9	0,724	H-1 $\rightarrow$ L+1 (24,4%); H-3 $\rightarrow$ L (23,8%)	#3
PM6	359,1	0,249	H $\rightarrow$ L (97,8%)	#1
	283,1	0,134	H-2 $\rightarrow$ L (58,8%); H-1 $\rightarrow$ L (27,7%)	#2
	246,7	0,328	H-1 $\rightarrow$ L+3 (71,3%)	#3
	239,9	0,434	H-2 $\rightarrow$ L+1 (39,0%); H-4 $\rightarrow$ L (26,5%)	
PM7	347,6	0,256	H $\rightarrow$ L (97,6%)	#1
	280,9	0,138	H-2 $\rightarrow$ L (57,9%); H $\rightarrow$ L+1 (26,1%)	#2
	241,5	0,296	H-2 $\rightarrow$ L+1 (40,0%); H-1 $\rightarrow$ L+1 (18,7%)	#3
	234,5	0,334	H-2 $\rightarrow$ L+1 (43,8%); H-3 $\rightarrow$ L (11,8%)	
B3LYP	351,1	0,434	H $\rightarrow$ L (97,3%)	#1
	289,5	0,135	H $\rightarrow$ L+1 (51,3%); H-1 $\rightarrow$ L (34,2%)	#2
	239,5	0,833	H-1 $\rightarrow$ L+1 (32,9%); H-3 $\rightarrow$ L (25,6%)	#3

Fonte: O autor

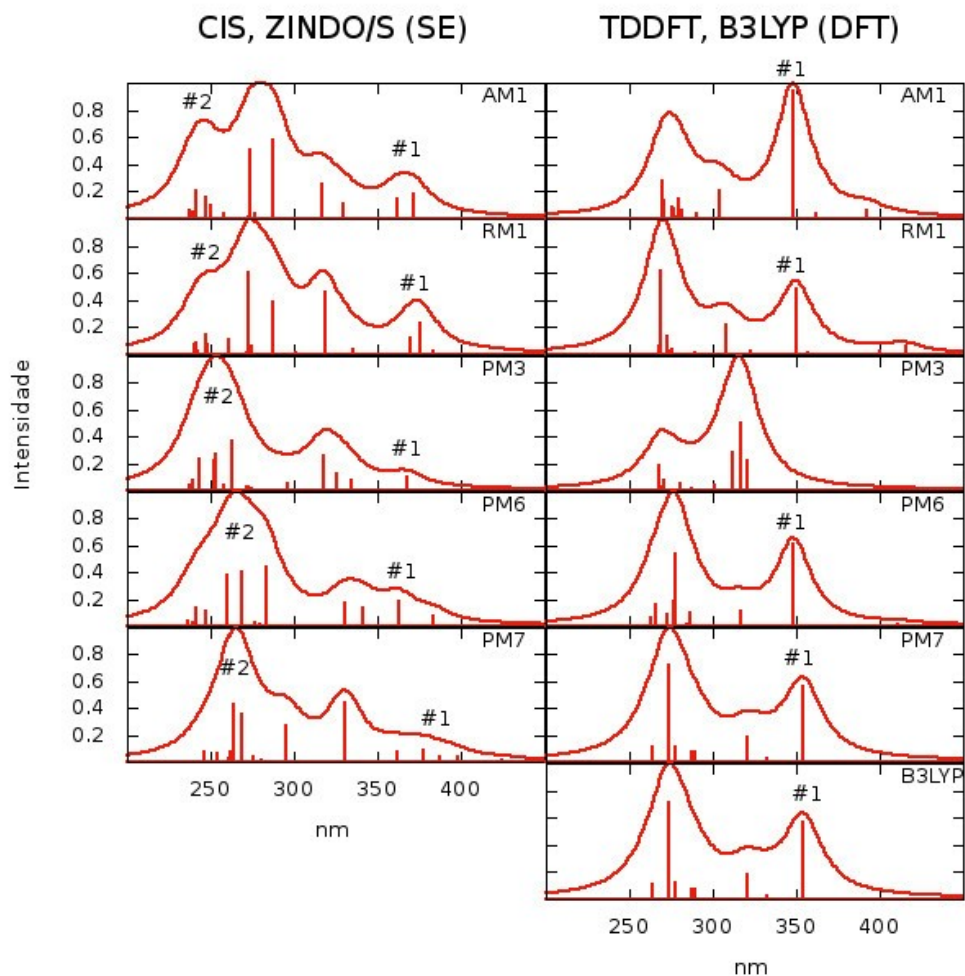
No MAN, observam-se três picos de modo consistente, em torno de 369, 330 e 270 nm, exceto no espectro SE/DFT da geometria PM3. Na Tabela 5, vemos que o primeiro, que corresponde a um pico experimental em 352 nm (#1), é em grande parte composto da transição $H-1 \rightarrow L+1$, sendo $H \rightarrow L+1$ para os espectros SE/DFT das geometrias PM6 e PM7, e $H-2 \rightarrow L$ para o espectro SE/DFT da geometria PM3 e o espectro DFT/DFT, além de contribuições das transições $H-3 \rightarrow L$, $H-4 \rightarrow L$ e $H-7 \rightarrow L$ em alguns dos resultados SE/SE. Para o segundo, várias transições, como $H-1 \rightarrow L$, $H-5 \rightarrow L$, $H-6 \rightarrow L$, $H-7 \rightarrow L$ e $H-8 \rightarrow L$. O terceiro em grande parte se compõe da transição $H-1 \rightarrow L+2$, nos espectros SE/SE, e $H-9 \rightarrow L$ nos SE/DFT e DFT/DFT. Um quarto pico obtido sobre os resultados SE/SE corresponde a um pico experimental em 228 nm (#2), sendo apresentadas várias transições possíveis, como $H \rightarrow L+5$, nos espectros das geometrias PM6 e PM7, $H \rightarrow L + 6$, da geometria RM1, $H-2 \rightarrow L+2$, $H-2 \rightarrow L+4$, $H-2 \rightarrow L+7$, das geometrias RM1 e PM3, e $H-4 \rightarrow L+4$, $H-4 \rightarrow L+2$, das geometrias AM1 e RM1. Pode-se observar que alguns picos alcançam a faixa visível, ou ficam próximos dela (> 380 nm), sendo que a absorção de luz violeta é responsável pela cor levemente amarelada do MAN, ilustrada na Figura 8.

Figura 8 – Cloridrato de manidipino, substância em pó de cor amarelada.



Fonte: **U.K Manidipine Hydrochloride Market by Trend, Market Size, Future Scope, Growth Factor, Type, Application & Forecast to 2026**. Disponível em: <<http://www.boscalicious.co.uk/u-k-manidipine-hydrochloride-market-by-trend-market-size-future-scope-growth-factor-type-application-forecast-to-2026/>>. Acesso em: 14 out. 2019.

Figura 9 – Espectros UV-Vis obtidos pelo cálculo teórico das transições eletrônicas, por meio dos métodos ZINDO/S (SE) e B3LYP (DFT), sobre as geometrias SE do MAN, conforme indicado no canto superior direito de cada gráfico. Os picos #1 e #2 que possuem correspondência experimental são indicados nos gráficos.



Fonte: O autor

Tabela 5 – Principais transições eletrônicas do MAN, selecionadas dentre os resultados de cada geometria (AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP), e separadas por método de correlação eletrônica utilizado: CIS, ZINDO/S (SE), e TDDFT, B3LYP/6-311G(d,p) (DFT). Para cada transição, são apresentados os comprimentos de onda espectrais (λ), orbitais envolvidos ($H \rightarrow L+m$) e a força de oscilador (f_{osc}).

Manidipino (CIS, ZINDO/S; SE)				
Geometria	λ (nm)	f_{osc}	Transições significativas	Correl. exp.
AM1	371,8	0,087	H-1 $\rightarrow$ L+1 (88,4%)	#1
	361,4	0,065	H-4 $\rightarrow$ L (81,0%)	
	316,2	0,116	H-8 $\rightarrow$ L (66,8%); H-1 $\rightarrow$ L (25,2%)	---
	287,3	0,269	H-1 $\rightarrow$ L+2 (90,2%)	---
	273,8	0,236	H-4 $\rightarrow$ L+1 (85,2%)	---
	241,5	0,095	H-4 $\rightarrow$ L+4 (21,1%); H-4 $\rightarrow$ L+2 (17,2%)	#2
RM1	375,2	0,086	H-1 $\rightarrow$ L+1 (81,4%); H-1 $\rightarrow$ L (11,8%)	#1
	318,3	0,170	H-7 $\rightarrow$ L (46,3%); H-8 $\rightarrow$ L (40,2%)	---
	287,4	0,143	H-1 $\rightarrow$ L+2 (90,0%)	---
	272,9	0,225	H-3 $\rightarrow$ L+1 (85,4%)	---
	246,9	0,054	H $\rightarrow$ L+6 (52,4%); H-2 $\rightarrow$ L+7 (10,9%)	#2
PM3	367,5	0,048	H-2 $\rightarrow$ L (84,0%)	#1
	317,7	0,129	H-8 $\rightarrow$ L (93,8%)	---
	262,6	0,179	H-2 $\rightarrow$ L+1 (73,7%)	---
	252,7	0,133	H $\rightarrow$ L+5 (72,3%)	---
	251,9	0,110	H-1 $\rightarrow$ L+4 (26,2%); H-1 $\rightarrow$ L+7 (22,8%)	#2
	243,6	0,117	H-2 $\rightarrow$ L+2 (29,2%); H-2 $\rightarrow$ L+4 (23,2%)	---
	362,7	0,092	H-1 $\rightarrow$ L+1 (88,8%)	#1
PM6	341,4	0,068	H-1 $\rightarrow$ L (52,0%); H-6 $\rightarrow$ L (37,1%)	---
	330,1	0,091	H-6 $\rightarrow$ L (55,8%); H-1 $\rightarrow$ L (32,9%)	---
	268,9	0,208	H-3 $\rightarrow$ L+1 (85,0%)	#2
	260	0,195	H $\rightarrow$ L+5 (76,8%)	
	PM7	387,3	0,020	H-7 $\rightarrow$ L (44,2%); H-3 $\rightarrow$ L (34,4%)
377,3		0,044	H-1 $\rightarrow$ L+1 (41,6%); H-1 $\rightarrow$ L (39,3%)	
361,5		0,041	H-1 $\rightarrow$ L+1 (48,3%); H-1 $\rightarrow$ L (43,3%)	
330,8		0,232	H-7 $\rightarrow$ L (44,1%); H-8 $\rightarrow$ L (37,0%)	---
295,3		0,138	H-1 $\rightarrow$ L+2 (81,6%)	---
268,2		0,188	H-3 $\rightarrow$ L+1 (78,1%)	#2
263,6		0,226	H $\rightarrow$ L+5 (81,2%)	
Manidipino (TDDFT, B3LYP/6-311+G(d,p); DFT)				
Geometria	λ (nm)	f_{osc}	Transições significativas	Correl. exp.
AM1	348,2	0,132	H-1 $\rightarrow$ L+1 (96,8%)	#1
	304,2	0,029	H-6 $\rightarrow$ L (91,0%)	---
	270,0	0,039	H-16 $\rightarrow$ L (30,7%); H-9 $\rightarrow$ L (16,2%)	---
RM1	349,9	0,096	H-1 $\rightarrow$ L+1 (97,2%)	#1
	307,5	0,044	H-5 $\rightarrow$ L (90,4%)	---
	268,8	0,122	H-9 $\rightarrow$ L (42,0%); H-5 $\rightarrow$ L+1 (37,2%)	---
PM3	320,3	0,023	H $\rightarrow$ L+1 (74,1%); H-2 $\rightarrow$ L+1 (21,1%)	---
	316,2	0,052	H-2 $\rightarrow$ L+1 (71,2%); H $\rightarrow$ L+1 (24,4%)	---
	311,6	0,030	H-5 $\rightarrow$ L (93,5%)	---
	267,7	0,019	H-2 $\rightarrow$ L+3 (61,4%); H $\rightarrow$ L+3 (16,0%)	---
PM6	348,5	0,138	H $\rightarrow$ L+1 (96,5%)	#1
	316,2	0,024	H-6 $\rightarrow$ L (90,3%)	---
	277,2	0,121	H-9 $\rightarrow$ L (67,4%); H-8 $\rightarrow$ L (11,2%)	---
PM7	354,1	0,087	H $\rightarrow$ L+1 (98,5%)	#1
	321,0	0,028	H-7 $\rightarrow$ L (91,2%)	---
	273,8	0,111	H-9 $\rightarrow$ L (55,7%); H-10 $\rightarrow$ L (21,5%)	---
B3LYP	344,2	0,132	H-2 $\rightarrow$ L+2 (95,1%)	#1
	316,5	0,022	H-7 $\rightarrow$ L (94,7%)	---
	273,5	0,192	H-9 $\rightarrow$ L (91,7%)	---

Fonte: O autor

No TAC, há uma diferença das regiões em que foram determinados os picos, pois nos espectros SE/SE são obtidos picos na região de comprimento de onda menor que 250 nm, enquanto nos espectros SE/DFT e DFT/DFT os picos estão na região de comprimento maior do que 250 nm, como se observa na Figura 10 e na Tabela 6. Nos espectros SE/DFT e DFT/DFT, há um pico em 297 nm (#1) que é observado uniformemente, das quais várias transições possíveis foram determinadas, como $H-8 \rightarrow L$, para a geometria AM1, $H-5 \rightarrow L+1$ e $H \rightarrow L+1$ para as geometrias PM6 e B3LYP, e $H-4 \rightarrow L+2$ para as geometrias RM1 e PM3.

