UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS

LEANDRO RIBEIRO

Caracterização de estado sólido e análise
computacional de uma nova forma cristalina do fármaco
antifilariose dietilcarbamazina: um sal de ácido maleico

São Carlos
2011

LEANDRO RIBEIRO

Caracterização de estado sólido e análise
computacional de uma nova forma cristalina do fármaco
antifilariose dietilcarbamazina: um sal de ácido maleico

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de
São Carlos, da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada
Opção: Biomolecular.

Orientador: Prof. Dr. Javier Alcides Ellena

Versão Corrigida

(Versão original disponível na Biblioteca do IFSC-USP)

São Carlos

2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Biblioteca e Informação IFSC/USP

Ribeiro, Leandro.

Caracterização de estado sólido e análise computacional de uma nova forma cristalina do fármaco antifilariose dietilcarbimizina: um sal de ácido maleico./ Leandro Ribeiro; orientador Javier Alcides Ellena. – Versão Corrigida - São Carlos, 2011.

117p.

Dissertação (Mestrado em Ciência - Área de concentração: Física Aplicada – Opção Biomolecular) – Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2011

1. Caracterização estrutural. 2. Dietilcarbimizina. 3. Cálculos quânticos. I. Título.

Dedico esta dissertação à minha família,
à minha namorada com amor, carinho
e gratidão por todo apoio, compreensão
e desprendimento.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, que em todos os momentos bons e difíceis está presente em minha vida.
- Ao mestre Jesus, o amigo, irmão e fonte de todas as minhas inspirações na obra do bem.
- Aos meus pais, Alceu e Luzia, e aos meus irmãos, Alessandro e Luciana, pelo apoio incondicional.
- A uma pessoa muito especial, parte da minha vida, companheira de todas as horas, cúmplice e meu grande amor, a minha namorada Katia, e toda sua família.
- Ao Prof. Dr. Javier Ellena pela oportunidade de fazer parte do seu grupo, por compartilhar idéias, orientação e principalmente pela confiança.
- Ao Prof. Dr. Ihosvany Camps, de Alfenas, pelo aprendizado e amizade.
- Ao Prof. Dr. Sérgio Gallembeck pela colaboração, amizade e respeito.
- Ao meu grande amigo Prof. Rodolfo Moreno, Colômbia, pela colaboração, amizade, confiança e parceria formada que rende e renderá ainda muitos trabalhos.
- As meninas da Interunidades, Rita, Hellen, ao pessoal da Ressonância, Caio, Cláudio e Pedro e da UNESP Araraquara, Denise.
- Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Doriguetto (UniFAL) e o Dr. Alexandre Legendre (UFES) pela amizade e hospitalidade em várias ocasiões.
- Ao Rodrigo de Souza Corrêa, que além de um grande amigo, foi quem me indicou onde fazer e o que fazer no mestrado.
- Ao pessoal da sala 25, Karina, Marcelo, Cecília, Marcio “Chapolin”, Jahyr, Rebeka e o grande amigo “corinthiano” Felipe.
- Aos amigos do Grupo de Cristalografia, da Biblioteca, do Scinfor, do Almoxerifado, e dos demais departamentos do IFSC.
- A todos os meus amigos do Paz e Harmonia.
- E a todos que colaboraram direta ou indiretamente para realização deste projeto.
- In memoriam, as amigas Beth e Fatinha, que são grandes exemplos de luta, dedicação, coragem e resignação.

Pegadas na Areia

Uma noite eu tive um sonho...

Sonhei que estava andando na praia com o Senhor,
E através do Céu, passavam cenas de minha vida.

Para cada cena que passava, percebi pegadas na areia;
Uma era minha e a outra do Senhor.

Quando a última cena de minha vida passou diante de nós,
olhei para as pegadas na areia,

Notei que muitas vezes no caminho da minha vida
havia apenas um par de pegadas na areia.

Notei também que isso aconteceu nos momentos mais difíceis
da minha vida.

Isso aborreceu-me deveras e perguntei então ao Senhor:

- Senhor, Tu me disseste que,
uma vez que eu resolvi Te seguir,
Tu andarias sempre comigo, todo o caminho,

- Mas notei que nos momentos das maiores atribuições do meu viver havia na areia
dos caminhos da vida, apenas um par de pegadas.

- Não compreendo...
Porque nas horas em que eu mais necessitava Tu me deixastes?

O Senhor respondeu :

- Meu precioso filho, Eu te amo e jamais te deixaria nas horas da tua prova e do teu
sofrimento.

Quando vistes na areia apenas um par de pegadas,
foi exatamente aí que

EU TE CARREGUEI EM MEUS BRAÇOS!

(Autor Desconhecido)

RESUMO

RIBEIRO, Leandro. **Caracterização de estado sólido e análise computacional de uma nova forma cristalina do fármaco antifilariose dietilcarbamazina**: um sal de ácido maleico. 2011. 119 p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

A caracterização no estado sólido de insumos farmacêuticos constitui uma parte muito importante no entendimento de suas propriedades físicas, químicas e farmacológicas. A partir da análise estrutural por difração de raios X em monocristal, pode-se identificar a conformação no estado sólido do fármaco, assim como sua densidade eletrônica. Estes estudos podem ser complementados com dados provenientes da Modelagem Molecular, que compreende um número de ferramentas e métodos computacionais e teóricos que têm como objetivos compreender e prever o comportamento de sistemas reais. Nesse contexto, visando compreender melhor as propriedades de estado sólido apresentadas pelo fármaco anti-filariose dietilcarbamazina (DEC), foi obtido um novo sal, o maleato de dietilcarbamazina (DEC maleato), cujas propriedades foram comparadas com as das estruturas já reportadas, DEC citrato e DEC pura. A DEC maleato foi caracterizada por difração de raios X em monocristal, espectroscopias Raman e Infravermelho e análise térmica. A DEC maleato cristaliza no grupo espacial triclinico $P\bar{1}$ com dois confôrmeros da molécula de DEC na unidade assimétrica, ambos exibindo caudas etílicas na conformação *syn* em relação ao anel piperazina, diferentemente do que ocorre na DEC citrato e na DEC pura, nas quais esses fragmentos moleculares apresentam uma conformação *anti*. A principal interação intermolecular entre o fármaco e o ácido maleico é do tipo N-H...O, que caracteriza a formação do sal e, consequentemente, do par iônico (DEC)⁺(maleato)⁻. Além disso, uma rede complexa de interações intermoleculares não-clássicas do tipo C-H...O estão presentes entre as moléculas de DEC, DEC-maleato e maleato-maleato, levando a um empacotamento cristalino na forma de um sanduíche, onde os confôrmeros da DEC acomodam-se em colunas intercaladas por bicamadas de íons maleato. Não foram observadas transições de fase estruturais em função da temperatura entre 100 K e temperatura ambiente. No entanto, devido à variação conformacional observada entre as moléculas de DEC, cálculos quânticos foram realizados na fase gasosa, otimizando as conformações moleculares tanto da molécula de DEC neutra quanto

da carregada a fim de determinar as características de sua estrutura eletrônica utilizando o método da Teoria do Funcional de Densidade, com o funcional híbrido B3LYP e o conjunto de função de base 6-31++G. Através dos cálculos teóricos foram obtidas quatro novas conformações, uma para DEC neutra e três da carregada, para as quais analisou-se as energias de conformação, os espectros vibracionais simulados e por fim os mapas de potencial eletrostático e os orbitais de fronteira.

Palavras-chave: Caracterização Estrutural. Dietilcarbamazina. Cálculos Quânticos

ABSTRACT

RIBEIRO, Leandro. **Characterization of solid state and computational analysis of a new crystalline form of the antifilarial drug diethylcarbamazine: a maleic acid salt.** 2011. 119p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

The solid state characterization of active pharmaceutical ingredients (API) constitutes an important part in understanding their physical, chemical and pharmacological properties. From the structural analysis by single crystal X-ray diffraction, the API conformation in the solid form, as well as its electronic density, can be identified. These studies can be supplemented with data from the Molecular Modeling, which includes a number of theoretical and computational tools used to understand and to predict the behavior in real systems. In this context, aiming to better comprehend the solid state properties exhibited by the anti-filarial drug diethylcarbamazine (DEC), a new salt was obtained, the diethylcarbamazine maleate (DEC maleate), and its properties were compared with the ones of the reported structures, DEC citrate and pure DEC. The DEC maleate was characterized by single crystal X-ray diffraction, infrared and Raman spectroscopy and thermal analysis. DEC maleate was found to crystallize in the triclinic space group $P\bar{1}$ with two very similar conformers of the DEC molecule in the asymmetric unit, both exhibiting the ethylic chains in conformation *syn* in relation to the piperazine ring, unlike what happens to DEC citrate and pure DEC, where these chains are *anti* related. The main intermolecular interaction between the API and the maleic acid is of the type $N-H\cdots O$, characterizing the salt formation, and thus, the ionic pair $(DEC)^+(maleate)^-$. Moreover, a complex network of non-classical intermolecular interactions of the type $C-H\cdots O$ occur between DEC-DEC, DEC-maleate, and maleate-maleate molecules, leading to a sandwich like crystal packing, where DEC conformers are accommodated in columns intercalated by maleate's bilayers. No phase transitions were observed for the molecule structure in function of temperature between 100 K and room temperature. However, due to conformational variations observed among DEC molecules of the three structures, quantum calculations were performed in the gas phase, optimizing the molecular conformations of both, the neutral and the charged DEC molecules to determine the

characteristics of the electronic structure using the method of Density Functional Theory with the B3LYP hybrid functional and basis set 6-31⁺⁺G. new conformations it were found, for which geometrical characteristics, conformation energies, vibrational spectra simulation and finally the electrostatic potential maps and the frontier orbitals, were analyzed.

Keywords: Structural characterization. Diethylcarbamazine. Quantum Calculations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.2.1	Foto do difratômetro Enraf Nonius Kappa CCD do Instituto de Física de São Carlos	55
Figura 2.3.1	Equipamentos utilizados para as análises térmicas e vibracionais: a) Espectrômetro FTIR VERTEX 70/Bruker. b) Equipamento de calorimetria exploratória diferencial modelo 204	58
Figura 3.1.1	Interações intermoleculares presentes na (a) DEC pura, (b) interações intermoleculares clássicas presentes em todas as estruturas de DEC citrato e interações intermoleculares não-clássicas presentes na (c) DEC a 293K, (d) DEC a 235K, (e) DEC a 150K e (d) DEC a 100K. As interações não-clássicas similares estão marcadas em laranja e as diferentes em azul, verde e roxo.	63
Figura 3.1.2	Conformação molecular da DEC citrato e da DEC pura	65
Figura 3.3.1	Foto dos cristais de DEC maleato, com aumento de 40x em microscópio eletrônico.	66
Figura 3.3.2	Diagrama do ORTEP-3 das moléculas da unidade assimétrica da DEC maleato, mostrando elipsóides com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio como esferas de tamanho arbitrário.	69
Figura 3.3.3	Superposição (a) dos confôrmeros A (azul) e B (vermelho) da DEC maleato	71
Figura 3.3.4	Histograma dos valores angulo de torção C10–C9–N3–C6 para DEC (vermelho) e DEC maleato (azul) comparados com os valores dos ângulos de torção C–C–N–C encontrados na pesquisa no CSD pelo MOGUL	71
Figura 3.3.5	Interações intramoleculares da DEC maleato.	72
Figura 3.3.6	Interações intermoleculares da DEC maleato: (a) interações DEC–DEC, (b) interações da DEC–maleato e (c) interações maleato-maleato.	73
Figura 3.3.7	Empacotamento cristalino do DEC maleato ao longo (a) do eixo <i>a</i> e (b) eixo <i>b</i> .	74
Figura 3.3.8	Empacotamento cristalino da DEC pura (a) e DEC citrato (b).	75
Figura 3.3.9	Ângulos de torção das moléculas de DEC pura, DEC citrato e	76

DEC maleato.