Figura 10 – Espectros UV-Vis obtidos pelo cálculo teórico das transições eletrônicas, por meio dos métodos ZINDO/S (SE) e B3LYP (DFT), sobre as geometrias SE do TAC, conforme indicado no canto superior direito de cada gráfico. O pico #1 que possui correspondência experimental está indicado nos gráficos SE/DFT

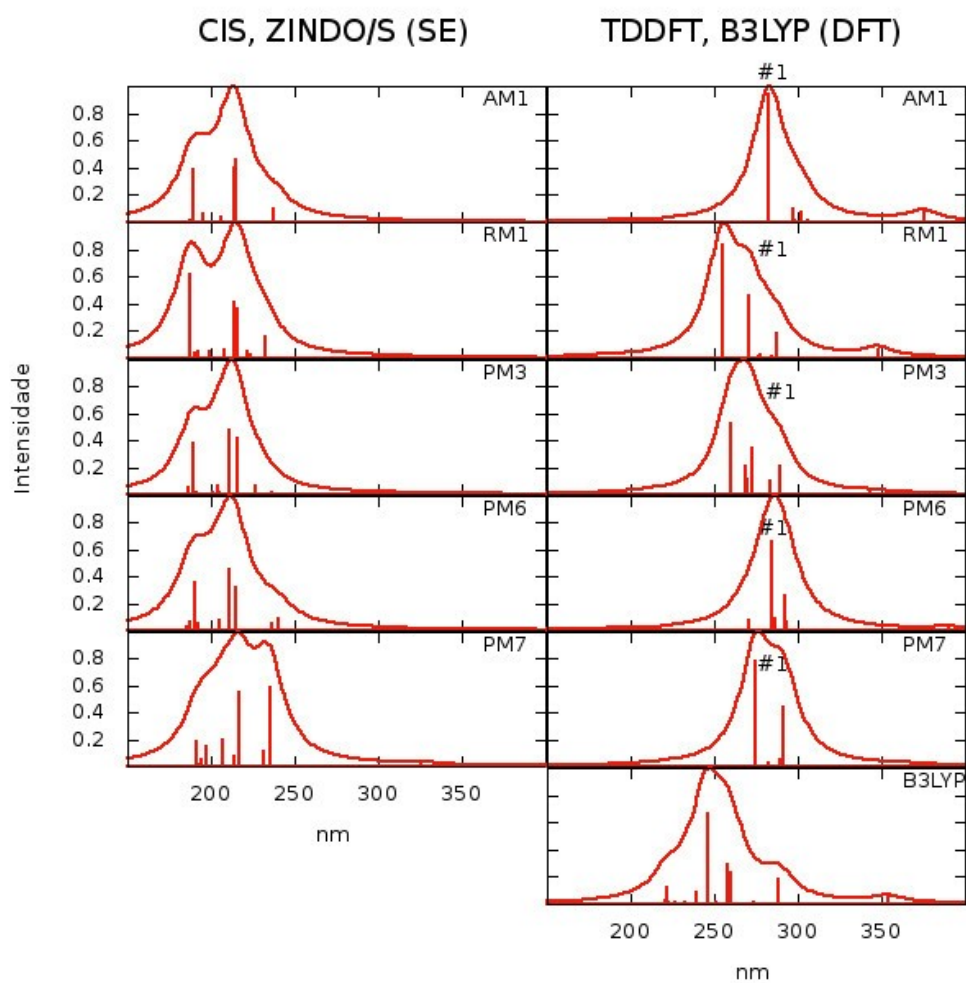


Tabela 6 – Principais transições eletrônicas do TAC, selecionadas dentre os resultados de cada geometria (AM1, RM1, PM3, PM6, PM7 e B3LYP), e separadas por método de correlação eletrônica utilizado: CIS, ZINDO/S (SE), e TDDFT, B3LYP/6-311G(d,p) (DFT). Para cada transição, são apresentados os comprimentos de onda espectrais (λ), orbitais envolvidos ($H-n \rightarrow L+m$) e a força de oscilador (f_{osc}).

Tacrolimo (CIS, ZINDO/S; SE)			
Geometria	λ (nm)	f_{osc}	Transições significativas
AM1	237,6	0,069	H-5 $\rightarrow$ L (56,4%); H-4 $\rightarrow$ L (22,2%)
	214,4	0,320	H $\rightarrow$ L+7 (57,7%); H $\rightarrow$ L+6 (25,4%)
	213,3	0,279	H-1 $\rightarrow$ L+5 (86,6%)
	189,7	0,275	H $\rightarrow$ L+6 (29,0%); H-2 $\rightarrow$ L+6 (24,6%)
RM1	231,9	0,095	H-1 $\rightarrow$ L+3 (86,8%)
	216,1	0,221	H $\rightarrow$ L+6 (80,7%)
	213,7	0,250	H-1 $\rightarrow$ L+5 (73,5%)
	187,0	0,377	H-1 $\rightarrow$ L+7 (34,6%); H-2 $\rightarrow$ L+7 (29,3%)
PM3	226,9	0,037	H-5 $\rightarrow$ L+1 (65,6%); H-5 $\rightarrow$ L+2 (11,5%)
	215,4	0,269	H $\rightarrow$ L+7 (67,6%); H $\rightarrow$ L+6 (17,9%)
	210,5	0,313	H-1 $\rightarrow$ L+5 (88,6%)
	189,1	0,249	H $\rightarrow$ L+6 (34,1%); H-2 $\rightarrow$ L+6 (22,1%)
PM6	240,6	0,064	H-5 $\rightarrow$ L (57,9%); H-4 $\rightarrow$ L (26,4%)
	214,2	0,229	H $\rightarrow$ L+7 (41,1%); H $\rightarrow$ L+5 (24,8%)
	210,9	0,319	H-1 $\rightarrow$ L+6 (91,3%)
	190,2	0,249	H $\rightarrow$ L+5 (28,5%); H-2 $\rightarrow$ L+5 (20,2%)
PM7	234,9	0,266	H $\rightarrow$ L+3 (70,8%); H-3 $\rightarrow$ L+3 (13,2%)
	216,5	0,251	H-1 $\rightarrow$ L+5 (79,4%)
	191,6	0,085	H-2 $\rightarrow$ L+3 (47,1%); H-1 $\rightarrow$ L+3 (35,7%)
Tacrolimo (TDDFT, B3LYP/6-311+G(d,p); DFT)			
Geometria	λ (nm)	f_{osc}	Transições significativas
AM1	375,1	0,003	H-5 $\rightarrow$ L (53,6%); H-7 $\rightarrow$ L (29,8%)
	282,5	0,034	H-8 $\rightarrow$ L (86,0%)
RM1	347,7	0,002	H-3 $\rightarrow$ L (30,6%); H-4 $\rightarrow$ L (29,2%)
	286,9	0,004	H-4 $\rightarrow$ L+2 (35,7%); H $\rightarrow$ L+2 (30,5%)
	270,4	0,011	H-3 $\rightarrow$ L+1 (25,1%); H-4 $\rightarrow$ L+1 (24,0%)
	254,7	0,020	H-9 $\rightarrow$ L (81,7%)
PM3	288,7	0,005	H $\rightarrow$ L+2 (38,3%); H-4 $\rightarrow$ L+2 (36,0%)
	283,5	0,003	H-1 $\rightarrow$ L+1 (57,5%); H-8 $\rightarrow$ L (10,4%)
	272,4	0,009	H-5 $\rightarrow$ L (53,2%); H-8 $\rightarrow$ L (18,1%)
	268,2	0,005	H-8 $\rightarrow$ L (33,5%); H-5 $\rightarrow$ L (23,6%)
	260,3	0,014	H $\rightarrow$ L+2 (58,9%); H-4 $\rightarrow$ L+2 (30,3%)
PM6	292,5	0,013	H $\rightarrow$ L+1 (56,3%); H-5 $\rightarrow$ L+1 (31,9%)
	284,2	0,033	H-7 $\rightarrow$ L (86,2%)
PM7	291,3	0,016	H $\rightarrow$ L+1 (55,0%); H-7 $\rightarrow$ L (10,7%)
	274,8	0,028	H-8 $\rightarrow$ L (52,9%); H-10 $\rightarrow$ L (37,3%)
B3LYP	353,7	0,004	H-2 $\rightarrow$ L (81,6%)
	288,5	0,014	H $\rightarrow$ L+1 (52,9%); H-5 $\rightarrow$ L+1 (27,5%)
	259,9	0,017	H-4 $\rightarrow$ L (45,9%); H-8 $\rightarrow$ L (40,4%)
	257,7	0,022	H-8 $\rightarrow$ L (48,4%); H-4 $\rightarrow$ L (36,8%)
	245,7	0,049	H $\rightarrow$ L+1 (42,1%); H-5 $\rightarrow$ L+1 (38,4%)

Fonte: O autor

5.2.2 Propriedades Eletrônicas

A Tabela 7 apresenta as energias obtidas dos orbitais HOMO (H) e LUMO (L), o gap HOMO – LUMO (Δ), e o dipolo elétrico obtido para cada geometria. Observa-se nos resultados entre as geometrias uma diferença em torno de 3 eV da energia de gap entre os dois métodos. Isso era esperado, pois os métodos semiempíricos costumam sobrestimar as energias de correlação. Nos dipolos, as médias sobre os valores calculados de dipolo foram de $3,4 \pm 0,9$ Debye para o ADAP, 5 ± 1 Debye para o MAN e 7 ± 2 Debye para o TAC.

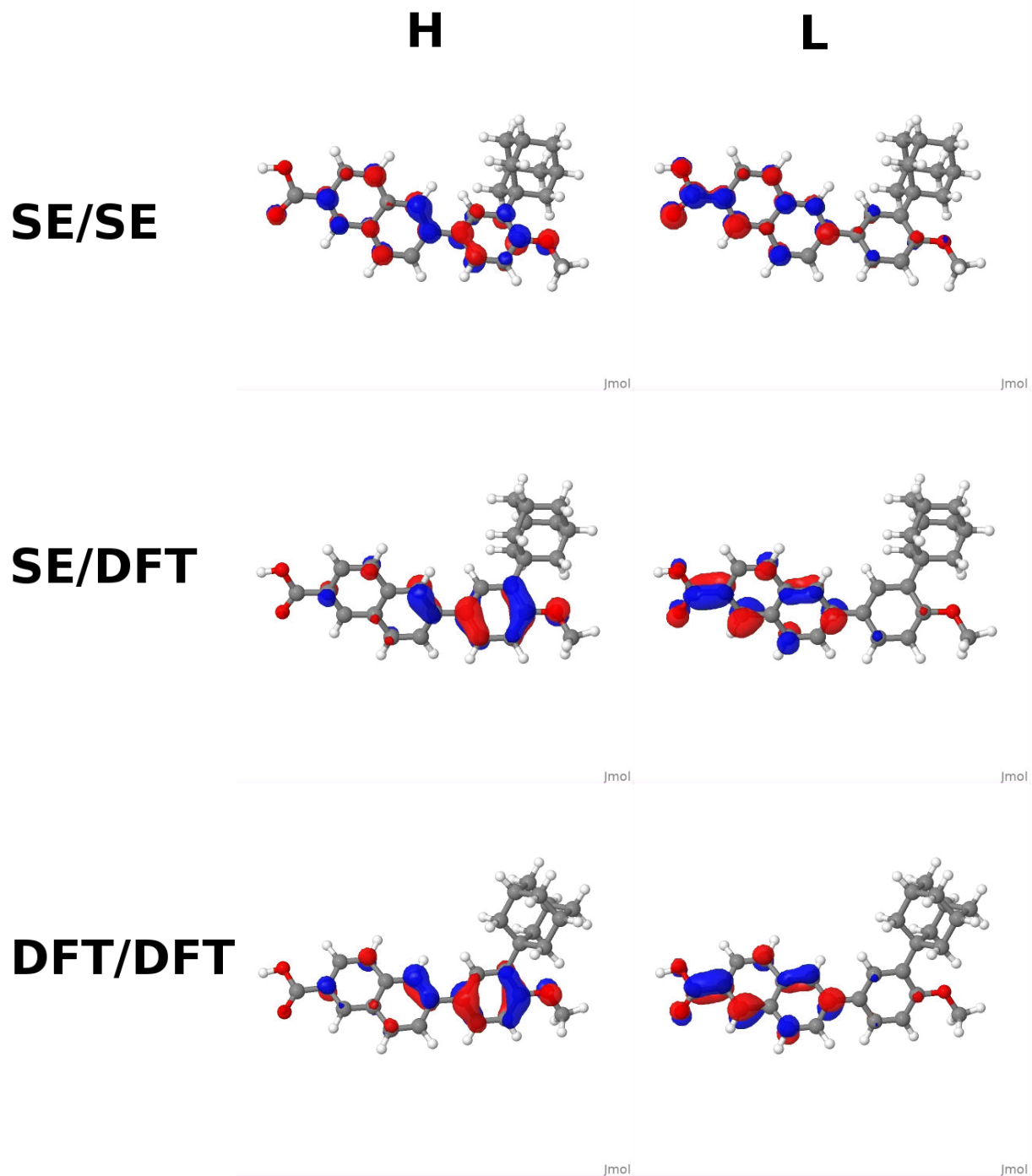
Na distribuição dos orbitais sobre a molécula, apresentadas nas Figuras 11, 12 e 13, verifica-se que estão aproximadamente em torno das mesmas regiões da geometria molecular, independentemente da metodologia utilizada. No ADAP, observa-se que o HOMO distribui-se principalmente sobre o anel aromático, enquanto o LUMO concentra-se em torno da ligação C – C do radical carboxila e sobre a estrutura de naftaleno. No MAN, o HOMO distribui-se sobre a estrutura de piperazina (átomos N1, N2, C14 ao C17), com exceção das metodologias SE/SE, em que a distribuição se faz sobre os dois anéis aromáticos ligados à estrutura, e o LUMO concentra-se sobre o radical nitro (átomos N4, O3 e O4), e em parte sobre o anel em que esse radical está ligado. No TAC, o HOMO distribui-se em algumas ligações C – C, assim como ao redor dos hidrogênios ligados à esses carbonos, e o LUMO distribui-se entre uma amida e uma cetona (átomos C6, O1 e C17, O3), ocupando a região em torno da ligação C – C e dos oxigênios ligados sobre cada carbono.

Tabela 7 – Energias dos orbitais H, L do ADAP, MAN e TAC, o gap Δ , e o dipolo elétrico calculado para cada geometria.

Molécula	Geometria	H (eV)	L (eV)	Δ (eV)	H (eV)	L (eV)	Δ (eV)	Dipolo (D)
ADAP	AM1	-8,04	-1,036	7,004	-5,878	-2,027	3,851	3,333
	RM1	-8,109	-0,896	7,213	-6,123	-1,918	4,205	2,359
	PM3	-7,917	-1,019	6,898	-5,799	-2,022	3,777	3,085
	PM6	-8,109	-0,931	7,178	-5,883	-1,918	3,965	4,372
	PM7	-8,062	-0,882	7,180	-5,842	-1,856	3,986	3,886
	DFT	----	----	----	-5,818	-1,916	3,902	4,114
	μ	-8,05	-0,93	7,1	-5,9	-1,9	4,0	3,4
	σ	0,09	0,06	0,1	0,1	0,1	0,2	0,9
MAN	AM1	-8,493	-2,249	6,244	-5,796	-2,422	3,374	5,330
	RM1	-8,464	-2,284	6,180	-5,905	-2,422	3,483	4,187
	PM3	-8,687	-2,342	6,345	-5,742	-2,503	3,239	6,855
	PM6	-8,171	-2,414	5,757	-6,150	-2,531	3,619	6,273
	PM7	-8,011	-2,489	5,522	-5,959	-2,691	3,268	4,210
	DFT	----	----	----	-5,742	-2,612	3,130	4,661
	μ	-8,3	-2,38	6,0	-5,9	-2,5	3,4	5
	σ	0,3	0,09	0,3	0,2	0,1	0,2	1
TAC	AM1	-8,333	-1,106	7,227	-6,150	-2,259	3,891	5,845
	RM1	-8,434	-0,611	7,823	-6,231	-1,714	4,517	6,507
	PM3	-8,409	-0,366	8,043	-6,150	-1,605	4,545	6,600
	PM6	-8,465	-1,070	7,395	-6,177	-2,095	4,082	6,951
	PM7	-8,362	-1,070	7,292	-6,095	-2,122	3,973	9,697
	DFT	----	----	----	-6,340	-1,769	4,571	4,609
	μ	-8,42	-0,8	7,6	-6,2	-1,9	4,3	7
	σ	0,04	0,4	0,4	0,1	0,3	0,3	2

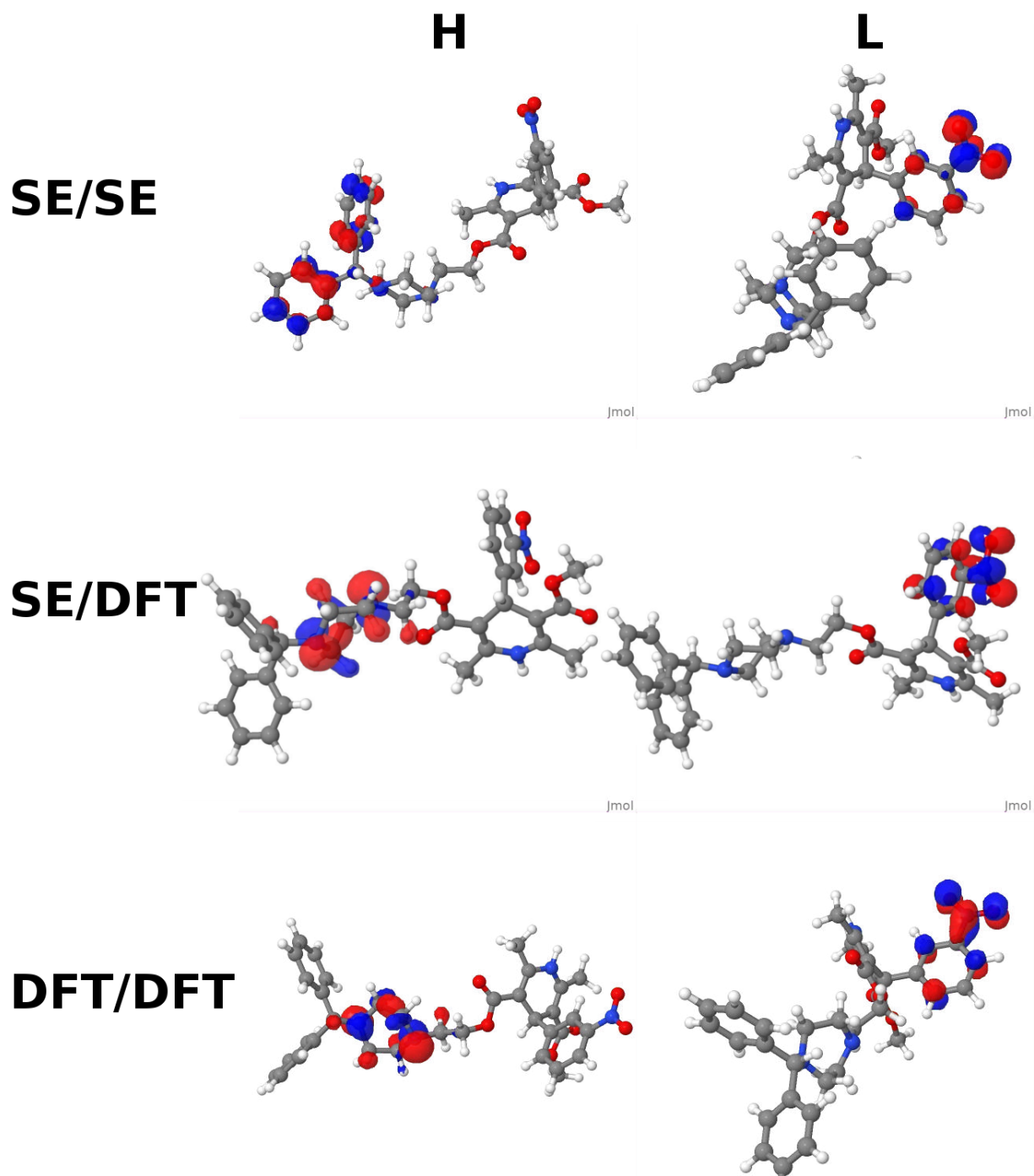
Fonte: O autor

Figura 11 – Distribuições dos orbitais HOMO e LUMO, para as metodologias SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT, na molécula de ADAP.



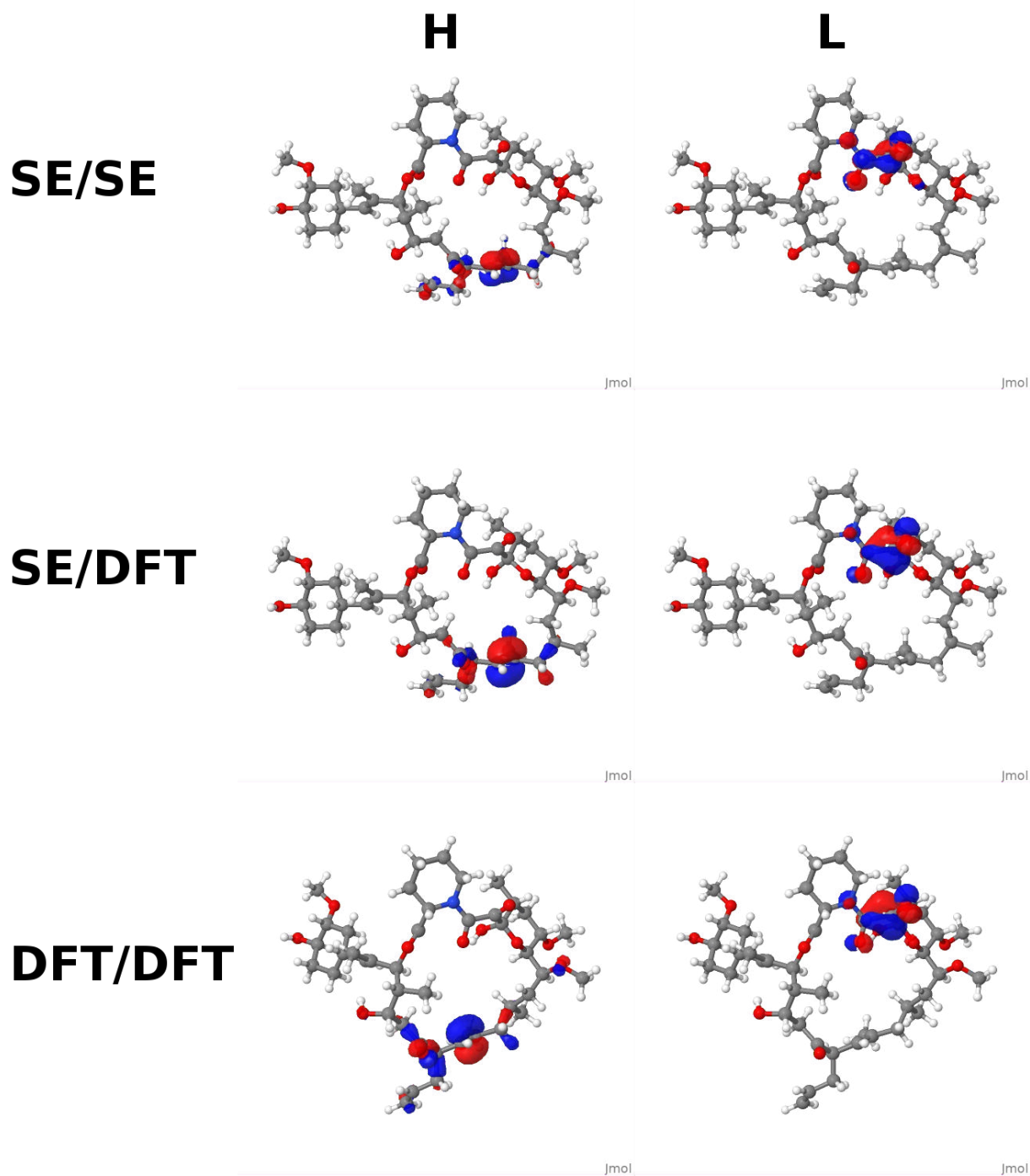
Fonte: O autor

Figura 12 – Distribuições dos orbitais HOMO e LUMO, para as metodologias SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT, na molécula de MAN.