Figura 3.4.1	Ponto de fusão a) DEC pura, b) DEC maleato e c) DEC citrato medidos por DSC comparados com o empacotamento cristalinas das suas estruturas	79
Figura 3.4.2	Espectros de IV e de Raman das moléculas da (a) DEC pura, (b) DEC maleato e (c) DEC maleato,	80
Figura 3.5.1	Gráficos <i>fingerprint</i> das superfícies de Hirshfeld para a DEC citrato, maleato e pura, A cor azul indica baixa proporção do par (di,de), o verde indica uma frequência intermediária e o vermelho implica e uma fração limite superior de 0,1%.	82
Figura 4.1.1	Conformação da estrutura cristalográfica da molécula de DEC neutra, determinada por difração de raios X de monocristal a 100K.	86
Figura 4.1.2	Conformações das moléculas de DN, DC-I, II e III obtidas por otimização geométrica.	89
Figura 4.1.3	“Sobreposição” entre as conformações DC-I (laranja), DC-II (e vermelho), DC-III (verde) e DN (azul). E os grupos etila definidos (1) e (2) para todas as conformações.	90
Figura 4.2.1	Modos de vibração do espectro de IV para as moléculas de DEC.	92
Figura 4.3.1	Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) das moléculas estudadas.	95
Figura 4.3.2	Densidade eletrônica dos orbitais de Fronteira para a molécula de DN	97
Figura 4.3.3	Densidade eletrônica dos orbitais de fronteira da molécula de DC-I.	98
Figura 4.3.4	Densidade eletrônica dos orbitais de fronteira da molécula de DC-III.	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.3.1	Dados cristalinos e dos parâmetros estruturais da DEC maleato a 100K e 293K	68
Tabela 3.3.2	Parâmetros geométricos analisados pelo programa MOGUL.	70
Tabela 3.3.3	Parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio clássicas e não-clássicas da DEC maleato. As distâncias e ângulos são dadas, respectivamente, em angstroms (Å) e em graus (°).	73
Tabela 3.3.4	Variação dos ângulos de torção (°) entre as moléculas de DEC na estrutura cristalina de DEC, DEC maleato e DEC citrato	77
Tabela 4.1.1	Energia (Kcal/mol) calculado das moléculas de DN, DC	88
Tabela 4.1.2	Valores de energia em função do ângulo de torção	89
Tabela A.1	Comprimentos de ligação teórico e experimental das moléculas de DL, DC e DC-III	114
Tabela A.2	Ângulos de ligação teórico e experimental das moléculas de DL, DC-I e DC-III	115
Tabela A.3	Ângulos de torsão das moléculas de DL, DC e DM	116
Tabela B.1	Principais modos de vibração dos espectros de IR	117

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Atoms in Molecules
API	Active Pharmaceutical Ingredient
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
B3LYP	Becke, 3, Lee, Yang e Parr
DC	DEC Carregada
DEC	Dietilcarbamazina
DFT	Density Functional Theory
DN	DEC Neutra
DRX	Difração de Raios X
DSC	Differential Scanning Calorimetry
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussian Type Orbital
FL	Filariose Linfática
HF	Hartree-Fock
HK	Hohemberg-Kohn
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IR	Infra-Red
KS	Kohn - Sham
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
LCAO-OM	Linear Combination of Atomic Orbitals – Orbital Molecular
LDA	Local Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MM	Modelagem Molecular
MP2	Moller-Plesset de Segunda Ordem
MP3	Moller-Plesset de Terceira Ordem
MPE	Mapa de Potencial Eletrostático

MQ	Mecânica Quântica
NPA	Natural Population Analysis
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBE	Perdew, Burk e Ernzerhof
RMS	Root Mean Square – Desvio Quadrático Médio
SCF	Self Consistent Field
STO	Slater Type Orbital

SUMÁRIO

1	Introdução	24
1.1	Modelagem Molecular de Propriedades Moleculares.....	24
1.2	Métodos Quânticos	26
1.2.1	Método de Hartree–Fock.....	27
1.2.2	Energia de Correlação Eletrônica.....	32
1.2.3	Teoria da Perturbação de Moller –Plesset	33
1.2.4	Teoria do Funcional de Densidade	34
1.2.5	Conjunto de Funções de Base	39
1.2.6	Populações de Cargas Atômicas	42
1.3	Filariose Linfática	49
1.4	Objetivos da Dissertação	54
2	Métodos de Caracterização no Estado Sólido de Insumos Farmacêuticos.....	56
2.1	Polimorfismo de Fármacos.....	56
2.2	Difração de Raios X por Monocristal	58
2.3	Análise Térmica e Vibracional	59
2.4	Superfícies de Hirshfeld	62
3	Maleato de Dietilcarbamazina	64
3.1	Síntese da DEC Maleato.....	64
3.2	Caracterização por DRX de monocristal	64
3.3	Análise Térmica e Vibracional	77
3.4	Superfície de Hirshfeld.....	80
4	Simulação Quântica.....	83
4.1	Análise Geométrica.....	84
4.2	Análise Vibracional	89
4.3	Mapas de Potencial Eletrostático e Orbitais de Fronteira.....	91
5	Considerações Finais	99
	REFERÊNCIAS	101
	APÊNDICES.....	109
	Apêndice A Parâmetros Geométricos	111
	Apêndice B Espectros Vibracionais.....	115
	Apêndice C Protocolo de Extração.....	117

1 Introdução

O estudo computacional da estrutura molecular através da modelagem molecular surgiu como uma alternativa de análise de compostos, principalmente devido ao desenvolvimento de softwares capazes de calcular a estrutura com maior precisão, somado aos recursos da computação gráfica e à diminuição de custo de máquinas de alto desempenho. Ela consiste no uso de ferramentas para construção, edição e visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares complexos. Estas ferramentas podem ser aplicadas estrategicamente, direta ou indiretamente, na concepção de novos fármacos ou envolvendo casos de polimorfismo, onde muitas características são distintas. Ela permite a obtenção de propriedades específicas de um composto e auxilia na interpretação dos resultados experimentais da caracterização de estado sólido de insumos farmacológicos. A aplicação de um determinado método deve-se ao compromisso entre o tempo e precisão dos resultados e pela complexidade do sistema a ser estudado.

1.1 Modelagem Molecular de Propriedades Moleculares

A Modelagem Molecular (MM) compreende um número de ferramentas, recursos computacionais e recursos teóricos que têm por finalidade entender e prever as propriedades de um dado sistema (1-3). Por exemplo, no caso de uma molécula, pode-se analisar suas propriedades estruturais, os seus estados de transição, as suas características termodinâmicas, os seus equilíbrios de reação, entre outras particularidades. Esses procedimentos são amplamente utilizados com o efeito de simular o comportamento a ser exibido, desde átomos isolados até biomacromoléculas, com o objetivo de adquirir um entendimento mais preciso de processos, tais como:

- Movimento molecular;
- Transições de fase;

- Mudanças conformacionais;
- Fenômenos termodinâmicos;
- Efeitos Quânticos, etc.

A utilização da MM proporciona um melhor entendimento a nível molecular dos mecanismos de ação das moléculas. Um estudo deste nível envolve necessariamente três etapas:

- (1) A escolha de um modelo que represente com melhor aproximação as interações intra e intermoleculares de um sistema;
- (2) Efetuar os cálculos quânticos;
- (3) Interpretar os resultados, validando ou rejeitando o modelo obtido.

Esses estágios consideram três variáveis muito importantes:

- (1) O tamanho do sistema a ser estudado (em termo do número de átomos);
- (2) A precisão que se deseja nos resultados, que varia de acordo com o modelo escolhido para calcular determinada propriedade; e
- (3) O custo computacional e as condições de hardware e software para a realização dos cálculos.

Um trabalho de MM permite assinalar uma das grandes vantagens atuais dos cálculos teóricos: a de agir como ferramenta de suporte no estudo e interpretação de resultados experimentais por intermédio de informações que, em algumas ocasiões, não são possíveis de serem obtidas por meio de métodos experimentais, como a predição de propriedades eletrônicas (4).

Além do estudo das características estruturais, o procedimento computacional é também utilizado com interesse químico e farmacológico (2), por exemplo, para calcular os calores de formação de uma dada molécula, distâncias interatômicas, energias eletrônicas e de ionização, densidades eletrônicas, cargas atômicas, momentos de dipolo, entre outros.

O crescimento da MM deve-se ao avanço dos recursos computacionais (3-5), em se tratando de hardware e software. Até pouco tempo, o seu uso era restrito a um pequeno grupo de pessoas que desenvolviam seus próprios programas. Nos dias atuais não é mais necessário um pesquisador desenvolver seu próprio programa devido à comercialização pelo setor privado e por diversos laboratórios de pesquisa espalhados pelo mundo, de programas altamente otimizados para a

realização destes cálculos. Para explicar esse aumento, alguns fatores têm contribuído:

- O grande crescimento da comunidade científica no mundo;
- A popularização de pacotes computacionais, que vão desde sistemas operacionais de multiplataformas, como Windows e Linux, a softwares de química teórica;
- A implementação de algoritmos matemáticos e métodos teóricos mais eficientes, por exemplo, a Teoria do Funcional de Densidade (Density Functional Theory - DFT) (5);
- Equipamentos, computadores e periféricos, com melhor desempenho em processamento, e transmissão de dados e com custos reduzidos.

Estas condições estão diretamente ligadas à qualidade dos resultados calculados, das propriedades moleculares e da perspectiva de estender os cálculos para sistemas de interesse químico, empregando métodos de alto nível.

Em especial, a MM disponibiliza informações muito importantes para o planejamento de fármacos, tais como a obtenção de propriedades específicas de um composto (2). Neste caso, podem ser mencionados como exemplos de aplicação o mapa de potencial eletrostático, o contorno da densidade eletrônica e os orbitais de fronteira, HOMO e LUMO (respectivamente, highest occupied molecular orbital e lowest unoccupied molecular orbital) (4).

1.2 Métodos Quânticos

O objetivo desta seção é o de prover uma breve descrição dos métodos teóricos mais relevantes para simulações computacionais no estudo de propriedades eletrônicas moleculares. Os cálculos teóricos são uma poderosa ferramenta para obter estimativas de um grande número de propriedades em uma gama muito grande de compostos que não podem ser estudados experimentalmente por alguma razão em especial. Muitos são os métodos utilizados no modelo teórico de sistemas moleculares. Entre os mais importantes estão os métodos *ab initio* (5) (Hartree-Fock) e os de DFT (5,15). Todos os métodos predizem quantitativamente de forma direta

as propriedades físico-químicas de um sistema molecular, utilizando somente um número pequeno de constantes físicas (constante de Planck, velocidade da luz, massas e cargas atômicas). Não obstante, os cálculos teóricos envolvem diferentes aproximações para obter a função de onda $\psi(r)$, e os métodos DFT levam à obtenção da densidade eletrônica. O restante desta seção introduzirá brevemente os métodos de MM utilizados nos compostos de interesse desta dissertação.

1.2.1 Método de Hartree–Fock

Os métodos quânticos têm como objetivo central a obtenção de soluções para a equação de Schrödinger de sistemas estacionários. Neste caso, a solução exata não é trivial, é necessária a utilização de métodos aproximados. Dentre os mais populares usados nos dias de hoje está o Método de Hartree–Fock (HF) (5-10). Além de ser capaz de fornecer uma boa solução aproximada para o problema de muitos elétrons dentro de um sistema, o método de HF tem como vantagem a de servir como ponto de partida para outros métodos: como os métodos semi-empíricos (5,9). Por exemplo, em que as aproximações adicionais são incluídas com objetivo de ter menor custo computacional.

O método de HF parte do princípio de que a função de onda que descreve o sistema molecular pode ser descrita por uma expressão matemática: o Determinante de Slater (8-10), que pode ser representado na equação 1:

$$\phi_0 = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_2(x_1) & \cdots & \chi_N(x_1) \\ \chi_1(x_2) & \chi_2(x_2) & \cdots & \chi_N(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(x_N) & \chi_2(x_N) & \cdots & \chi_N(x_N) \end{bmatrix} \quad (1)$$

onde os χ 's são funções das coordenadas espaciais e do spin de um único elétron. Estas são chamadas de funções spin-orbitais moleculares. Admitindo-se que eles são ortonormais, o fator $1/\sqrt{N!}$, onde N é o número de elétrons do sistema, é uma constante de normalização de ϕ_0 . A simplificação introduzida pela aproximação do

determinante único é a substituição do problema de se encontrar uma função de onda que depende das coordenadas de N elétrons pelo problema de encontrar N funções de onda de um elétron (as funções spins-orbitais moleculares).

O problema encontrado na utilização do Determinante de Slater (9-11) é que não é possível resolver uma equação exata em um sistema com mais de três corpos em movimento interagindo entre si. Isto proporciona um obstáculo na resolução da função de onda para átomos com muitos elétrons. O movimento de um elétron interfere no movimento de outro devido à repulsão eletrostática, que também interfere no deslocamento do primeiro. Deve-se considerar ainda que, em uma molécula há muitos elétrons presentes e conseqüentemente, não se pode resolver o problema algebricamente, sendo que sua solução só pode ser obtida com o uso de aproximações. O método de HF consiste em iniciar o cálculo com uma função de onda tentativa, submetê-la ao operador de Fock (8-11), que corresponde aos orbitais ocupados pelos elétrons, comparar a nova função de onda com a anterior e ir testando a convergência da resposta. Essa função de onda tentativa é um Determinante de Slater composto por funções monoelétrônicas.

Esse procedimento tem por objetivo determinar, de forma aproximada, o estado de menor energia de um sistema de elétrons. Para obter essa solução aproximada fornecida pela equação 1 para o estado fundamental do sistema eletrônico da molécula aplica-se uma abordagem matemática utilizada para sucessivas aproximações: o Princípio Variacional (5-11). Esse método assegura que o valor médio do operador Hamiltoniano, que representa a energia, para uma função que não seja real, será sempre maior ou igual ao valor da energia real, que é adquirida através da função de onda real do sistema. Portanto, uma função de onda tentativa jamais terá um valor de energia mais baixo do que aquele obtido com a onda, ou seja:

$$\langle \phi | H | \phi \rangle \geq E_{\text{exata}} \quad (2)$$

Assim, é necessário procurar uma função de onda que minimize o funcional de energia E . Em um sistema de camada fechada, o sistema possui um número par de elétrons em cada orbital espacial e, associado a eles, um spin “para cima” e outro spin “para baixo”, respectivamente, α e β .

Quando acontece de cada orbital molecular ϕ_u sofrer uma variação infinitesimal $\delta\phi_u$, a energia também sofre uma variação δE , que deve satisfazer a condição:

$$\int (\delta\phi_u)^* \phi_v dx_i dx_j + \int \phi_u^* \delta\phi_v dx_i dx_j = 0 \quad (3)$$

Submetida a essa restrição, as condições necessárias para que a energia seja mínima faz-se impondo $\delta E = 0$. Esta energia mínima, também denominada energia de Hartree-Fock (E_{HF}), representa o funcional de orbitais moleculares que obedecem essas condições mencionadas acima, expressas pela equação $E_{HF} = E[\{\Phi_i\}]$.

$$\hat{f}\phi_u = \epsilon_u \phi_u, \quad u = 1, \dots, N \quad (4)$$

sendo ϕ_u o orbital molecular e ϵ_u autovalores do operador $\hat{f}$, denominado operador de Fock, ele é definido por:

$$\hat{f}u = \hat{h}u + V_{HF}(u) \quad (5)$$

A equação 5, conhecida como equação de HF, permite determinar os orbitais correspondentes ao menor valor de E_{HF} .

Na equação 4, as quantidades ϵ_u podem ser descritas como sendo as energias de orbitais eletrônicos. $\hat{V}_{HF}$ é o operador potencial efetivo de HF, que é expresso por:

$$V_{HF}(x_i) = \sum_v \frac{1}{r_{iv}} = \frac{1}{2} (2J - K) \quad (6)$$

Este operador representa a interação repulsiva entre o i -ésimo elétron e outros $(N-1)$ elétrons (9). Portanto, o operador de Fock mostra que os elétrons de um determinado sistema não interagem entre si, mas que estão sob influência do potencial efetivo $\hat{V}_{HF}$. Pode-se dizer que o Determinante de Slater é uma função de onda exata de um sistema de N elétrons, em um campo efetivo $\hat{V}_{HF}$. O operador $\hat{H}_{HF}$ é definido como um operador hermitiano (9), ou seja, de acordo com a MQ é um operador observável em que os seus autovalores são reais (8-12). Ao desenvolver a

equação 1, os $N/2$ menores autovalores correspondem aos orbitais moleculares ocupados no estado fundamental (11,12).

$$\hat{H}_{HF} \psi_{SD} = E_{HF} \psi_{SD} \quad (7)$$

O operador Hamiltoniano $\hat{H}_{HF}$ depende dos orbitais Φ_u . Assim, a solução da equação 7 é obtida através de aproximações que ocorrem a partir de um processo denominado ciclo SCF (Self Consistent Field ou campo autoconsistente) (9-13). Nele, a resolução da estrutura eletrônica de um determinado sistema consiste na escolha de um conjunto de funções de base, que diferem entre si no tamanho das funções e na qualidade dos resultados obtidos. O próximo passo consiste em propor os coeficientes iniciais para cada uma dessas funções, que pode ser feito por algum cálculo rápido. Após sugerir esses coeficientes, finalmente é feito o cálculo de energia. Através da racionalização da energia da molécula em função da composição dos orbitais moleculares, efetua-se uma variação nos coeficientes das funções de base procurando-se diminuir a energia do sistema. Conforme ocorre essa diminuição, o cálculo continua realizando alterações até que aconteça a convergência, que significa dizer quando as operações de redução de energia deixam de ter efeitos significativos dentro uma faixa pré-determinada. A função de onda obtida é descrita como a mais próxima possível da molécula no seu estado fundamental para aquele conjunto de funções e pode ser utilizada para o cálculo de propriedades químicas desta molécula (9-13).

A eficiência do cálculo utilizando o método HF depende da complexidade do objeto sob investigação e do nível das aproximações utilizadas. Por exemplo, para sistemas moleculares grandes, por exemplo, com mais de 20 átomos, o tempo de realização dos cálculos e o custo computacional, devido consumo de memória dos computadores, é muito alto (3-5). Para minimizar o problema, aplica-se uma abordagem denominada método de Hartree–Fock–Roothaan (5-13). Este procedimento consiste em transformar as equações em matrizes, onde os orbitais são representados como sendo uma combinação linear de orbitais atômicos (LCAO - Linear Combination of Atomic Orbitals) (5-13) já conhecidos χ_j (equação 1) Estes orbitais formam uma base em que a função de onda de um elétron pode ser escrita da seguinte maneira:

$$\phi_u = \sum_{j=1}^N C_{uj} \theta_j \quad (8)$$

onde N, neste caso, representa o número de orbitais atômicos da base e os coeficientes C_{uj} geram uma matriz não-degenerada, ou seja, os autovalores são diferentes. Deste modo, têm-se N funções ϕ_u linearmente independentes restando calcular os coeficientes C_{uj} . O primeiro passo, para isso é reescrever a equação 3 para o elétron ocupando o orbital molecular ϕ_u :

$$\hat{f} \phi_u(1) = \varepsilon_u \phi_u \quad (9)$$

Substituindo a equação 9, tem-se:

$$f_1 \sum_{j=1}^N C_{uj} \theta_j(1) = \varepsilon_1 \sum_{j=1}^N C_{uj} \theta_j(1) \quad (10)$$

e multiplicando-se ambos os lados da equação de HF pelas funções de base χ_j após a integração obtém:

$$\sum_{j=1}^N C_{uj} \int \theta_i^*(1) f_1 \theta_j(1) d\vec{x}_1 = \varepsilon_u \sum_{j=1}^N C_{ja} \int \theta_i^*(1) \theta_j(1) d\vec{x}_1 \quad (11)$$

Para obter os LCAO-MO (9,12) (orbitais moleculares) que melhor se aproximem do estado fundamental, faz-se novamente a condição de extremo para o funcional de energia eletrônica para obterem-se os coeficientes C_{ju} . Este processo resulta em:

$$\sum_{j=1}^N F_{ij} C_{uj} = \varepsilon_u \sum_{j=1}^N S_{ij} C_{uj} \quad (12)$$

Sendo S_{ij} os elementos da matriz de Fock, também chamada matriz de sobreposição, eles são dados por:

$$S_{ij} = \int \theta_i^*(\mathbf{r}) \theta_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (13)$$

Assim, a equação 13 pode ser reescrita como:

$$F_{ij} = \int \theta_i^*(\mathbf{r}) f_1 \theta_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (14)$$

A equação 14 é denominada equação de Roothaan-Hall (5,13) que pode ser escrita na forma de matriz:

$$F_{ij} = \epsilon S_{ij} \quad (15),$$

onde C é uma matriz do tipo $N \times N$, e ϵ é uma matriz diagonal $M \times M$ em que seus componentes são as energias dos orbitais.

Os autovalores ϵ são as raízes da equação secular:

$$\text{Det}[F - \epsilon S] = 0 \quad (16)$$

O procedimento utilizado para a realização dos cálculos para obtenção dos coeficientes C_{uj} é o método de campo auto-consistente (Self-Consistent Field – SCF) (5,9-13). Este método inicia-se com um valor arbitrário para os orbitais moleculares ocupados, que é utilizado para calcular o operador de Fock. Os elementos matriciais são calculados e a equação (16) é resolvida fornecendo um grupo inicial de energias (ϵ_i). Estas energias para obter um melhor conjunto de coeficientes, que fornecem um grupo melhor de orbitais moleculares, que são utilizados para calcular um valor mais preciso do operador de Fock, e assim por diante. Esse procedimento se repete até que não haja variação nos coeficientes dos orbitais moleculares e energias, de um ciclo para o outro.

1.2.2 Energia de Correlação Eletrônica

O método de HF apresenta algumas limitações importantes. A primeira delas refere-se a uma imprecisão ligada à expansão em um conjunto finito de funções de base (5,9-13). Quando completo, ele deve apresentar um número infinito de funções,

o que torna impossível implantá-lo num cálculo real. Na prática, os conjuntos de funções de base devem ser finitos, sendo necessário estabelecer um comprometimento entre precisão e custo computacional. Muitas vezes, o termo solução HF é empregado para descrever o limite da energia eletrônica. Quando o conjunto de funções de base se torna completo, tem-se solução SCF.

Outra limitação deste método é afirmar que a função de onda que descreve o sistema molecular pode ser descrita por um único Determinante de Slater (8-10). No método HF só um determinante é considerado onde cada elétron está sujeito a um potencial efetivo, denominado potencial autoconsistente que considera suas interações com outros elétrons através de uma média. Porém, os detalhes dessas interações entre os pares de elétrons ficam perdidos. A diferença entre a energia exata (não-relativística) e a energia de HF (equação 17) é chamada Energia de Correlação Eletrônica (5,9).

$$E_{corr} = E_{exata} - E_{HF} \quad (17)$$

Embora o seu valor seja pequeno, ela é essencial para descrever os processos eletrônicos e sua exclusão pode levar a resultados irreais. A importância da obtenção da energia de correlação eletrônica de forma sistemática e a interpretação correta dos processos físicos e químicos representam o grande desafio dos cálculos de estrutura eletrônica para os estados estacionários.

1.2.3 Teoria da Perturbação de Moller –Plesset

A teoria de perturbação de Moller-Plesset (5,8-12) é uma implementação da teoria de perturbação em química quântica, em que é fornecido um método por adição de excitações na função de onda HF ψ_0 e consequentemente incluindo o efeito de correlação eletrônica. O operador Hamiltoniano $\widehat{H}_0$ não perturbado HF é estendido pela adição de uma pequena perturbação $\widehat{V}$:

$$\widehat{H} = \widehat{H}_0 + \lambda \widehat{V} \quad (27)$$

onde λ é um parâmetro arbitrário. Se a perturbação é suficientemente pequena, então o resultado da função de onda e a energia podem ser expressos como uma série em λ :

$$\psi = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_i^n \lambda^i \psi^{(i)} \quad (28)$$

$$E = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_i^n \lambda^i E^i \quad (29)$$

Substituindo estas séries dentro da equação de Schrödinger independente do tempo, tem-se uma nova equação:

$$(\hat{H}_0 + \lambda V) \left(\sum_i^n \lambda^i \psi^{(i)} \right) = \left(\sum_i^n \lambda^i E^i \right) \left(\sum_i^n \lambda^i \psi^{(i)} \right) \quad (30)$$

A solução desta equação com ordem zero ($n=0$) leva a uma energia que é a soma das energias dos orbitais para os elétrons. A solução de primeira ordem (com $n=1$) corrige esta energia. Para ir além do tratamento HF é necessário passar da primeira ordem. As correções de energia podem ser calculadas para segunda ordem (MP2), terceira ordem (MP3), ou ordens mais altas. (5,9-12).

1.2.4 Teoria do Funcional de Densidade

O método DFT (5,14-16) pode ser visto como uma reescrita da Mecânica Quântica (MQ), não mais se falando em funções de onda mas em densidade eletrônica. Criada na década de 60 (5,15), o DFT é um método que une uma extrema simplicidade a uma precisão notável. Com o uso de modernos computadores, é possível estudar sistemas complexos permitindo uma compreensão e predição das propriedades dos átomos, moléculas e sólidos. A formulação do método foi feita por Hohenberg, Kohn e Shan (5,17). Por esse

trabalho, em 1998, foi atribuído o Premio Nobel de Química a Walter Kohn e John Pople.