Fonte: O autor

Figura 13 – Distribuições dos orbitais HOMO e LUMO, para as metodologias SE/SE, SE/DFT e DFT/DFT, na molécula de TAC.



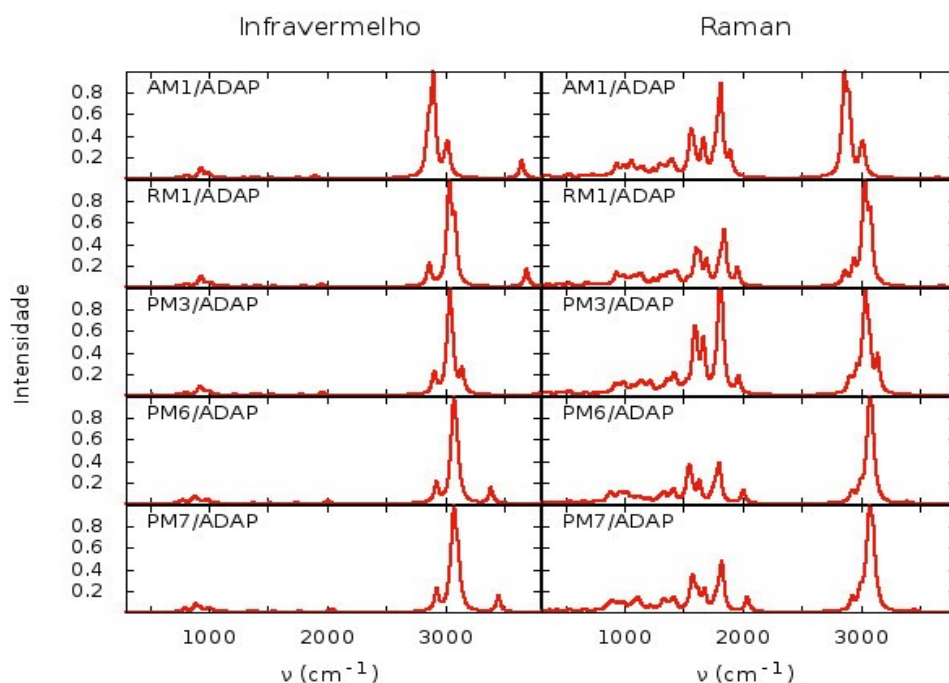
Fonte: O autor

5.2.3 Espectros vibracionais (Infravermelho, Raman)

Os espectros vibracionais teóricos são apresentados nas Figuras 14 à 20, e nas Tabelas 8 e 9 são apresentados os números de onda teóricos dos picos, de acordo com o modo de vibração assinalado. Os números de onda teóricos, devido a aproximação da PES por um potencial harmônico, foram corrigidos pelos devidos fatores de escala: 0,974 para PM3 (SE) (PRECOMPUTED, 2019), 0,961 para B3LYP (DFT), sendo o mesmo para as bases 6-311G(d,p) e 6-311+G(d,p) (ANDERSSON; UVDAL, 2005). Os números de onda experimentais apresentados são aqueles que puderam ser encontrados na literatura (BARBOSA et al., 2014; DOS ANJOS CAMARGO, 2019; NADAL et al., 2019; TODESCHINI et al., 2014; TODICA; UDRESCU, 2011) e nos espectros experimentais Infravermelho da Figura 21. São especificados 7 picos para o ADAP, 13 para o MAN, e 19 para o TAC, identificados os valores correspondentes aos espectros Infravermelho e Raman, permitindo fazer uma comparação razoável do desempenho das metodologias.

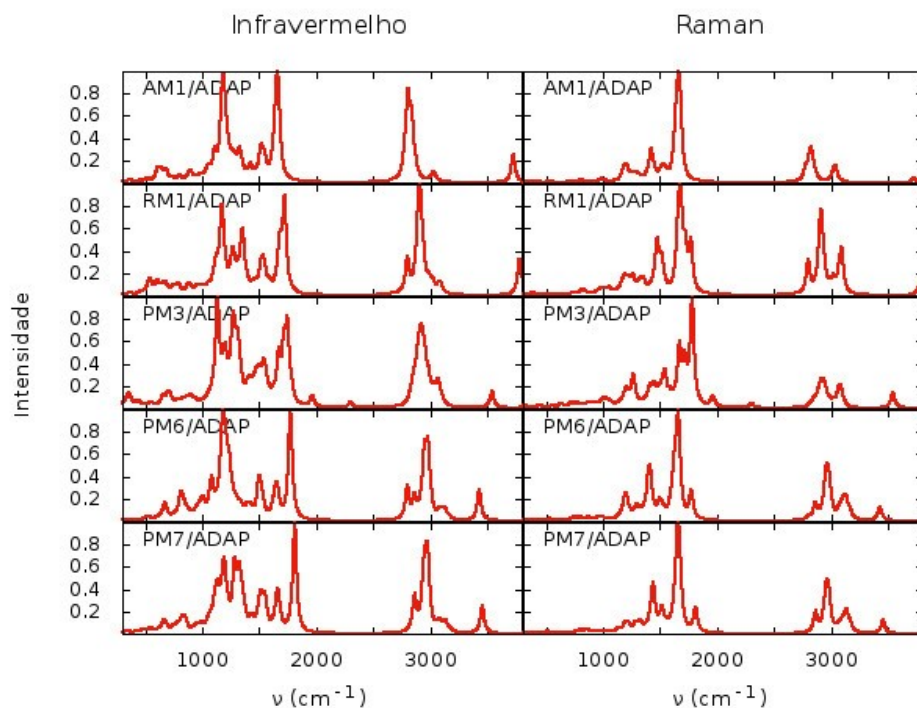
Nota-se que para os espectros obtidos na metodologia SE/SE, os picos com número de onda menores que 2500 cm^{-1} possuem intensidades muito menores do que observadas experimentalmente, o que no entanto não interfere na comparação com os resultados experimentais, bastando a análise dos picos e modos vibracionais para caracterização.

Figura 14 – Espectros Infravermelho e Raman do ADAP para as geometrias SE, cálculo SE PM3 (SE/SE).



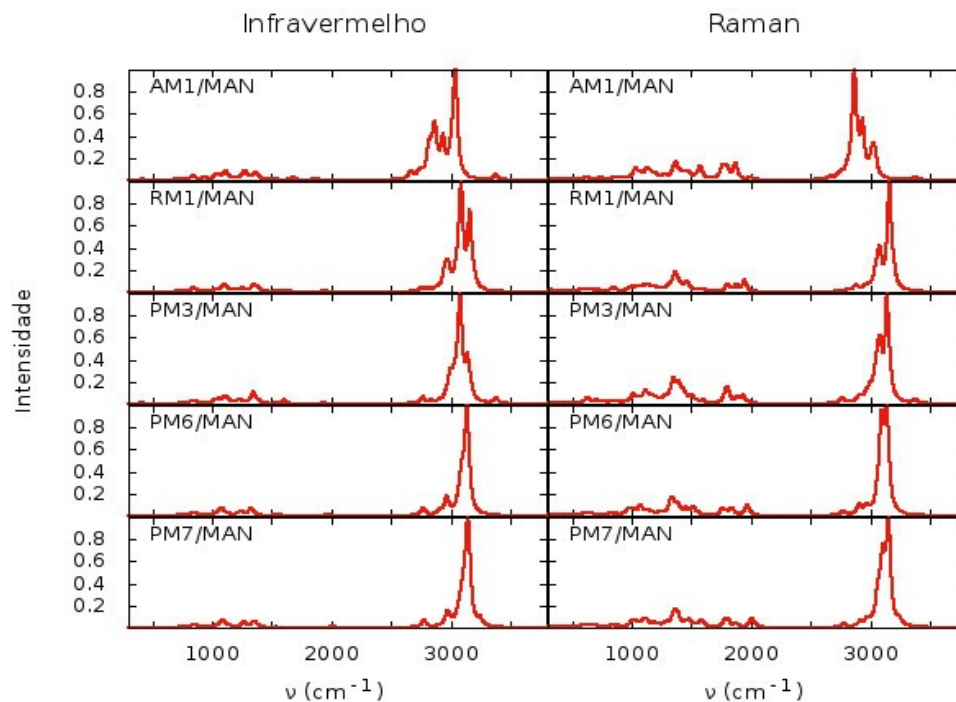
Fonte: O autor

Figura 15 – Espectros Infravermelho e Raman do ADAP para as geometrias SE, cálculo DFT funcional B3LYP (SE/DFT).



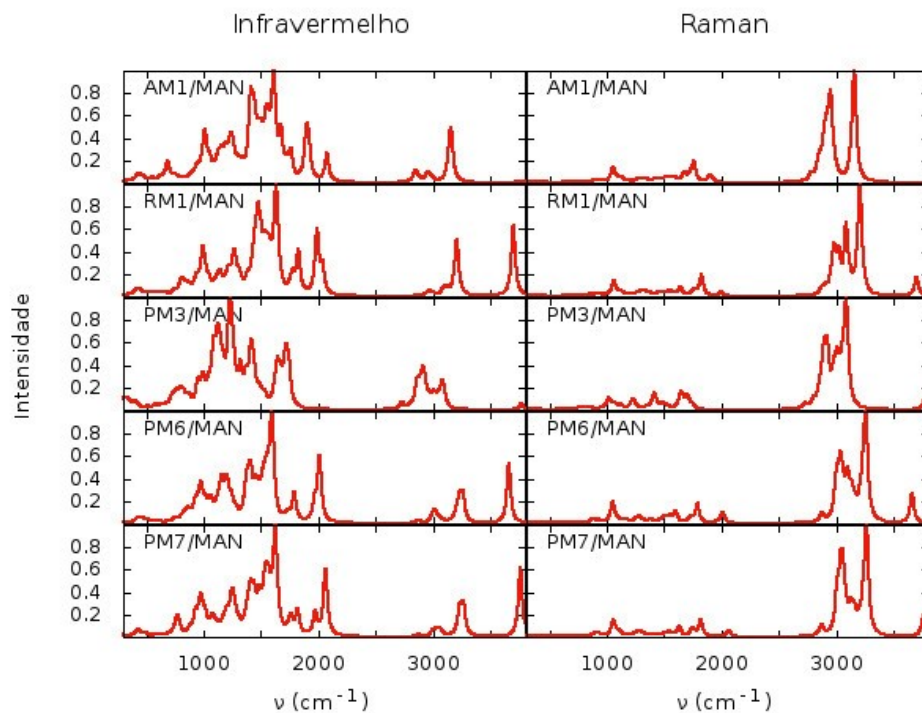
Fonte: O autor

Figura 16 – Espectros Infravermelho e Raman do MAN para as geometrias SE, cálculo SE PM3 (SE/SE).