O método DFT é uma alternativa ao método de HF. A grande vantagem vem do fato de apresentar uma melhor concordância com os resultados experimentais. Porém, com um custo computacional reduzido. Em primeiro lugar, a qualidade se deve à presença de efeitos não incluídos pelo método de HF. Em segundo, o baixo custo deve-se a um menor número de integrais a serem resolvidas.

A idéia básica parte do princípio de que a energia de um sistema de N elétrons pode ser expressa em termos de densidade eletrônica – $\rho(\vec{r})$ – desse sistema. Diferente da função de onda, que é um ente matemático, a densidade eletrônica é um observável quântico.

Todo esse estudo começou no início do século XX quando Drude (5,14) propôs em seus trabalhos o uso da teoria dos gases em sólidos, considerando que os elétrons formavam uma nuvem de gás homogêneo para descrever a sua teoria de condutividade térmica e elétrica (5). Muitos modelos propostos como o de Drude, Summerfeld, Thomas, Fermi e Dirac, foram aperfeiçoados a partir de então. Nos artigos de Thomas e Fermi foi utilizado pela primeira vez o conceito de funcional, que é uma regra que faz corresponder a uma função um número, ou seja, uma função de uma função. Esta idéia foi aperfeiçoada por Dirac, que acrescentou um funcional de energia de troca para um gás de elétrons, em 1928. Porém, os modelos de Thomas–Fermi e Dirac não apresentavam grande precisão para a maioria das aplicações, pois são muito simples para reproduzir a estrutura eletrônica de camadas dos átomos ou ligações químicas e por tratar a energia cinética como um funcional de energia.

Em 1964, Walter Kohn e Pierre Hohenberg (5,15) publicaram um artigo que apresentava um tratamento da MQ, baseada não mais em funções de onda, mas na densidade eletrônica tratada como variável básica. Ela descreve a probabilidade de encontrar um elétron num ponto de coordenada $\vec{r}$. Assim, a energia é considerada um funcional de densidade, ou seja, minimizando este funcional, obtém a energia do estado fundamental do sistema e a sua densidade. Este formalismo é sustentado por dois teoremas de Hohenberg e Kohn (HK) (11-16) que fornecem os fundamentos da DFT.

Considerando o Hamiltoniano de um dado sistema eletrônico, com M núcleos e N elétrons, na aproximação de Born–Oppenheimer (8,9) e desprezando os efeitos relativísticos tem-se a expressão:

$$\hat{H} = \underbrace{-\sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2}_{\hat{T}} - \underbrace{\sum_A^M \sum_i^N \frac{Z_A}{|R_A r_i|}}_{\hat{U}} + \underbrace{\sum_A^M \sum_i^N \frac{1}{|r_i r_j|}}_{\hat{V}_e} + \underbrace{\sum_{B < A}^M \sum_A^N \frac{Z_A Z_B}{|R_A R_B|}}_{\hat{E}_{rep}} \quad (18),$$

onde i e j representam os elétrons, A e B os núcleos, r_i e R_A coordenadas do elétron i e do núcleo A, respectivamente, e Z_A o número atômico de A. Na mesma expressão $\hat{T}$ é o operador de energia cinética e $\hat{V}_e$, o operador de repulsão elétron–elétron, que abrange a repulsão eletrônica $\hat{E}_{rep}$ e o termo de troca–correlação. $\hat{U}$ é o potencial externo ligado aos elétrons.

$$\hat{U} = \sum_i^N - \sum_A^M - \frac{Z_A}{|R_A r_i|} = \sum_i^N v(r_i) \quad (19)$$

A densidade eletrônica é definida pela equação:

$$\rho(r) = \int \dots \int \psi(r_1, r_2, \dots, r_N)^* \psi(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (20)$$

em que $\psi(r_1, r_2, \dots, r_N)$ é a solução do estado fundamental do Hamiltoniano. A energia total do sistema é dada por:

$$E_0 = \int \psi(r_1, r_2, \dots, r_N)^* \hat{H} \psi(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_1 dr_2 \dots dr_N = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle \quad (21)$$

Separando-se o potencial externo da densidade eletrônica, a energia total pode ser reescrita:

$$E_0 = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \rangle + \int \rho(r) v(r) dr \quad (22)$$

O número de elétrons e o potencial externo definem em sua totalidade o sistema de muitos elétrons, ou seja, o Hamiltoniano do sistema. Resumindo, como a energia total é observável ela pode ser escrita em termos de $\rho(\vec{r})$.

O primeiro teorema de HK (5,15), dos dois que formam a base do DFT, estabelece que o potencial externo deveria ser um funcional de $\rho(\vec{r})$ além de uma constante de adição (5). Ou seja, ele demonstra que a densidade eletrônica de um dado sistema determina o potencial externo, o número de elétrons e o Hamiltoniano desse sistema. No esquema abaixo, têm-se a correlação das variáveis básicas do teorema.

Esquema 1 - Variáveis básicas do DFT (5).

Como a energia do sistema é determinada a partir da resolução da equação de Schrödinger, $\hat{H}\psi = E\psi$, ela pode ser determinada pela densidade eletrônica:

$$E = E_V[\rho] \quad (23)$$

Neste caso, v indica a dependência com o potencial externo $v(r)$.

O segundo teorema de HK afirma que a densidade eletrônica pode ser obtida pelo método variacional onde, a partir de uma densidade eletrônica arbitrária pode-se variá-la de forma sistemática sucessivamente até ela atingir um mínimo de energia. Neste caso, a densidade eletrônica seria a do estado fundamental. Em outras palavras, havendo qualquer aproximação da densidade eletrônica, a energia final será sempre maior ou igual à energia exata do sistema. Sendo assim:

$$F[\rho] = \langle \psi | T + V_e | \psi \rangle \quad (24)$$

onde F é definido como funcional universal e onde $\hat{T}$ e $\hat{V}_e$ aplicam-se a todos os sistemas eletrônicos. De acordo com o princípio variacional (9), têm-se:

$$E_0 = E_v[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr \leq E_v[\tilde{\rho}] = F[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(r)v(r)dr \quad (25)$$

No entanto, ocorre um problema: Hohenberg e Kohn disseram que os funcionais existem, mas não deram a forma analítica exata deles (5,11-15). Encontrar o estado fundamental do sistema não é assim mais do que um exercício de cálculo variacional. Para descrever as camadas eletrônicas é necessário determinar a densidade do sistema em interação. Um ano após a publicação do trabalho que envolve os dois teoremas, Walter Kohn e Lu Shan (5,17) idealizaram um sistema eletrônico fictício, com partículas independentes, que não interagissem entre si, onde sua densidade fosse igual à densidade do sistema original. Para isso, os elétrons são “mergulhados” nesse sistema imaginário num potencial efetivo, o potencial de Kohn–Sham (KS) (5,17-19), escolhido de forma a satisfazer essa condição. Os elétrons, sendo independentes, obedeceriam a uma equação de Schrödinger, a chamada equação KS, muito semelhante à equação para o átomo de hidrogênio (H). A diferença básica é a troca do potencial criado pelo núcleo do átomo de H, $-ke^2/|\vec{r}|$, pelo potencial de KS – $V_{KS}(\vec{r})$, que também é um funcional de densidade, $V_{KS}[\rho](\vec{r})$ (5). A expressão pode ser escrita como sendo:

$$V_{KS}[\rho](\vec{r}) = V_{ext}(\vec{r}) + V_{Hartree}[\rho](\vec{r}) + V_{XC}[\rho](\vec{r}) \quad (26)$$

onde primeiro termo representa o potencial externo, criado pelos núcleos atômicos, o segundo é o potencial de Hartree, também presente na teoria de Thomas–Fermi leva em consideração a repulsão eletrostática entre os elétrons, ou seja, a interação entre o elétron e a densidade de carga do sistema. Por último, o potencial de troca–correlação, V_{XC} inclui todos os efeitos não triviais da interação, isto é, engloba todas as correções entre os dois primeiros termos. O problema agora é encontrar boas aproximações para este último termo.

A aproximação mais simples para esse potencial é chamada de aproximação de densidade local (LDA – Local Density Approximation) (17-19). Nela, KS, basearam suas idéias utilizando o paradigma do gás homogêneo de elétrons, em um sistema onde os núcleos são substituídos por uma carga positiva e constante (17) Para sistemas finitos, com átomos e moléculas, a precisão deste método equivale à

obtida quando se utiliza o método de HF, com a vantagem de ter um custo computacional menor. Para estudos que envolvem o estado sólido, a LDA fornece resultados melhores que os demais métodos e tornou-se um padrão para estudos das propriedades mecânicas, eletrônicas, etc. Posteriormente, foram propostas inúmeras aproximações, entre elas a aproximação do gradiente generalizado (GGA – Generalized Gradient Approximation) (17-19), que consiste em incluir correções do gradiente da densidade eletrônica no funcional, em que se leva em consideração a não-homogeneidade local da densidade eletrônica. O seu procedimento é mais preciso, sendo um método eficiente para cálculos que envolvem complexos metálicos. No entanto, para as interações do tipo Van der Waals, uma boa parte das aproximações GGA não fornecem resultados satisfatórios. Por isso, existem muitas modificações das aproximações LDA e GGA, assim como aproximações mistas. Entre os funcionais de troca GGA mais importantes e populares são devido a Perdew e Becke (20) e os mais importantes os propostos por Lee, Yang e Parr (21). Neste trabalho foi utilizado o funcional híbrido B3LYP (20,21), que é amplamente usado nos cálculos teóricos envolvendo sistemas moleculares e pode ser justificado pelo bom acordo dos resultados obtidos na parte da otimização geométrica com dados experimentais (20). Os funcionais de correlação GGA, são muito semelhantes matematicamente, sendo os mais importantes os propostos por Lee, Yang e Parr (LYP) (21).

1.2.5 Conjunto de Funções de Base

Um conjunto de funções de base (22-25) consiste na representação das funções os spins-orbitais que são usados para criar orbitais moleculares, que se expandiram a partir da combinação linear de tais funções. Considerando uma molécula diatômica, essas funções são tomadas como orbitais atômicos, algumas centradas sobre um átomo e as demais sobre outro átomo. Cada orbital representa uma combinação linear de um ou mais orbitais do tipo Slater (STO – Slater Type Orbital) (23,24). Existem ainda as funções do tipo Gaussianas (GTO – Gaussian Type Orbital) (23-25).

As STOs são funções que representam as principais características da parte radial de um orbital atômico:

$$STO = \left(\frac{\zeta^3}{\pi}\right)^{1/2} e^{-\zeta r} \quad (31)$$

onde r é o raio e ζ (zeta) representa o valor da função de base (22-25). A maior dificuldade dessas funções está relacionada ao cálculo de suas integrais. Outro fato está relacionado às moléculas poliatômicas em que o custo computacional aumenta devido à inclusão de integrais mais complexas tornando-a indesejável. As GTOs, por sua vez, são funções usadas em combinações lineares que são utilizadas nos cálculos de sistemas moleculares (25).

$$GTO = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha r^2} \quad (32)$$

Esta expressão é muito similar aos STO. A diferença está no termo α usado no lugar de ζ . A principal razão do uso da GTO como função de base é que ela garante que duas funções em torno de dois átomos diferentes são uma soma finita de gaussianas centradas em um ponto ao longo do eixo de ligação delas (22-25). Desta maneira, integrais do tipo quatro-centro podem ser reduzidas a integrais do tipo dois-centro e num próximo passo para a soma de integrais finitas de um centro. O aumento da velocidade de processamento comparado com os STO compensa o custo computacional inerente ao maior número de funções de base exigido em um cálculo de GTO.

São encontrados vários tipos de funções de base Mínima, Split-Valence, Doublé-Zeta, Triple-Zeta, Polarizada e Difusa. São essas funções que ajudam no procedimento computacional dos cálculos das propriedades moleculares (25).

O primeiro tipo, base mínima (Minimal), foi concebido com o objetivo de acelerar os cálculos e são pouco utilizados para fins de estudo. Elas são usadas principalmente para obter as propriedades moleculares, mas essencialmente para fins qualitativos. Para um conjunto de base mínima, é necessário ter uma função de base precisa, para que possa compensar o pequeno número de funções utilizadas em cálculos atômicos e moleculares. Esse conjunto de bases considera os elétrons

com a mesma importância. São exemplos as funções de base STO-3G e STO-6G. A letra G representa o número de gaussianas usadas.