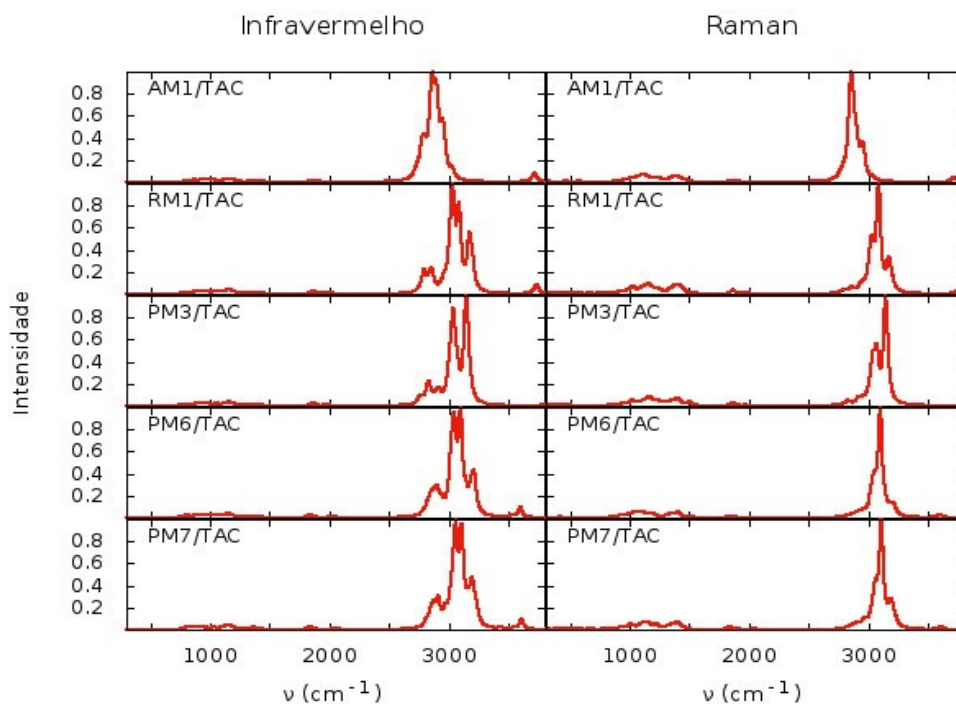
Fonte: O autor

Figura 17 – Espectros Infravermelho e Raman do MAN das geometrias SE, cálculo DFT funcional B3LYP (SE/DFT).



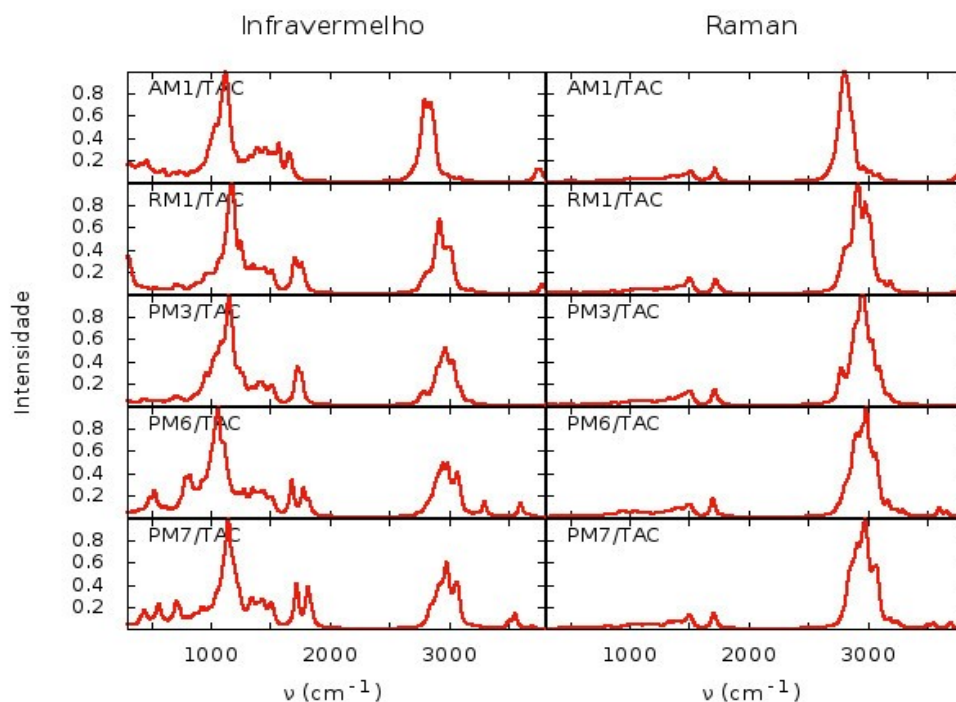
Fonte: O autor

Figura 18 – Espectros Infravermelho e Raman do TAC para as geometrias SE, cálculo SE PM3 (SE/SE).



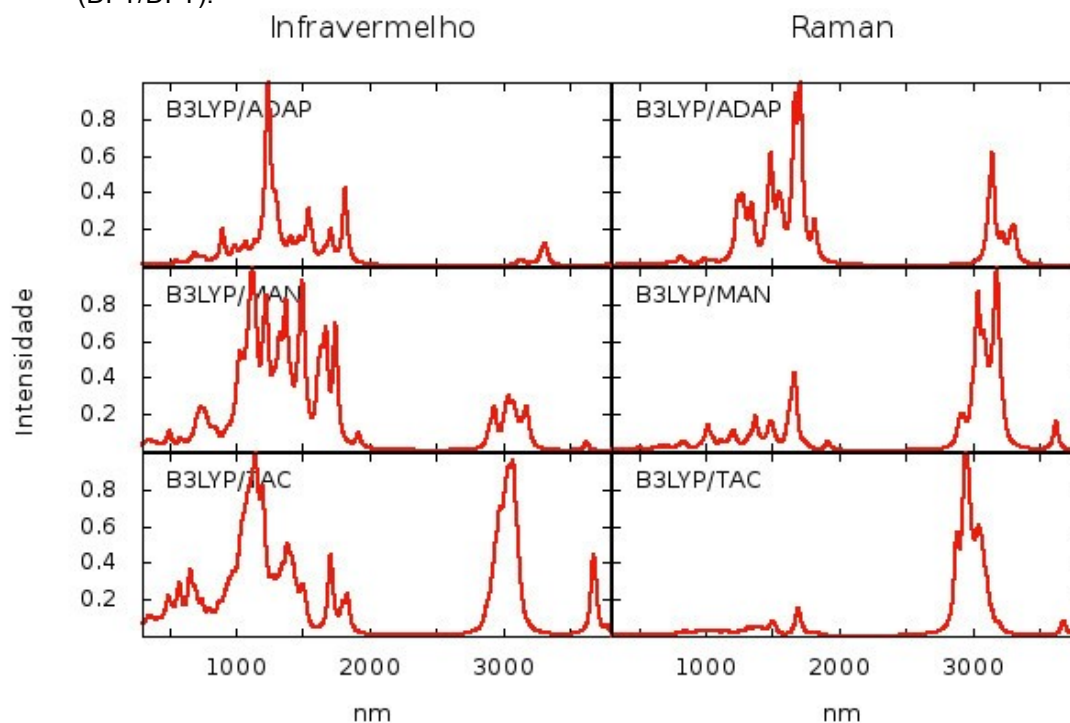
Fonte: O autor

Figura 19 – Espectros Infravermelho e Raman do TAC para as geometrias SE, cálculo DFT funcional B3LYP (SE/DFT).



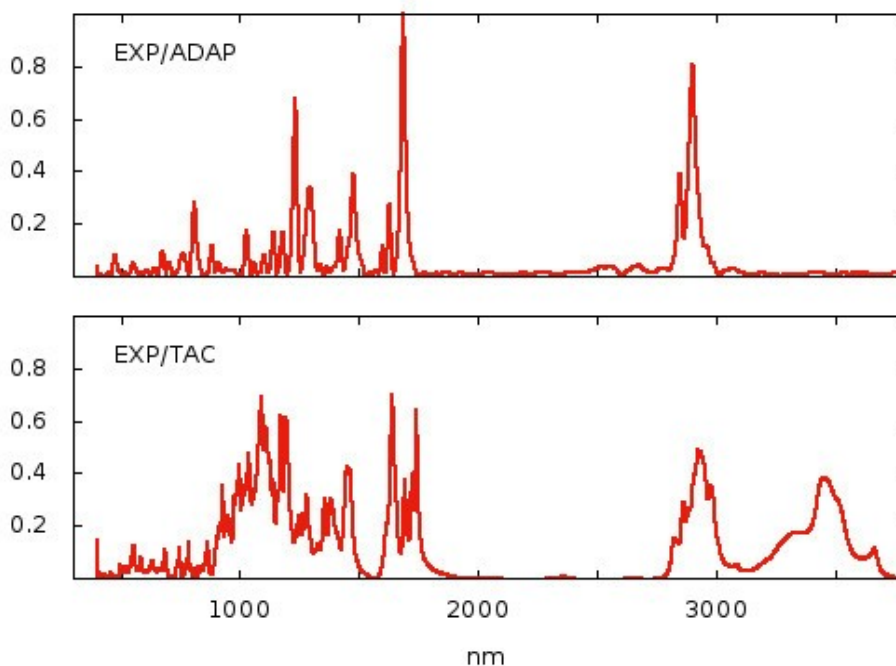
Fonte: O autor

Figura 20 – Espectros Infravermelho e Raman das geometrias DFT, cálculo DFT funcional B3LYP (DFT/DFT).



Fonte: O autor

Figura 21 – Espectros experimentais Infravermelho do ADAP e TAC.
Espectros Experimentais



Fonte: Cortesia da Profª Dra. Andressa Novatski (DEFIS – UEPG).

Tabela 8 – Correspondências entre os picos experimentais com picos teóricos (em cm^{-1}) calculados pelo método SE PM3. Valores da aproximação harmônica corrigidos com o fator de escala 0,974.

			Adapaleno (PM3)				
Modo vib.	IR	Raman	AM1	RM1	PM3	PM6	PM7
$\delta(\text{CH}, \text{fp.})$	810		836	812	816	824	818
def. anel	1140		985	1032	1036	995	1017
$\nu(\text{C-O})$	1300		1350	1357	1338	1272	1313
$\nu(\text{C=C})$	1477		1519	1564	1540	1500	1530
$\nu(\text{C=O})$	1688		1847	1905	1913	1954	1988
$\nu(\text{OH})$	2849		3552	3592	3752	3299	3360
$\nu(\text{CH})$	2903		2827	2966	2960	2993	2992
			Manidipino (PM3)				
Modo vib.	IR	Raman	AM1	RM1	PM3	PM6	PM7
$\delta(\text{CH}, \text{fp.})$	708		729	749	763	743	722
	757		770	817	837	796	787
$\nu(\text{C-O-C})$		805	814	829	873	942	820
		827	880	900	1033	958	868
$\nu(\text{C-C})$		1003	972	1030	1119	1041	1063
		1580	1445	1427	1419	1418	1445
$\nu(\text{C-N})$	1218	1350	1253	1224	1196	1208	1233
$\nu(\text{C=C})$	1482	1650	1317	1312	1310	1338	1308
$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$	1350		1634	1587	1564	1514	1564
$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$	1534		1942	1893	1840	1809	1816
$\nu(\text{C=O})$	1725	1716	1818	1890	1883	1915	1953
	1781		1822	1895	1926	1924	1987
$\nu(\text{NH})$	3345		3290	3110	3289	3083	3160
			Tacrolimo (PM3)				
Modo vib.	IR	Raman	AM1	RM1	PM3	PM6	PM7
$\rho(\text{C-O-C})$		804	931	894	911	901	904
		847	952	947	929	954	973
		889	995	991	964	1012	986
$\delta(\text{CO})$		1082	1074	1129	1136	1124	1126
		1130	1157	1200	1206	1166	1201
		1300	1213	1306	1250	1305	1310
$\delta(\text{CH})$		1381	1340	1353	1332	1318	1330
		1440	1408	1393	1377	1369	1369
$\nu(\text{C=C})$	1640	1641	1805	1814	1812	1793	1789
$\nu(\text{C=O}, \text{amd.})$	1640	1641	1718	1866	1905/1909	1837	1879
$\nu(\text{C=O}, \text{cet.})$	1694	1664	1830	1929	1923	1946	1984
	1723	1723	1858	1955	1934	1986	2013
$\nu(\text{C=O}, \text{ést.})$	1742	1740	1841	1908	1905/1909	1952	1986
$\nu(\text{CH}, \text{sp}^3)$	2864		2774	2727	2700	2937	2833
	2925		2793	2785	2752	2971	2979
	2937		2823	2955	2842	3017	3028
	2979		2880	3004	2959	3064	3122
$\nu(\text{CH}, \text{sp}^2)$	3089		2948	3086	3064	3128	3149
$\nu(\text{OH})$	3462		3621	3642	3772	3504	3514

ν : *stretching*; ν_{s} , ν_{as} : *stretching* simétrico/assimétrico; δ : *bending*; ρ : *rocking*;

amd. = amida; cet. = cetona; ést. = éster; def. = deformação; fp. = fora do plano.

Fonte: O autor

Tabela 9 – Correspondências entre os picos experimentais com picos teóricos (em cm^{-1}) calculados pelo método DFT B3LYP. Valores da aproximação harmônica corrigidos com o fator de escala 0,961.

			Adapaleno (B3LYP/6-311+G(d,p))					
Modo vib.	IR	Raman	AM1	RM1	PM3	PM6	PM7	DFT
$\delta(\text{CH, fp.})$	810		850	843	863	806	819	947
def. anel	1140		1015	1127	1019	1132	1067	1099
$\nu(\text{C-O})$	1300		1271	1304	1280	1191	1274	1249
$\nu(\text{C=C})$	1477		1364	1491	1495	1597	1486	1515
$\nu(\text{C=O})$	1688		1600	1654	1678	1704	1739	1747
$\nu(\text{OH})$	2849		3581	3633	3820	3294	3320	3771
$\nu(\text{CH})$	2903		2726	2804	2818	2861	2862	3171
			Manidipino (B3LYP/6-311G(d,p))					
Modo vib.	IR	Raman	AM1	RM1	PM3	PM6	PM7	DFT
$\delta(\text{CH, fp.})$	708		675	926	696	889	711	711
	757		697	957	716	938	736	736
$\nu(\text{C-O-C})$		805	873	957	793	831	825	804
		827	909	950	821	846	862	822
$\nu(\text{C-C})$		1003	1011	1022	1173	1009	1020	1078
		1580	1546	1695	1573	1641	1427	1579
$\nu(\text{C-N})$	1218	1350	1197	1168	1214	1161	1194	1181
$\nu(\text{C=C})$	1482	1650	1691	1754	1581	1720	1697	1552
$\nu_s(\text{NO}_2)$	1350		1609	1580	1358	1540	1570	1320
$\nu_{as}(\text{NO}_2)$	1534		1994	1958	1606	1890	1896	1611
$\nu(\text{C=O})$	1725	1716	1821	1910	1651	1929	1978	1678
	1781		1841	1917	1674	1934	1986	1843
$\nu(\text{NH})$	3345		3782	3555	3623	3517	3613	3482
			Tacrolimo (B3LYP/6-311G(d,p))					
Modo vib.	IR	Raman	AM1	RM1	PM3	PM6	PM7	DFT
$\rho(\text{C-O-C})$		804	788	783	777	776	775	776
		847	819	825	833	822	810	808
		889	854	864	848	872	860	882
$\delta(\text{CO})$		1082	1098	1131	1140	1065	1066	1120
		1130	1163	1208	1205	1123	1130	1208
		1300	1316	1353	1300	1299	1309	1300
$\delta(\text{CH})$		1381	1407	1375	1374	1402	1413	1398
		1440	1462	1443	1458	1459	1460	1451
$\nu(\text{C=C})$	1640	1641	1656	1652	1650	1631	1633	1637
$\nu(\text{C=O, amd.})$	1640	1641	1513	1635	1666	1616	1656	1643
$\nu(\text{C=O, cet.})$	1694	1664	1596	1693	1693	1714	1752	1666
	1723	1723	1610	1716	1698	1753	1777	1730
$\nu(\text{C=O, ést.})$	1742	1740	1588	1658	1652	1703	1739	1765
$\nu(\text{CH, sp}^3)$	2864		2596	2705	2690	2729	2729	2797
	2925		2676	2730	2787	2795	2797	2869
	2937		2737	2814	2871	2878	2866	2904
	2979		2770	2892	2927	2915	2947	2961
$\nu(\text{CH, sp}^2)$	3089		2970	3066	3055	3046	3065	3070
$\nu(\text{OH})$	3462		3590	3634	3803	3461	3416	3529

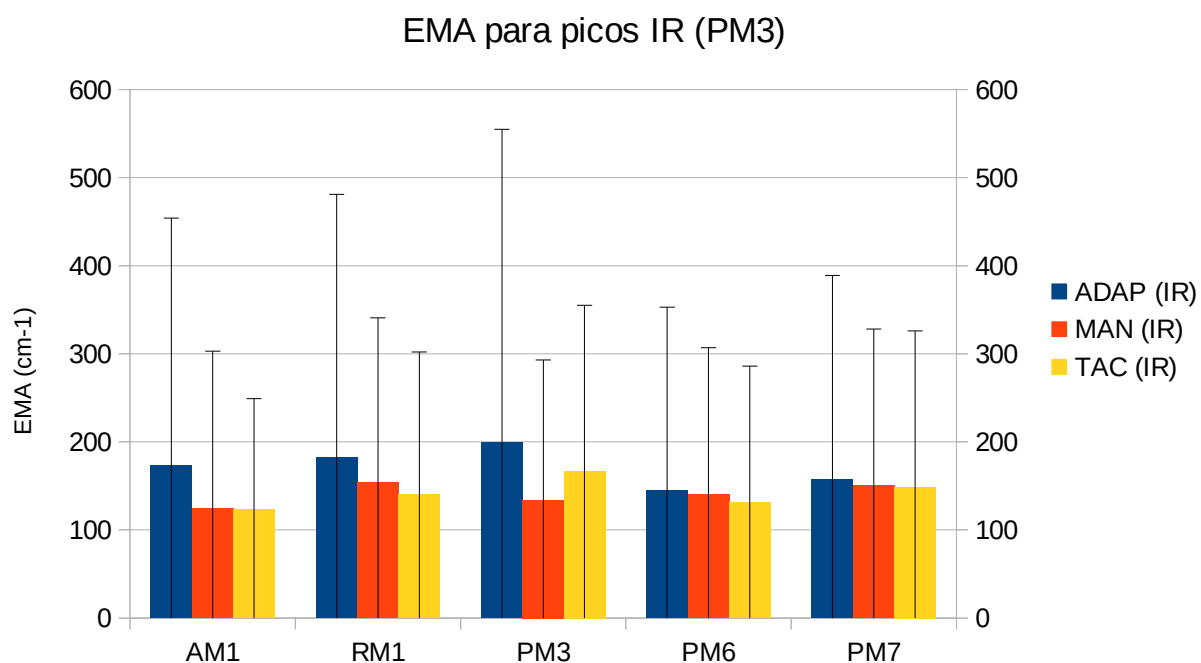
ν : stretching; ν_s , ν_{as} : stretching simétrico/assimétrico; δ : bending; ρ : rocking;
amd. = amida; cet. = cetona; ést. = éster; def. = deformação; fp. = fora do plano.

Fonte: O autor

5.2.4 Comparação de Desempenho entre as Metodologias Teóricas

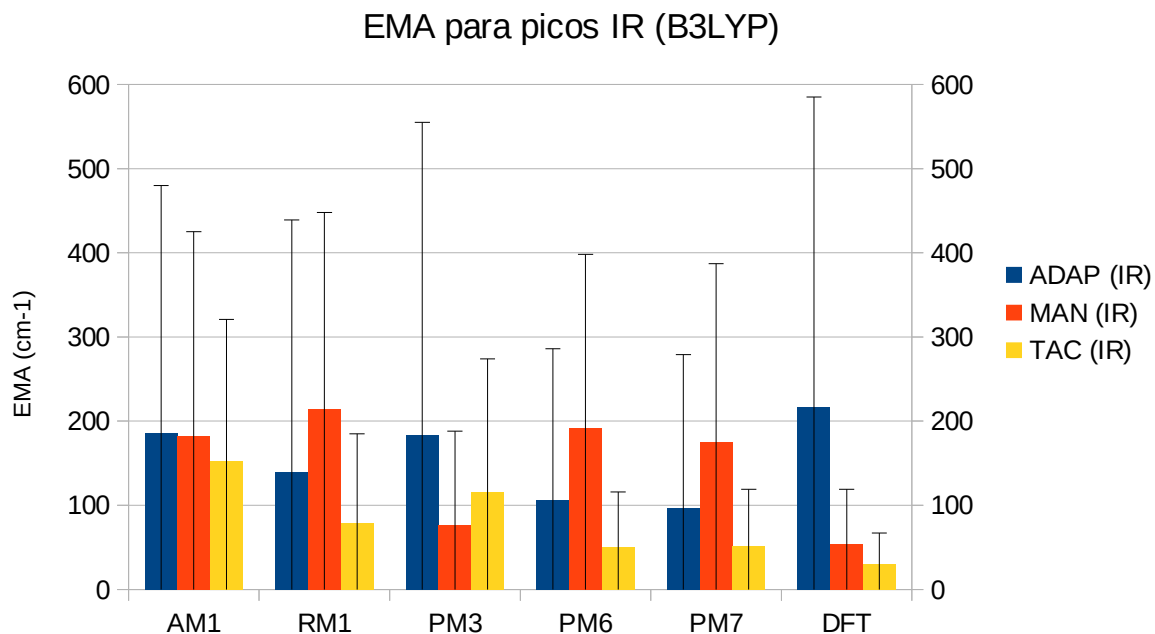
A comparação de desempenho das metodologias empregou dois parâmetros, os cálculos do Erro Médio Absoluto (EMA) e do Erro Quadrático Médio (RMSE, do inglês Root Mean Squared Error), que são medidas da correspondência existente entre os dados experimentais com um modelo teórico, como explicado na Seção 4.5. Nas Figuras 22 à 28 estão apresentados os erros médios absolutos (EMA) das posições teóricas dos picos nos espectros UV-Vis, Infravermelho e Raman. Para os espectros vibracionais, pela maior quantidade de picos classificados, foram também especificados os erros quadráticos médios (RMSE), indicados por barras de erro em cada coluna.

Figura 22 – EMA dos picos teóricos Infravermelho calculados pelo método SE PM3 para os três fármacos, separados por geometria.