O conjunto de base Split-Valence representa o próximo passo em termo de utilidade, qualidade e importância. Ele considera que os elétrons da camada de valência estão envolvidos nas ligações e reações químicas, ao contrário dos elétrons do núcleo. Esse conjunto é formado pelos orbitais mais externos dos átomos que participam das ligações químicas. O Split-Valence possui duas subdivisões: o double (duplicado), onde cada orbital de valência é descrito por duas funções, por exemplo, 3-21G e 6-31G, e o triple (triplicado), em que cada orbital é descrito por três funções de base, como por exemplo, o 6-311G. Elas descrevem cada orbital atômico ou molecular como uma combinação linear de duas ou mais funções de base, respectivamente para melhorar algumas das propriedades físicas e químicas do sistema em estudo (Esquema 2).

Esquema 2 - Representação de um conjunto de funções de base.

Os conjuntos de funções de base polarizada (polarized) são aqueles que permitem uma melhor descrição dos elétrons de um orbital. É através desse conjunto que se consegue uma melhor descrição das deformações sofridas pelos orbitais que participam das ligações químicas. O termo polarização nesse caso

refere-se a uma correção da distorção dos orbitais atômicos que ocorre na formação de espécies poli-atômicas, ou seja, perda de simetria. Com isso pode-se calcular de maneira satisfatória algumas propriedades químicas. Dentre os conjuntos de bases com funções de polarização temos STO-3G*, 3-21G*, 6-31G** e 6-311G*. O asterisco (*) indica que as funções de polarização de simetria *d* estão correlacionadas aos átomos pesados, e a presença de dois asteriscos significa que se adicionaram funções de polarização de simetria *p* aos átomos de H (23-25).

Por fim, temos as funções difusas que descrevem uma região maior do espaço dos orbitais. Geralmente os elétrons se encontram em maior quantidade próximos ao núcleo do átomo. Em distâncias maiores, a probabilidade de se encontrar um elétron diminui, pois o raio atômico aumenta. Para alguns sistemas, no entanto, usa-se uma base difusa para estender e melhorar a descrição de sistemas com densidades eletrônicas significativas à longas distâncias. Elas são aplicadas para descrever sistemas metálicos, onde os átomos metálicos têm simetria *d*, com característica difusa. Esses conjuntos de funções de base são representados por um "+". Têm-se como exemplos as funções 3-21+G, 6-31+G* são formados por quatro funções altamente difusas (*s*, *p_x*, *p_y* e *p_z*) para cada átomo pesado. Já os conjuntos 3-21++G e 6-31++G* incluem uma função *s* altamente difusa em cada átomo de H.

Quanto mais completa a base, melhores são os resultados. Porém, o simples aumento no número de funções de base não necessariamente resulta em melhoria nos resultados dos cálculos e das propriedades dos sistemas moleculares (25).

1.2.6 Populações de Cargas Atômicas

A função de onda resultante de cálculos de orbitais moleculares não é um observável físico (26). Porém, a densidade eletrônica é um observável físico bem definido. Ela é uma propriedade considerada como local, podendo ser calculada considerando a teoria dos orbitais moleculares, de acordo com a expressão:

$$\rho(\vec{r}) = 2 \sum_{i=1}^{\frac{N}{2}} |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (33)$$

onde ψ_i representa o i -ésimo orbital molecular duplamente ocupado, N o número de elétrons e $\vec{r}$ o vetor posição. A densidade eletrônica é uma função que fornece a informação sobre a distribuição probabilística eletrônica contida na função de onda e pode ser obtida experimentalmente (26). Cálculos nessa área são de grande importância, sendo que sua determinação experimental em moléculas é difícil e limitada a cristais. É através da densidade eletrônica que se encontram aplicações em mais diversas áreas de pesquisa como os estudos de reatividade química, interações intermoleculares, etc (26,27). No entanto, cientistas necessitam de parâmetros que representem a densidade eletrônica de uma maneira mais simples e precisa. Nesse sentido, o conceito de populações de cargas atômicas é muito útil e expressivo. O conceito de cargas pontuais centradas em átomos implica na aplicação de um modelo, onde elas representam termos monopulares centrados nos átomos e uma expansão multipolar da densidade de carga. Como resultado, as cargas atômicas fornecem uma representação mais simples possível da densidade de carga molecular. Elas não podem ser calculadas teoricamente de uma maneira única, ao contrario da densidade eletrônica, pois seus valores não são obtidos diretamente da função de onda. Deste modo, os métodos teóricos de cálculos de cargas atômicas são arbitrários, o que resulta em uma variação dos valores numéricos das cargas calculadas em diferentes metodologias (26).

A comparação de valores absolutos de cargas atômicas calculadas carece de significado. Porém, alguns critérios mínimos (26,27) são necessários para que um determinado conjunto de cargas atômicas calculadas teoricamente seja satisfatório:

- Elas devem refletir a simetria da molécula e não devem mudar em relação à rotação e translação desta;
- A soma das cargas de todos os átomos na molécula deve resultar na carga total da molécula;
- Devem ser obtidas por um método que não tenha um custo computacional alto;
- Têm que ser consistentes com as eletronegatividades atômicas e apresentar uma interpretação física bem definida;
- Elas não podem apresentar uma dependência elevada com relação ao conjunto de funções de base e devem ter um limite bem definido;

- Devem reproduzir da melhor maneira o momento de dipolo e o potencial eletrostático molecular.

No entanto, alguns métodos não satisfazem vários desses critérios básicos. Mas, nas duas últimas décadas, ocorreram muitos avanços na formulação de novos métodos para o cálculo de cargas atômicas. Alguns métodos serão utilizados neste trabalho, e serão descritos a seguir.

O primeiro método corresponde às cargas de “Mulliken” ou análise populacional do orbital molecular, que é largamente utilizado e difundido no mundo acadêmico (26,27). Esse método baseia-se na combinação linear do método do orbital molecular (LCAO-OM) (26,27), que constitui a medida da força das ligações e das cargas sobre os átomos.

Considere um orbital molecular normalizado φ_i de uma molécula diatômica formada por uma LCAO χ_A e χ_B , respectivamente, dos átomos A e B:

$$\varphi_i = C_A \chi_A + C_B \chi_B \quad (34)$$

Se o orbital molecular é ocupado por N elétrons, então pode-se dividir a população desse orbital em três partes correspondentes a três regiões: em torno do átomo A, em torno do átomo B e entre si. Assim:

$$N = N \int \varphi_i^* \varphi_i d\tau = N \int (C_A^2 \chi_A^2 + C_B^2 \chi_B^2 + 2C_A C_B \chi_A \chi_B) d\tau \quad (35)$$

$$N = N C_A^2 + N C_B^2 + 2N C_A C_B S_{AB} \quad (36)$$

As subpopulações $N C_A^2$ e $N C_B^2$ são chamadas populações atômicas dos átomos A e B; e $2N C_A C_B S_{AB}$ é a população de recobrimento entre esses átomos. As populações de cargas atômicas também são chamadas de densidades eletrônicas ou densidades de carga. Por exemplo, o termo $N C_A^2$ está relacionado com a carga eletrônica na região do átomo A e a chamada população de recobrimento está correlacionada com a densidade de elétrons na região existente entre os núcleos, que corresponde à força de ligação.

No caso de uma molécula, onde se têm muitos orbitais moleculares:

$$\varphi_i = \sum_{u_A} C_{u_A}^{(1)} X_{u_A} + \sum_{u_B} C_{u_B}^{(1)} X_{u_B} + \dots \quad (37)$$

onde o índice u_A e u_B caracterizam, respectivamente, o u -ésimo orbital atômico dos átomos A e B. Denomina-se N_i o número de elétrons presentes no orbital molecular φ_i , então a contribuição desses elétrons na população do átomo A é dada pela expressão:

$$N_i = \sum_{uA} \left(C_{uA}^{(i)} \right)^2 \quad (38)$$

Em que a soma que inclui todos os orbitais atômicos de A faz parte do orbital molecular. Portanto a população atômica sobre o átomo A (q_A) é:

$$q_A = \sum_i \left| N_i \sum_{uA} \left(C_{uA}^{(i)} \right)^2 \right| \quad (39)$$

onde a primeira soma se expande aos demais orbitais moleculares ocupados. Com relação à população de recobrimento entre os átomos A e B, tem-se:

$$P_{AB}^{(i)} = 2N_i \sum_{uAuB} C_{uA}^{(i)} C_{uB}^{(i)} S_{uAuB} \quad (40)$$

De modo que a população total de recobrimento será

$$P_{AB} \sum_i P_{AB}^{(i)} \quad (41)$$

O valor e o sinal de P_{AB} indicam se um orbital é ligante ou não, sendo assim:

- Se $P_{AB}^{(i)} > 0$, então φ_i é um orbital ligante;
- Se $P_{AB}^{(i)} = 0$, então φ_i é um orbital não ligante; e
- Se $P_{AB}^{(i)} < 0$, então φ_i é orbital é um anti-ligante.

A análise populacional de “Mulliken” (26,27) tem sua popularidade atribuída à intensiva aplicação dos métodos que empregam a teoria dos orbitais moleculares e pela facilidade de ser calculada. Outro detalhe se refere às variáveis necessárias para se efetuar o cálculo obtido diretamente, o que resulta em menor custo computacional. Os resultados são, em geral, razoavelmente corretos mesmo para funções de onda pouco sofisticadas. Porém, a análise populacional deve ser usada com algumas restrições, pois alguns resultados conduzem a previsões totalmente incorretas.

Outro método para definição de cargas atômicas é o do “potencial eletrostático” (26,28). Essas cargas derivadas do potencial são calculadas para reproduzir o potencial eletrostático calculado para um conjunto pré-definido de pontos colocados além da superfície de van der Waals da molécula. As propriedades eletrostáticas de uma molécula são consequência da distribuição de elétrons e dos núcleos. Esse método se baseia no cálculo de um conjunto de cargas atômicas pontuais que representem da melhor maneira possível o potencial eletrostático molecular quântico. Essas cargas são denominadas derivadas do potencial.

O potencial eletrostático (26,28) molecular quântico é definido como o trabalho realizado sobre uma carga positiva em um ponto p na posição $\vec{r}_p$:

$$V^q(\vec{r}) = \sum_{i=1}^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_p - \vec{R}_A|} - \int \frac{\rho(\vec{r})}{|\vec{r}_p - \vec{r}|} \quad (42),$$

em que Z_A é a carga do núcleo A localizado na posição $\vec{R}_A$ e $\rho(\vec{r})$ corresponde à densidade eletrônica total. O primeiro termo dessa equação representa a contribuição dos núcleos para o potencial eletrostático total, que de acordo com a Lei de Coulomb, é utilizado para determinar o potencial de repulsão entre as cargas pontuais Z_A e a carga em $\vec{r}_p$. O segundo termo corresponde ao potencial de atração eletrostática que envolve a distribuição de cargas eletrônicas em todo o espaço e a carga unitária positiva em $\vec{r}_p$.

Segundo a Lei de Coulomb, o potencial eletrostático pode ser aproximado através do uso de cargas atômicas pontuais por meio da expressão:

$$V_i^C = \sum_{j=1}^N q_j / r_{ij} \quad (43)$$

As cargas atômicas na equação acima são definidas de maneira que V_i^C reproduza V_i^q . Utilizando o método de mínimos quadrados, minimiza-se toda a soma:

$$\Delta = \sum_{j=1}^L (V_i^q - V_i^r) \quad (44)$$

Com a manipulação das expressões acima, pode-se calcular as cargas derivadas do potencial. Para melhorar o ajuste, utiliza-se o desvio quadrático (RMS):

$$RMS = \sqrt{\left(\frac{\Delta}{N_p}\right)} \quad (45)$$

onde N_p representa o número de pontos utilizados na determinação do potencial eletrostático (26,28).

Vale ressaltar que neste método se faz necessário estabelecer a localização e o número de pontos a serem utilizados no cálculo do potencial. Usualmente, selecionam-se esses pontos em um conjunto de camadas além da superfície de van der Waals da molécula. As cargas oriundas do potencial são dependentes do potencial eletrostático molecular. Faz-se necessário uma escolha adequada do método de cálculo da função de onda (26,28), de tal modo que o potencial seja obtido com maior precisão e menor custo computacional. Com relação ao conjunto de funções de base utilizado, o potencial e as cargas derivadas do potencial não apresentam grande dependência mostrando convergência com conjuntos de base do tipo 6-31G(d,p). As cargas derivadas do potencial levam vantagem de serem fisicamente mais satisfatórias que as cargas de Mulliken e, em consequência, reproduzem adequadamente o potencial eletrostático molecular.

Quando a densidade eletrônica ao redor de um átomo encontra-se polarizada, o método do cálculo de cargas derivadas do potencial pode resultar em uma qualidade de ajuste insatisfatória. Para resolver o problema, é necessário adicionar sítios de carga não centrados em átomos a fim de facilitar a reprodução adequada do potencial eletrostático molecular.

A teoria “NPA” (Natural Population Analysis) foi desenvolvida para calcular cargas atômicas e a população de orbitais moleculares (26,29). Ela é uma alternativa ao método de “Mulliken” (26,27), pois descreve a distribuição eletrônica em compostos iônicos.

Este último modelo é o resultado da necessidade de compreender a química de sistemas moleculares compostos de subsistemas atômicos. Nesse contexto, Bader desenvolveu um método: os átomos em uma molécula (Atoms In Molecules - AIM) (26,30-32). Eles são definidos pela aplicação da mecânica quântica para esses subsistemas. O método de partição em subsistemas atômicos é baseado nas propriedades topológicas da densidade eletrônica ρ , que são descritas pelas propriedades do vetor gradiente da densidade eletrônica $\vec{\nabla}\rho$. Um subsistema atômico de uma molécula pode ser definido como:

$$(\vec{\nabla}\rho)(\vec{r})\vec{n}(\vec{r}) = 0 \quad (46)$$

onde $\vec{n}$ é um vetor unitário normal à superfície de partição e $\vec{r}$ é um ponto pertencente a essa superfície. Dois aspectos devem ser mencionados: o comportamento de $\rho(\vec{r})$ apresenta máximos locais unicamente nas coordenadas nucleares e sua magnitude se torna menor à medida que se aumenta a distância independente da direção. O núcleo passa a se comportar como um “atrator” no campo vetorial de $\vec{\nabla}\rho$. A teoria AIM descreve a estrutura molecular através da caracterização de pontos críticos na densidade eletrônica. Ela pode ser estendida ao estudo da reatividade química através do laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2\rho(\vec{r})$ e na definição de similaridade da molécula.

As cargas atômicas são obtidas pela integração da densidade eletrônica total na região do espaço Ω (26,30-32) atribuída ao átomo i:

$$q_i = Z_i - \int_{\Omega} \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (47)$$

Essas cargas (q_i) dependem unicamente da densidade eletrônica total e do método utilizado para sua partição. A sua vantagem está relacionada por não serem dependentes de um método específico de cálculo. As cargas de Bader (26,30-32)

podem ser calculadas utilizando-se a densidade eletrônica obtida de diversos níveis de teoria, como o DFT, ou mesmo por métodos experimentais.

A dependência do uso do conjunto de funções de base das cargas calculadas segundo o método AIM é muito pequena. Por isso, essa teoria é considerada altamente razoável para o cálculo de cargas atômicas. A desvantagem a ser considerada está relacionada ao custo computacional alto o que limita a aplicabilidade do método.

1.3 Filariose Linfática

A Filariose Linfática (FL), é considerada uma das treze doenças negligenciadas, de caráter debilitante, e manifesta-se, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (50,51), em 83 países de clima tropical e sub-tropical, com 120 milhões de indivíduos infectados (51). É, no entanto, uma das seis doenças erradicáveis, juntamente com a lepra, tuberculose, AIDS, tripanossomíase, a schistosomíase, etc. A FL é causada pelo verme nematóide *Wuchereria bancrofti* (50,51). Suas larvas são transmitidas aos seres humanos através da picada de mosquitos da espécie *Culex quinquefasciatus*, também conhecidos como pernilongos ou muriçocas, infectados por microfilárias (larvas imaturas do verme), provenientes do sangue de uma pessoa parasitada. Uma vez no homem, as larvas infectantes migram pelo organismo através dos vasos linfáticos, desenvolvendo-se em vermes adultos, até atingirem seus locais de permanência definitiva, onde se acasalam e produzem novas microfilárias. O grande número de microfilárias na corrente sanguínea causam danos severos e inchaços pelo corpo, causando o linfodema (52-53).

O tratamento da FL é feito com a administração de antiparasitários, dentre os quais merece destaque a dietilcarbamazina (DEC) (52), que mata as microfilárias circulantes e a maioria dos vermes adultos (52-53). Desde sua síntese em 1947, esse composto tem sido o medicamento mais utilizado nos programas de erradicação da FL. É válido ressaltar que, embora sintetizada como 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina, a forma comercializada desse fármaco é a de um sal de citrato (DEC citrato, Esquema 3.1) (50-58).

Esquema 3 - Estrutura molecular do citrato de dietilcarbamazina

O desenvolvimento de formulação de uma forma de dosagem depende da administração escolhida para um insumo farmacêutico ativo (IFA)(xx). Muitas vezes, observa-se que a solubilidade em água de uma determinada forma de dosagem de um IFA não atinge a concentração mínima necessária, ocasionando problemas de biodisponibilidade e de absorção. A solubilidade aquosa é uma função inerente da estrutura química de uma substância e a formação do sal é uma das modificações estruturais mais desejadas para melhorar essa solubilidade em água de um IFA.

Embora 30% dos IFAs não apresentem grupos funcionais adequados para a formação de sais, a maioria dos compostos farmacêuticos são capazes de formá-los, por caracterizarem-se como eletrólitos fracos. Isto pode ser confirmado pelo fato de que cerca de 50% de todos os IFAs comercializados com aplicação medicinal são administrados como sais, evidenciando a importância da formação do sal no processo de formulação de um produto farmacêutico (59,60). Sem alterar a característica química de um IFA, a formação do sal pode aumentar consideravelmente a base de seleção para a criação de novas formas químicas. É por isso que cada um dos possíveis sais de um composto farmacêutico é caracterizado por seus perfis individuais de propriedades físico-químicas, que geralmente abrange qualidades maiores em relação a polimorfos do fármaco puro (62).

A escolha de um sal adequado, a partir de um ácido ou uma base apropriada, pode ter vantagens sobre as formas puras como, por exemplo, a menor ocorrência de polimorfismo, diminuição/eliminação do efeito higroscópico, promoção de cristalização de sólidos amorfos, aumento no ponto de fusão, purificação de um fármaco na fase final de síntese, melhor controle da taxa de absorção, etc (59,63).

As reações adversas, relacionadas ao potencial farmacológico do sal DEC citrato, são o principal obstáculo ao uso terapêutico deste fármaco. As queixas mais comumente encontradas são náuseas, vômito, dores abdominais, diarreias, dores de

cabeça, febre, sono, dores escrotais e mialgia que se estendem por um ou mais dias. (60,63). Como o mecanismo de ação desse fármaco ainda não é totalmente compreendido, esta falta de informação não permite promover melhorias nas propriedades físico-químicas do composto, que poderiam melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Recentemente, as propriedades de estado sólido da DEC foram determinadas por Da Silva (64), em seu trabalho de dissertação. Tais propriedades foram resultado da caracterização a partir da coleta de dados por difração de raios X (DRX) em monocristal, onde se determinou a estrutura cristalina dos compostos DEC citrato (64,65) e sua forma livre, a DEC pura (64,66).

A DEC citrato cristaliza-se a 293 K (Forma I) com desordem em uma das caudas etílicas. Observou-se, que, diminuindo a temperatura, ocorriam transições de fase, levando a variações conformacionais na molécula (Ver Figura 3.1.1). Tais mudanças foram associadas principalmente às caudas etílicas, resultando em quatro diferentes estruturas cristalinas, igualmente determinadas a 235 K (Fase II), 150 K (Fase III) e 100 K (Fase IV).

Essas variações também causam mudanças nas interações intermoleculares da molécula. Uma delas é a ocorrência de uma rotação no eixo da ligação N-C do grupo carbamilo e o anel piperazina devido a uma ligação de hidrogênio (Figura 3.1.1) entre o grupo carbonila da DEC protonada (DEC)⁺ e a hidroxila da molécula de citrato (citrato)⁻. O resultado é decorrente da hiperconjugação entre o nitrogênio metilado do grupo piperazina (um doador de ligações de hidrogênio), que aparece protonado e do grupo metila.

Figura 3.1.1 - Interações intermoleculares presentes na (a) DEC pura, (b) interações intermoleculares clássicas presentes em todas as estruturas de DEC citrato e interações intermoleculares não-clássicas presentes na (c) DEC a 293(2) K, (d) DEC a 235,0 (2) K, (e) DEC a 150,0 (2) K e (f) DEC a 100,0 (2) K. As interações não-clássicas similares estão marcadas em laranja e as diferentes em verde (na DEC a 150,0 (2)K), e em azul e roxo (na DEC a 100,0(2)K).

A diminuição de temperatura, por meio da caracterização da DRX por monocristal mostrou resultados interessantes com relação a essas caudas. Após congelar o cristal a 150,0(2) K, notou-se a existência de uma ligação de hidrogênio entre os grupos metileno CH_2 da cauda etílica *syn* orientada em relação a carbonila eo nitrogênio neutro da piperazina, que ocorrem entre as moléculas de $(\text{DEC})^+$ e o $(\text{citrato})^-$. Esta interação é responsável pela ordenação da cauda etílica nesta temperatura. Foi observado que houve uma transição estrutural que culminou em uma estrutura monoclinica, a fase III. Quando o mesmo cristal foi aquecido a 235,0 (2) K, foi determinada a fase II. Em 293(2) K, com a ordenação da cauda etílica, ocorreu uma mudança na conformação e arranjo molecular das ligações intermoleculares na molécula carregada de $(\text{DEC})^+(65)$.

Estudos envolvendo análise térmica por DSC, para descrever o processo de energia envolvido nas transições estruturais da DEC citrato, também foram reportados por Da Silva (64-65). Estes estudos permitiram concluir que entre as fases I, II, III estão associados processos de primeira ordem. No entanto, para a

transição que leva a fase I para a fase IV não foi possível estabelecer uma relação ou mesmo identificar o processo envolvido em tal fenômeno.

Além, da DEC citrato, neste mesmo estudo foi reportada a estrutura da DEC pura (64,66) e suas características de estado sólido foram comparadas com as da DEC citrato.

Os cristais da DEC pura foram obtidos a partir de um protocolo de extração do IFA utilizando-se como matéria-prima a DEC citrato (Figura 3.1.2). No entanto, verificou-se que tais cristais não se mostraram estáveis em condições de temperatura ambiente. A coleta de dados e a determinação estrutural foram feitas nas temperaturas de 150,0(2) K, 200,0(2) K e 250,0(2) K, com o objetivo de estudar a estabilidade térmica do sistema, na qual foi constatada a ausência de transições de fase.

Figura 3.1.2 - Conformação molecular da DEC citrato e da DEC pura.

Para o composto puro, observou-se que as interações intermoleculares eram todas ligações de hidrogênio não-clássicas, que iam aumentando as suas distâncias com o aumento de temperatura. Isso desestabilizava o cristal, de modo que o mesmo começava a fundir em temperaturas acima de 250,0(2)K. Esta estabilidade foi determinante para a conclusão do por quê da preferência pelo sal para formulações farmacêuticas.

1.4 Objetivos da Dissertação

No presente estudo foi obtida uma nova forma sólida do fármaco dietilcarbamazina (DEC), um sal de ácido maleico, denominado aqui como DEC maleato. Este composto teve sua estrutura determinada por meio da técnica de difração de raios X em monocristal. Além disso, suas propriedades de estado sólido foram estudadas por outras técnicas de caracterização: infravermelho (IV), Raman e análise térmica.

Os resultados obtidos para o novo sal foram comparados com os obtidos anteriormente para o composto base (DEC pura) e o sal de ácido cítrico (DEC citrato), sendo este último utilizado nas formulações farmacêuticas. Posteriormente, cálculos quânticos na fase gasosa, foram realizados otimizando as conformações moleculares tanto da molécula de dietilcarbamazina neutra quanto carregada de modo a possibilitar a comparação das geometrias moleculares da molécula de DEC com os respectivos dados experimentais.

A realização desse trabalho visou complementar e auxiliar na interpretação das caracterizações experimentais já feitas para este insumo farmacêutico ativo (IFA) no estado sólido, procurando contribuir para uma melhor compreensão dos complicados processos envolvidos na formação dos sólidos farmacêuticos. Um melhor entendimento destes processos seria o primeiro passo para o controle racional das propriedades de estado sólido. Dentre as mais importantes pode-se citar a dissolução e a solubilidade, a biodisponibilidade e a bioequivalência. A dissolução é um processo pelo qual uma substância, o soluto, no estado sólido torna-se diluído em um solvente, enquanto que a solubilidade é a capacidade de uma substância de se dissolver em outra, onde a temperatura e pressão interferem na capacidade de dissolução. A biodisponibilidade descreve a função de uma dose administrada de um fármaco não alterado que atinge a circulação sistêmica. E a bioequivalência corresponde a avaliação da equivalência biológica entre produtos sob a mesma forma farmacêutica, quando submetidos à mesma condição de estudo. Este controle poderia, num estágio posterior, ser aplicado para melhorar as propriedades farmacológicas de um IFA, tais como sua estabilidade, solubilidade, biodisponibilidade, etc.