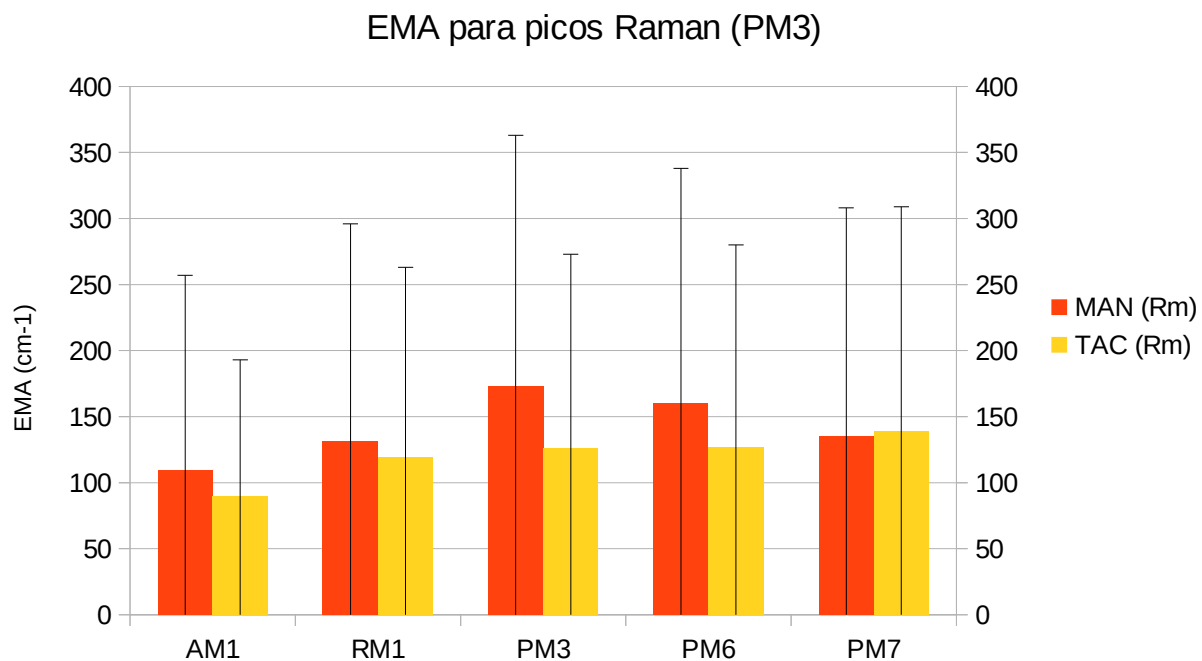
Fonte: O autor

Figura 23 – EMA dos picos teóricos Infravermelho calculados pelo método DFT B3LYP para os três fármacos, separados por geometria.



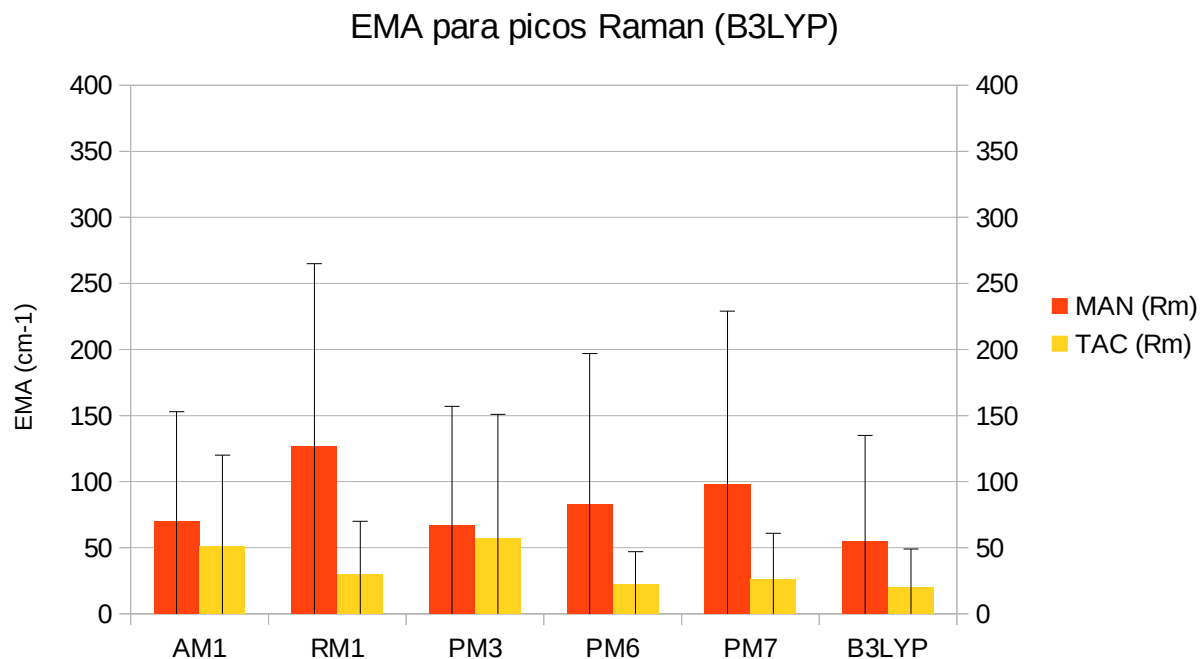
Fonte: O autor

Figura 24 – EMA dos picos teóricos Raman calculados pelo método SE PM3, separados por geometria.



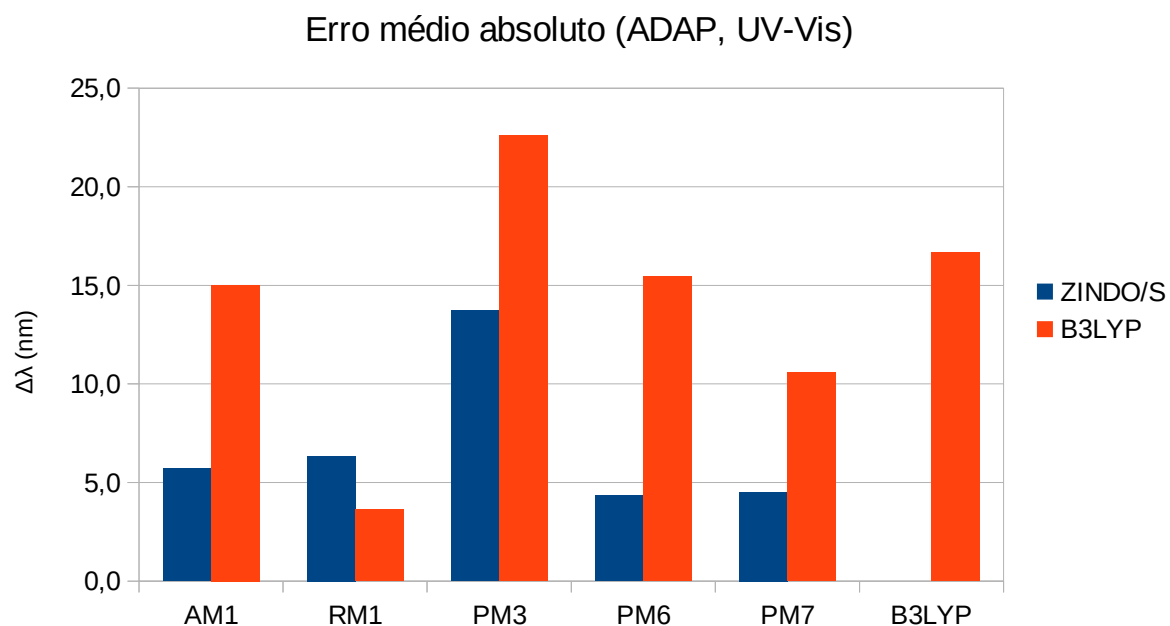
Fonte: O autor

Figura 25 – EMA dos picos teóricos Raman calculados pelo método DFT B3LYP para os três fármacos, separados por geometria.



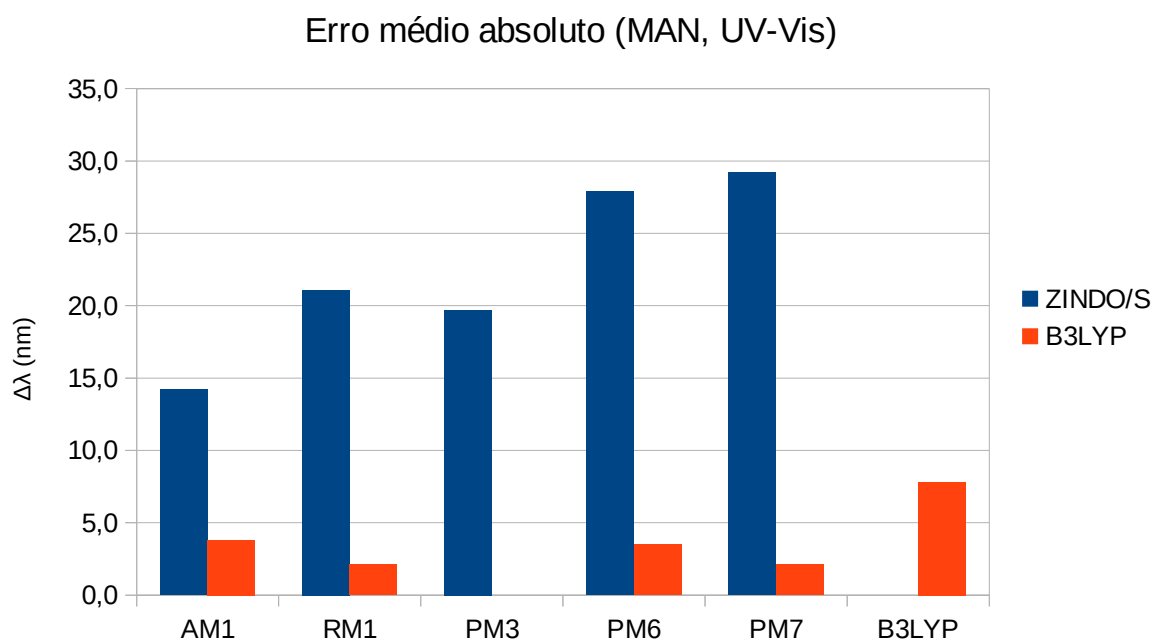
Fonte: O autor

Figura 26 – EMA dos picos teóricos UV-Vis do ADAP, separados por geometria.



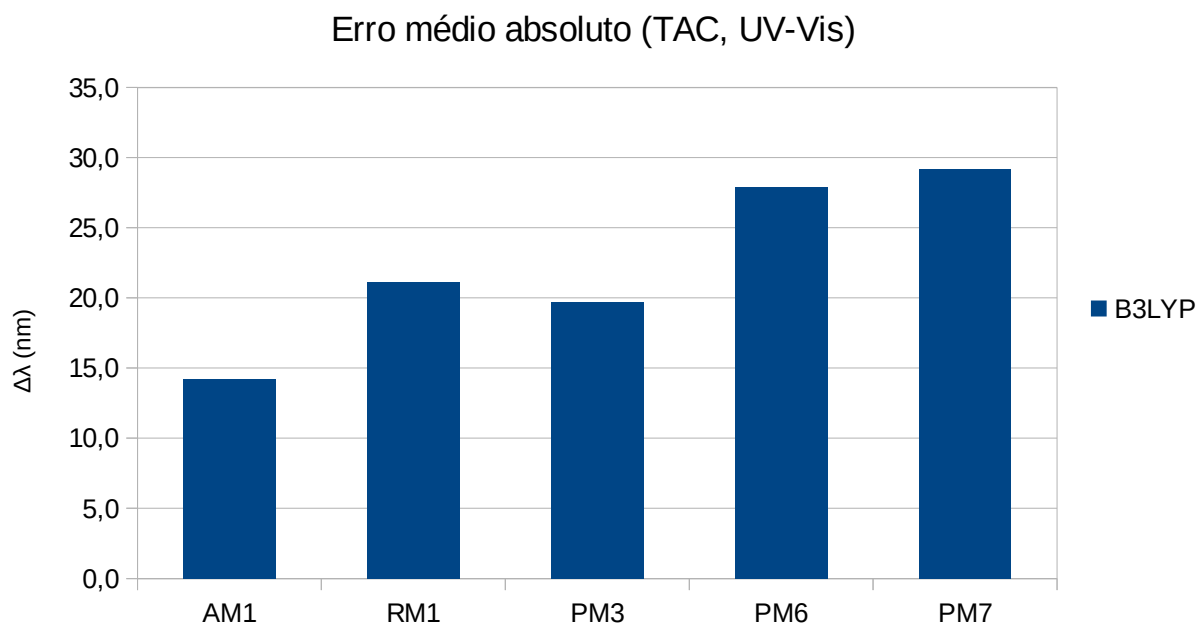
Fonte: O autor

Figura 27 – EMA dos picos teóricos UV-Vis do MAN, separados por método.



Fonte: O autor

Figura 28 – EMA dos picos teóricos UV-Vis do TAC, obtidos somente no cálculo B3LYP, TDDFT.