No Capítulo 1 encontra-se uma introdução à Modelagem Molecular como ferramenta de trabalho no estudo de estruturas eletrônicas, métodos quânticos, o conceito de conjunto de funções de base e por último uma descrição das diferentes populações de cargas atômicas.

O Capítulo 2 aborda brevemente o polimorfismo de fármacos, bem como as principais técnicas de caracterização empregadas na sua análise.

No Capítulo 3 apresenta-se a descrição da caracterização estrutural do novo composto, DEC maleato, explicando as suas características. Além disso, neste capítulo incorpora-se um sucinto histórico abordando a Filariase Linfática, bem como as estratégias para sua erradicação e um breve comentário dos resultados experimentais obtidos previamente para os compostos de DEC pura e DEC citrato, visando poder comparar seus dados com os do novo composto aqui apresentado.

O capítulo 4 envolve um estudo teórico realizado com as moléculas de dietilcarbamazina, carregada e neutra, comparando-se os resultados em diferentes aspectos: otimização geométrica e minimização de energia na caracterização nos parâmetros geométricos. Foram calculados, também, os espectros vibracionais, os quais foram comparados com os obtidos experimentalmente o que permitiu entre outras coisas, a identificação dos grupos funcionais. Por fim, as características eletrônicas como os mapas de potencial eletrostático e os orbitais de fronteira HOMO e LUMO foram estudados.

Ao final, as conclusões desse estudo são apresentadas no Capítulo 5.

2 Métodos de Caracterização no Estado Sólido de Insumos Farmacêuticos

Diversas propriedades físico-químicas das formas sólidas dos insumos farmacêuticos podem interferir na produção, na biodisponibilidade, na estabilidade e, consequentemente na segurança, eficácia e qualidade do medicamento. Neste caso, deve-se ressaltar a importância na caracterização do estado sólido para que se tenham controles adequados nas formas polimórficas. As técnicas a serem utilizadas na identificação devem ser sensíveis à estrutura. Os métodos mais importantes e úteis para a caracterização de materiais no estado sólido são a cristalografia de raios X em monocristal e pó, a análise térmica, a espectroscopia vibracional, entre outros. O trabalho de pesquisa desenvolvido durante este mestrado foi realizado na aplicação dessas técnicas experimentais no estudo das propriedades do composto estudado. Cada uma delas fornece informações importantes para o entendimento do mesmo. A seguir, segue uma breve descrição sobre os métodos utilizados.

2.1 Polimorfismo de Fármacos

Um dos grandes problemas da indústria farmacêutica, no atual contexto de inovação e competitividade, é o polimorfismo. O cerne do problema reside nas diferentes propriedades físicas e químicas de uma mesma substância em formas diferentes. O polimorfismo (33) é a capacidade de uma molécula adquirir mais de uma forma ou estrutura cristalina, de modo que essas variações podem causar alterações nas propriedades físico-químicas, podendo provocar diferenças entre os polimorfos, tais como: forma, dureza, solubilidade, densidade, faixa de fusão, entre outras consequências (33,34). Sua pesquisa se faz através de técnicas de detecção tais como: análise térmica (Differential scanning calorimetry - DSC), difração de raios X, microscopia ótica e eletrônica, dentre outras, e tal detecção é extremamente necessária, pois os polimorfos podem possuir diferenças que alterem a qualidade e

eficácia terapêutica do medicamento, tendo um efeito antagônico e/ou tóxico. Em nível experimental, o conhecimento da estrutura molecular não é uma tarefa trivial.

O termo polimorfismo indica a diversidade de um fenômeno ou objeto. O polimorfismo foi identificado em 1821(33-37), como sendo a capacidade de uma molécula de existir em mais de uma forma sólida. Sistemas polimórficos proporcionam oportunidades únicas para estudar a competição entre forças intermoleculares e correlações entre mudanças na estrutura molecular e o empacotamento cristalino.

Existem dois tipos de polimorfismo: o polimorfismo orientacional e o conformacional (35,37). No primeiro caso, as moléculas são relativamente rígidas do ponto de vista conformacional e podem empacotar-se em diferentes estruturas tridimensionais. O segundo é aquele em que as moléculas têm uma conformação mais flexível, podendo contorcer-se e empacotarem-se em estruturas tridimensionais distintas. Em geral, as diferenças nos arranjos tridimensionais afetam a geometria molecular e, de modo recíproco, essas diferenças resultam em diferentes formas de empacotamento.

Assim, para indústria farmacêutica, é importantíssimo controlar não só os efeitos dos diferentes fatores que influenciam o surgimento de um polimorfo a fim de poder controlar a sua atividade farmacológica, mas também utilizar técnicas adequadas de identificação e quantificação de polimorfos (36,37) para fins de controle de qualidade.

Não são muitos os métodos capazes de caracterizar uma determinada estrutura, permitindo sua descrição precisa em termos das distâncias e ângulos de ligação que definem sua conformação. Os métodos analíticos como a microscopia eletrônica, a difração de raios X, a ressonância magnética nuclear de alta resolução (RMN), a espectroscopia no infravermelho (IV) e Raman e a análise térmica, são os recursos técnicos comumente utilizados na identificação e caracterização do polimorfismo e suas diferentes formas cristalinas e amorfas. A cristalografia de raios X é a técnica mais indicada para obter dados estruturais.

2.2 Difração de Raios X por Monocristal

Para a determinação estrutural da DEC maleato, realizou-se uma coleta das reflexões difratadas por monocristal. A fibra de vidro usada contendo um monocristal da DEC maleato foi posicionada na cabeça goniométrica de um difratômetro do tipo Kappa CCD da Enraf-Nonius (38) (Figura 2.2.1). Este equipamento consiste em uma fonte de raios X, um aparelho mecânico destinado a centrar e rotacionar o cristal de forma que o mesmo possa ser posicionado em frente ao feixe de raios X e de um dispositivo de carga acoplada (uma câmara CCD, do inglês Charge-coupled Device, de 95 mm como detector), para captação de imagens. O goniômetro com geometria *kappa* apresenta um sistema com quatro graus de liberdade: θ (*theta*), ω (*ômega*), κ (*kappa*) e φ (*phi*). Nesse sistema a cabeça goniométrica está fixada entre o colimador de feixes de raios X e o detector CCD, no eixo φ do goniômetro. O goniômetro por sua vez está posicionado sobre o bloco Kappa, que rotaciona em torno do eixo κ . O bloco Kappa encontra-se posicionado sobre o bloco ω , sendo este posicionado sobre a base do difratômetro. Por fim, um quarto eixo rotacional, 2θ , é responsável pelo movimento do detector que, além desse movimento, também apresenta movimento translacional (DX), que está relacionado com a distância entre o detector e o cristal. Este equipamento encontra-se instalado nas dependências do Grupo de Cristalografia do Instituto de Física de São Carlos.

Figura 2.2.1 – Foto do difratômetro Enraf Nonius Kappa CCD (38) do Instituto de Física de São Carlos.

O intervalo DX utilizado para a realização dos experimentos foi de 31 mm, mas essa distância pode variar de 31 mm e 40 mm, dependendo das dimensões da cela unitária do cristal que estava sendo medido. Por exemplo, no caso de um composto que possui parâmetros de cela grande, adota-se uma maior distância de DX. Caso contrário, para uma cela menor, essa distância poderá ser menor para melhor distinção dos pontos referentes ao padrão de difração.

Os raios X foram gerados a partir de um tubo fechado com ânodo de molibdênio de tal forma que nos experimentos utilizou-se a radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), que é monocromatizada com cristal de grafite. O feixe de raios X, quando atravessa o cristal, é difratado, e ao incidir no detector, CCD, têm seus picos de difração coletados. Os raios X são então convertidos em luz visível e posteriormente em sinal elétrico. Este sinal por sua vez é amplificado, digitalizado e enviado pelo detector ao computador, que fornece perfis do padrão de difração do cristal.

Para os refinamentos dos parâmetros de cela utilizando-se o programa COLLECT (39); a indexação e integração das reflexões foram realizadas utilizando o pacote de programas HKL Denzo-Scalepack (40).

Após o término do refinamento, os dados cristalográficos foram conferidos utilizando o programa Platon (41), e os programas MERCURY (42) e ORTEP-3 (43) foram utilizados dentro do programa WinGX (44). As geometrias intramoleculares foram analisadas pelo programa MOGUL (45).

2.3 Análise Térmica e Vibracional

A calorimetria diferencial de varredura (DSC) (46) é uma técnica de análise térmica usada para detectar mudanças físicas ou químicas que são acompanhadas de ganho ou perda de calor. Quando as substâncias são aquecidas, várias transformações físicas ou químicas envolvendo absorção (processo endotérmico) ou liberação de calor (processo exotérmico) podem ocorrer. A técnica de DSC pode ser usada para investigar propriedades térmicas de uma variedade de materiais, sendo empregada para caracterizar materiais orgânicos, inorgânicos, biológicos,

poliméricos, etc. Dentre as aplicações pode-se citar: determinação qualitativa e quantitativa de transições de fase, tais como transição vítrea, fusão, cristalização, estudo da cinética de polimerização, de decomposição e de cura; etc.

A espectroscopia estuda o processo físico de interação eletromagnética com a matéria, em que o principal objetivo é o estudo dos níveis de energia de átomos e moléculas. Em geral, transições eletrônicas são situadas na região do ultravioleta ou visível, as vibracionais se situam na região do infravermelho, etc. Em uma molécula, o número de vibrações, a descrição dos modos vibracionais e a atividade em cada tipo de espectroscopia vibracional, IV e Raman, podem ser previstas a partir da simetria da molécula e da aplicação da teoria de grupos (46). Ambas estão relacionadas às vibrações moleculares e são essencialmente distintas em cada uma. Uma condição para que ocorra absorção da radiação IV é que haja uma variação do momento de dipolo elétrico da molécula como consequência de seu movimento vibracional ou rotacional. Estes são determinados pelas diferenças de carga e a distância entre dois centros de carga. Dessa forma, o campo elétrico alternante da radiação incidente interage com a molécula induzindo transições entre os níveis vibracionais. Em outras palavras, pode-se dizer que o espectro de absorção no IR se origina quando a radiação eletromagnética incidente tem uma componente com frequência correspondente a uma transição entre dois destes níveis (46,47). No caso dos espectros Raman, o processo ocorre de maneira diferente, ou seja, há o espalhamento inelástico da luz que incide sobre a molécula, deslocando o comprimento de onda através da interação da vibração das moléculas pelos fótons incidentes. Sua atividade depende da variação do momento de dipolo induzido, pelo campo magnético incidente com a vibração (47,49).

Em consequência, os espectros apresentam diferenças significativas, já que o mesmo modo vibracional pode apresentar diferenças em sua atividade nos espectros Raman e IV. Nos casos extremos, um determinado pico pode aparecer em determinado espectro e estar totalmente ausente no outro (49). Por essas diferenças, a espectroscopia de IV é superior em alguns casos e em outros a espectroscopia Raman oferece espectros mais úteis. Porém, as duas técnicas são complementares.

As curvas de DSC da DEC maleato foram obtidas utilizando o equipamento Netzsch modelo Phoenix 204 F1 (Figura 2.3.1b). As amostras foram colocadas em um porta amostra de alumínio, no qual a amostra com massa de 5 mg a 10 mg foi

mantida em um atmosfera de nitrogênio e aquecida até 400°C, a uma razão de 5°C por minuto.

Neste trabalho foi utilizado um espectrômetro IV de transformada de Fourier FT-IR VERTEX 70/ Bruker (Figura 2.3.1.a) para realizar as medidas de IV médio e próximo das amostras de DEC maleato. O espectrômetro é equipado com um separador de feixe de KBr, uma fonte MIR e um detector de RT-DLaTGS Para as medidas de Raman foi utilizado o módulo RAMAN II (Figura 2.3.1c)acoplado ao espectrômetro. As amostras foram medidas na região espectral de 400 a 4000 cm^{-1} e o espectro final foi obtido com 128 frames. Os espectros Raman foram obtidos na região espectral entre 80 e 3600 cm^{-1} . Cada espectro foi obtido a uma média de 512 frames.