Fonte: O autor

Nos espectros vibracionais, observa-se que o RMSE é minimizado nos esquemas SE/DFT e DFT/DFT em comparação aos esquemas SE/SE, mas o EMA é significativamente reduzido somente com os métodos DFT/DFT, aparentemente menores quanto maior o número de átomos da molécula. Observa-se também que o RMSE é maior sobre a comparação do espectro infravermelho, em ambos os esquemas, que se deve em grande parte pelos modos vibracionais de *stretching*, nos quais poucos picos Raman foram determinados. Esses picos tiveram valores teóricos muito afastados dos valores experimentais, o que costuma ser observado nesse tipo de cálculo.

Nos espectros eletrônicos, o resultado foi em grande parte misto, pois somente duas moléculas tiveram mais de um pico com correspondência experimental em todos os esquemas (ADAP e MAN), e entre as duas, não há concordância de qual esquema seria mais apropriado à descrição. No ADAP, os esquemas SE/SE tiveram menor EMA, enquanto que no MAN foram os esquemas SE/DFT e DFT/DFT. Também observa-se nesse último caso que a metodologia DFT/DFT teve um pior desempenho em relação às metodologias SE/DFT. No entanto, sem ter previamente picos experimentais em maior número e detalhe, não se pode fazer uma análise estatística significativa.

5.3 PRÉ-FATOR COMPUTACIONAL

Os pré-fatores computacionais de cada método, conforme comentados na Seção 4.3, estão apresentados na Tabela 10. Como era esperado, o método DFT exige um tempo computacional muito maior para a completeza do cálculo, mesmo se desconsideradas as diferenças causadas pelo hardware e software utilizados. No cálculo do espectro UV-Vis, comparando os tempos de cálculo realizados sobre o mesmo computador (GSQ), utilizou-se em média mais de 20.000 vezes mais tempo por átomo nesse método do que com o método SE. Ou seja, supondo que um método SE/SE necessite em torno de 1 segundo de cálculo por átomo, um método SE/DFT sobre a mesma geometria necessitaria em torno de 5 horas de cálculo por átomo. Essa máquina em questão possui processador Intel Core i5-3330, de 4 núcleos. A comparação sobre os cálculos dos espectros Infravermelho/Raman é reduzida pelo

poder computacional dos computadores utilizados nos cálculos DFT, que são duas máquinas de cluster (OBSV, DEINFO) em que foram utilizados 10 núcleos.

Tabela 10 – Pré-fatores computacionais calculados do tempo de simulação (em segundos) de cada método. Cor da célula indica software utilizado, e cor do texto indicam o computador em que foram realizados os cálculos.

Molécula	Pré-fator computacional (s/átomo)					Legendas	
	Geometria	UV-Vis (SE)	UV-Vis (DFT)	IR/Raman (SE/ORCA)	IR/Raman (DFT)	Software	Máquina
Adapaleno	AM1	0,815	2037,29	54,993	4312,76	ORCA	DEINFO
	RM1	0,681	2012,54	54,499	4324,21	GAMESS	GSQ
	PM3	0,417	10474,71	54,778	5303,59	MOPAC	OBSV
	PM6	0,255	6054,00	54,805	4406,22		Matheus (PC)
	PM7	0,272	6230,84	54,370	4646,96		Camilo (PC)
	B3LYP (DFT)	----	1199,87	----	6720,57		
Manidipina	AM1	0,376	9421,91	55,518	13484,76		
	RM1	0,379	12599,36	55,915	14734,98		
	PM3	0,327	7944,16	36,648	14657,49		
	PM6	0,977	7764,01	55,210	13289,82		
	PM7	0,320	9624,87	36,599	14800,23		
	B3LYP (DFT)	----	1799,91	----	18417,36		
Tacrolimo	AM1	0,575	7488,87	114,216	2098,14		
	RM1	0,557	9814,35	114,547	1839,45		
	PM3	0,567	10256,06	113,507	1550,93		
	PM6	0,560	10664,35	112,636	1529,81		
	PM7	0,520	1995,82	114,621	1920,05		
	B3LYP (DFT)	----	5398,20	----	35799,04		

Fonte: O autor

6 CONCLUSÕES

A análise dos fármacos por métodos computacionais demonstrou ser bastante efetiva, com resultados consistentes nas diversas propriedades que foram trabalhadas. As geometrias e propriedades eletrônicas foram determinadas com boa precisão, podendo ser eventualmente comparadas a uma geometria experimental. Numa comparação com valores experimentais de comprimentos de ligação médios, observa-se bom acordo com os valores teóricos obtidos.

Na análise dos espectros eletrônicos, foi possível realizar a caracterização de alguns dos picos experimentais desses fármacos, mas a análise de desempenho mostrou ser inexpressiva para afirmar qual esquema se aproxima melhor dos valores experimentais. Quanto aos espectros vibracionais, observou-se que os esquemas SE/DFT e DFT/DFT são significativamente melhores na descrição dos espectros vibracionais, ambos tendo menor RMSE em relação aos dados experimentais, e no caso DFT/DFT, menor EMA. O EMA e RMSE dos picos Raman mostrou ser menor, pelo falta dos modos de *stretching*, os quais se sabem que divergem mais dos valores experimentais. Em geral, observa-se como as formas dos espectros sofrem algumas modificações para uma mesma metodologia de cálculo das posições dos picos, devido às pequenas diferenças nas geometrias obtidas, mas ainda assim mantém similaridades suficientes para que possam ser devidamente caracterizados.

Tendo em vista o custo computacional consideravelmente maior que se emprega nos métodos DFT, os esquemas SE/SE são particularmente adequados para a linha de pesquisa deste trabalho, que não foca na caracterização ou análise dos fármacos, mas do desempenho de algoritmos, ou cálculos de parâmetros dos métodos, como o fator de escala. Isso é principalmente verdade quando há limitação dos recursos disponíveis (os cálculos DFT apresentados em grande parte foram rodados em *clusters*), e há um grande número de geometrias e dados experimentais em consideração. No entanto, no caso de pesquisas em que o fármaco é o foco da investigação, os métodos SE/DFT e DFT/DFT mostraram ser mais precisos, embora uma análise estatística mais significativa seja necessária para confirmação. Também

são qualitativamente melhores na descrição dos espectros, contornando alguns erros observados, como o surgimento de picos não observados experimentalmente nos espectros UV-Vis SE/SE, nem intensidades tão pequenas para os picos de assinatura da molécula nos espectros Infravermelho e Raman SE/SE. Mas pelo consumo de tempo desses métodos, reduz-se o estudo a somente uma molécula, e uma metodologia de cálculo, como geralmente ocorre com a maioria da literatura teórica na área.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, F. H. et al. Typical interatomic distances: organic compounds. **International Tables for Crystallography**, v. C, p. 790-811, 2006.
- ANDERSSON, M. P.; UVDAL, P. New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple- ζ Basis Set 6-311+G(d,p). **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, n. 12, p. 2937-2941, mar. 2005.
- ASHWATHY, P. et. al. Development and Characterization of Buccal Film: Tacrolimus as a Model Drug. **Journal of Medical Biomedical and Applied Sciences**, v. 7, n. 1, p. 207-211, jan. 2019.
- BARBOSA, F. M. et. al. PCL/PHBV Microparticles as Innovative Carriers for Oral Controlled Release of Manidipine Dihydrochloride. **The Scientific World Journal**, jan. 2014. 10 p.
- BRASCA, R. et. al. Spectroscopic behavior of loratadine and desloratadine in different aqueous media conditions studied by means of TD-DFT calculations. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 115, p. 250-258, nov. 2013.
- CHEER, S. M.; MCCLELLAN, K. Manidipine: a review of its use in hypertension. **Drugs**, v. 61, n. 12, p. 1777-1799, out. 2001.
- DOS ANJOS CAMARGO, G. **Desenvolvimento Tecnológico, Caracterização Físico-Química e Avaliação in vitro e in vivo de Nanocápsulas Poliméricas Contendo Tacrolimus**. 2019, 106 p. Dissertação – UEPG, Ponta Grossa, 2019.
- FUNG, J. J. Tacrolimus and transplantation: a decade in review. **Transplantation**, v. 77, n. 9, p. 41-43, maio 2004.
- JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 2. ed. Wiley, 2007. 599 p.
- JMOL: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. Disponível em: <<http://www.jmol.org>>. Acesso em: 12 mar. 2020.
- LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. 7. ed. Pearson, 2013. 700 p.
- LIU, X. et al. Molecular dynamics simulation and novel drug discovery. **Expert opinion on drug discovery**, v. 13, n. 1, p. 23-27, jan. 2018.

LONG, W. et al. Advances of Quantum Chemistry Methods in Pharmaceutical Researches. **Journal of Computational Science & Engineering**, v. 3, p. 139-153, out. 2012.

MOPAC2016. Disponível em: <<http://openmopac.net>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

NADAL, J. M. et. al. Adapalene-loaded poly(ϵ -caprolactone) microparticles: Physicochemical characterization and *in vitro* penetration by photoacoustic spectroscopy. **PLoS One**, v. 14, n. 3, mar. 2019. 20 p.

NEESE, F. The ORCA program system. **Wiley Interdisciplinary Reviews – Computational Molecular Science**, v. 2, n. 1, p. 73–78, jan./fev. 2012.

NG, W.; IKEDA, S. Mount Tsukuba and the Origin of Tacrolimus. **Archives of Dermatology**, v. 145, n. 3, p. 284, mar. 2009.

OGAWA, N. et. al. Solid-state characterization of sertraline base- β -cyclodextrin inclusion complex. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 107, p. 265-272, mar. 2015.

OSCILLATOR Strength. Disponível em: <http://openmopac.net/manual/oscillator_strength.html>. Acesso em: 30 mar. 2020.

PISKIN, S.; UZUNALI, E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 3, n. 4, p. 621-624, ago. 2007.

PRECOMPUTED vibrational scaling factors. Disponível em: <<https://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>>. Acesso em: 20 out. 2019.

PUJERI, S. S. **Quality Evaluation of Selected Drugs in Pharmaceutical formulations by Spectrophotometric and Chromatographic Techniques**. 2013, 252 f. Tese (Ph.D. em Química) – Mangalore University, Mangalagangothri, 2013. Disponível em: <<https://shodhganga.inflibnet.ac.in/handle/10603/198023>>. Acesso em: 24 out. 2019.

RAGNO, G. et. al. Photostabilization of 1,4-Dihydropyridine Antihypertensives by Incorporation into β -Cyclodextrin and Liposomes. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 6, n. 9-10, p. 2979-2985, set. 2006.

SCHAEFER, H. F. A History of Ab Initio Computational Quantum Chemistry: 1950 – 1960. **Tetrahedron Computer Methodology**, v. 1, n. 2, p. 97-102, 1988.

SCHAFTENAAR, G.; NOORDIK, J. H. Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 14, n. 2, p. 123-134, fev. 2000.

SCHMIDT, M. W. et. al. General Atomic and Molecular Electronic Structure System . **Journal of Computational Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 1347-1363, nov. 1993.

SCHMIEDER, R. E. Cardiovascular Risk Management - Efficacy of Manidipine in Hypertension and Beyond. **European Cardiology Review**, v. 4, n. 1, p. 69-74, jun. 2008.

TODESCHINI, V. et. al. Delapril and manidipine characterization and purity evaluation in raw materials. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n.3, p. 2295-2301, mar. 2014.

TODESCHINI, V. et. al. First-Order Derivative UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Measurement of Delapril and Manidipine in Tablets. **Acta Chimica Slovenica**, v. 60, n. 2, p. 335-342, 2013.

TODICA, M.; UDRESCU, L. Preliminary spectroscopic investigation of tacrolimus TiO_2 system. **Central European Journal of Physics**, v. 9, n. 6, p. 1536-1539, dez. 2011.

UESAWA, Y.; MOHRI, K. Quantitative structure-interaction relationship analysis of 1,4-dihydropyridine drugs in concomitant administration with grapefruit juice. **Pharmazie**, v. 67, n. 3, p.195-201, mar. 2012.

UMAR, Y. et al. Experimental FTIR and theoretical Investigation of the molecular structure and vibrational spectra of acetanilide using DFT and dispersion correction to DFT. **Journal of Theoretical and Computational Chemistry**, v. 18, n. 2, mar. 2019.

WILSON JR, E. B.; DECIUS, J. C; CROSS, P. C. **Molecular Vibrations: The Theory of Infrared and Raman Spectroscopy**. McGraw-Hill, 1955. 388 p.