Figura 2.3.1 – Equipamentos utilizados para as análises térmicas e vibracionais: a) Espectrômetro FTIR VERTEX 70/Bruker. b) Equipamento de calorimetria exploratória diferencial modelo 204 F1 Phoenix da Netzsch; e c) Espectrômetro FTIR e módulo Raman III – FTIR VERTEX 70/Bruker.

Estes estudos foram realizados em colaboração com Prof. Alejandro Ayala da Universidade Federal do Ceará (UFC).

2.4 Superfícies de Hirshfeld

Outra técnica utilizada para a exploração das interações moleculares é através da superfície de Hirshfeld (28,49). Ela é construída considerando-se a densidade eletrônica de uma molécula com relação às demais moléculas dentro da estrutura cristalina, o que permite analisar as interações intermoleculares entre elas. Assim, torna-se muito importante a distribuição das moléculas no cristal na caracterização desta superfície. Deve-se ressaltar que esta superfície é única para cada estrutura e que preenche 95% do espaço do volume do cristal.

Os mapas da impressão digital, ou bidimensionais, são obtidos pela triangulação de pontos na superfície em função das distâncias em relação ao núcleo dentro e fora da superfície. Esses dois parâmetros são denominados d_i e d_e , respectivamente, a distância da superfície de Hirshfeld com relação ao átomo mais próximo ao núcleo e o átomo mais próximo localizado em relação a essa superfície. A intersecção d_e versus d_i fornece o gráfico denominado *fingerprint*, que representa a impressão digital que descreve todas as interações ao redor da molécula, permitindo identificar possíveis ligações de hidrogênio, interações de van der Waals e interações $\pi - \pi$.

Cada ponto no gráfico representa um par $d_i \times d_e$, sendo que a cor de cada ponto indica a distância entre os contatos. Esse sistema de cores, que variam da cor azul, indicando contatos menos intensos., a verde, uma frequência intermediária, e o vermelho, indicando contatos intermoleculares mais intensos, indicando os locais onde a molécula atua como doadores ou receptores de contatos intermoleculares mais fortes. Isso implica em uma fração limite superior de 0,1% de um ou mais dos pontos de superfície com a mesma combinação d_i e d_e com a área total da superfície de Hirshfeld (28,49) Essa escala de cores aumenta da seguinte maneira: vermelho>laranja>amarelo>verde>azul. Neste caso, a taxa de distancia de contatos é válida para os dois parâmetros.

3 Maleato de Dietilcarbamazina

3.1 Síntese da DEC Maleato

A forma pura da dietilcarbamazina pura foi obtida, em colaboração com a Dra. Lucia Mayer (Farmanguinhos/FIOCRUZ), por meio da prática de extração da DEC a partir da DEC citrato adquirida pela empresa NORTEC Química (ver Apêndice C). Deve-se ressaltar que a matéria prima deste composto é fabricada pela Farmanguinhos/FIOCRUZ e distribuída, aqui no Brasil, pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA).

A síntese da DEC maleato foi realizada, nos nossos laboratórios, em uma béquer de 50 mL, onde 115,6 mg do composto dietilcarbamazina na sua forma pura foram pesadas e completamente dissolvidas em 17 mL de isopropanol, por vigorosa agitação do sistema à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 67,3 mg de ácido maleico puro e quatro gotas de ácido clorídrico com pH = 2. O sistema foi mantido por 18 dias a 4°C. Após a evaporação lenta do solvente, placas incolores cresceram nas paredes do bequer levando à formação de cristais

3.2 Caracterização por DRX de monocristal

O experimento descrito acima forneceu o material na forma cristalina (Figura 3.3.1), onde monocristais incolores e bem moldados foram selecionados para o experimento de DRX. Dessa forma selecionou-se o cristal do composto, segundo sua morfologia e após verificar se o mesmo polarizava a luz branca, foi colado em uma fibra de vidro.

Figura 3.3.1 – Foto dos cristais de DEC maleato, com aumento de 40x em microscópio eletrônico.

A coleta de dados foi realizada utilizando um difratômetro Kappa-CCD-Enraf-Nonius (38). Primeiramente, os dados foram coletados a temperatura ambiente (293K). Em seguida, o sistema foi resfriado a 100,0(2) K, a uma razão de 360 K/h, onde os dados foram novamente coletados. Em seguida, foi realizando um “quenching” (resfriamento direto) do cristal a 100,0(2) K, para observar a possível presença de mudanças estruturais como no caso da DEC citrato. No entanto, estas coletas de dados deram o mesmo resultado não sendo constatado nenhuma diferença. As medidas de baixa temperatura foram feitas usando um dispositivo criogênico (Oxford Cryosystem), utilizando nitrogênio líquido. O refinamento dos parâmetros da cela unitária foi feito utilizando o programa COLLECT (39). Após a coleta de todos os dados indexou-se e integrou-se as reflexões utilizando o pacote de programas HKL Denzo-Scalepack (40).

As estruturas cristalograficas foram resolvidas utilizando-se dos métodos diretos usando o programa SHELXS (66-68). Após a etapa de resolução estrutural, todos os átomos dentro da unidade assimétrica, com exceção dos átomos de hidrogênio, foram encontrados através dos os mapas de densidade eletrônica por meio da síntese de Fourier. O modelo experimental obtido foi refinado pelo método de mínimos quadrados com matriz completa de F^2 usando o programa SHELXL (66-68). Os átomos de hidrogênio foram estereoquimicamente posicionados, refinados com os parâmetros de deslocamento individuais fixados [$U_{iso}(H) = 1,2U_{eq}$ ou $1,5U_{eq}$], de acordo com o modelo rígido (comprimento de ligação do C-H de metileno de 0,97 Å, C-H do metil de 0,96 Å). Os átomos de H e do grupo O-H e dos N carregados

foram localizados no mapa de Fourier e tiveram fixadas as suas coordenadas. Não foram realizadas correções por absorção.

Para o composto a 293(2) K, verificou-se a presença de desordem dos átomos do grupo etila C7-C8 em duas posições: os átomos H7A e H7B e H8A, H8B e H8C. Esses átomos foram refinados com uma ocupação de 70% no sítio principal e no sítio extra com uma ocupação limitada a 30%. Os átomos do sítio extra foram rotulados como sendo C7A', H7A' e H7B' para o grupo de metileno e C8A', H8A', H8B' e H8C' para o metil.

Os programas MERCURY (42) e ORTEP-3 (43), presentes no pacote de softwares WinGX (44), foram utilizados para organizar as informações cristalográficas e as figuras apresentadas neste capítulo. A análise das geometrias moleculares das estruturas da DEC maleato foi realizada utilizando-se o programa MOGUL (45). Este programa funciona como uma biblioteca onde as suas informações, tais como comprimentos e ângulos de ligação e ângulos de torção acíclicos a partir de estruturas similares depositadas no bando de dados da Cambridge (CSD – Cambridge Structural Database) (70), repositório de estruturas de compostos orgânicos e organometálicos (70), podem ser acessadas e comparadas com os respectivos valores encontrados para a estrutura refinada que se deseja validar. Ele ainda permite estudar as características geométricas diferentes de seus compostos, possibilitando identificar possíveis erros no refinamento resultantes de interações intra e intermoleculares. O seu resultado provem de um histograma gerado em função da quantidade de estruturas depositadas no CSD (70) que contêm determinado fragmento de átomos versus os valores encontrado para este fragmento, sendo em angstroms (Å) para comprimentos de ligação, e em graus (°) referindo-se a ângulos de ligação ou ângulos de torção. A comparação entre esses parâmetros geométricos para a molécula de DEC maleato com os parâmetros correspondentes de estruturas similares no CSD (70) foi muito importante para o estudo das características geométricas das estruturas estudadas.

Na tabela 3.3.1 apresenta-se um sumário dos dados cristalográficos obtidos para a DEC maleato a 100,0(2) K e 293(2) K

Tabela 3.3.1 - Dados cristalinos e parâmetros estruturais da DEC maleato a 100,0(2) K e 293(2) K

Temperatura [K]	100.0(2)K	293(2)K
Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₂₂ N ₃ O • C ₄ H ₃ O ₄	C ₁₀ H ₂₂ N ₃ O • C ₄ H ₃ O ₄
Peso molecular	315.37	315.37
Sistema Cristalino	Triclinico	Triclinico
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Dimensões da cela unitária	$a = 10.6420(9) \text{ \AA}$ $b = 11.0720(9) \text{ \AA}$ $c = 14.3260(12) \text{ \AA}$ $\alpha = 105.038(4)^\circ$ $\beta = 99.636(4)^\circ$ $\gamma = 90.345(4)^\circ$	$a = 10.8390(7) \text{ \AA}$ $b = 11.1170(14) \text{ \AA}$ $c = 14.3880(19) \text{ \AA}$ $\alpha = 104.721(5)^\circ$ $\beta = 98.010(7)^\circ$ $\gamma = 90.441(7)^\circ$
Volume [$\text{\AA}^3$]	1605.0(2)	1658.8(3)
Z/Z'	2/4	2/4
ρ (calculada) [Mg/m^3]	1.305	1.236
Coeficiente de Absorção [mm^{-1}]	0.099	0.096
F (000)	680	680
Tamanho do cristal [mm]	0.34x0.19x0.06	0.34x0.19x0.06
Variação do θ para coleta de dados ($^\circ$)	2.96–26.93	2.96–26.39
Variação dos índices	–13, 13; –13, 13; –17, 17	–13, 13; –13, 13; –17, 17
Reflexões coletadas	9866	13134
Reflexões independentes	6226[R(int)=0.0620]	6725[R(int)=0.0718]
Completeza em θ_{max}	98.4%	99.1%
Dados / restrições / parâmetros	6226 / 0 / 597	6725 / 0 / 595
Ajuste em F^2	1.013	1.019
R Final para $I > 2\sigma(I)$	$R_1=0.0617, wR_2=0.1606$	$R_1=0.0591, wR_2=0.1370$
R para todos os dados	$R_1=0.1022, wR_2=0.1828$	$R_1=0.1226, wR_2=0.1666$
Maior e menor picos de densidade eletrônica residual [$\text{e.\AA}^{-3}$]	0.316 and –0.354	0.241 and –0.237

Pode-se notar que em ambas as temperaturas, as moléculas cristalizam-se no grupo espacial $P\bar{1}$. Observando os valores conclui-se que a DEC maleato não apresenta variações que identifiquem transições de fase no intervalo de temperatura, compreendidos entre 100,0(2) K e a temperatura ambiente. Deste modo, nas discussões que se seguem considerar-se-á somente a estrutura determinada a 100,0(2) K para estudo. A sua unidade assimétrica pode ser observada pelo diagrama gerado pelo programa ORTEP-3 (43) na Figura 3.3.2.

Figura 3.3.2 - Diagrama do ORTEP-3 (43) das moléculas da unidade assimétrica da DEC maleato, mostrando elipsóides com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio como esferas de tamanho arbitrário.

Através da Figura 3.3.2 nota-se a presença de duas conformações da molécula da DEC maleato, com dois pares iônicos de $(DEC)^+$ e $(maleato)^-$ na unidade assimétrica, sendo as duas moléculas de DEC com diferentes conformações, denominadas A e B.

Conformação molecular

Da mesma forma que as moléculas de DEC nos compostos puro e com ácido cítrico, as moléculas de DEC maleato também apresentam um anel heterocíclico com conformação do tipo cadeira, onde os quatro átomos de carbono do anel piperazina encontram-se no mesmo plano e os dois átomos de nitrogênio localizam-se, respectivamente, acima e abaixo desse plano.

A análise estatística da conformação molecular da DEC maleato no CSD (70) foi feita pelo programa MOGUL (45). Os resultados mostram que os seus comprimentos e ângulos de ligação e os ângulos de torção estão de acordo com os valores esperados, indicando um bom refinamento da estrutura. A análise feita pelo

MOGUL (45) apresentou alguns pontos interessantes. A Tabela 3.3.2 apresenta os principais resultados.

Tabela 3.3.2 – Análise estatística dos parâmetros geométricos da DEC maleato usando o programa MOGUL (45).

Fragmento	DEC maleato 100K		Valor médio no CSD ^a	Número de Entradas no CSD
	A	B		
Comprimento (Å)				
C4–N1	1.471(4)	1.476(4)	1.463(1)	1219
O1–C6	1.236(3)	1.237(3)	1.219(1)	1350
C3–C4	1.516(4)	1.512(4)	1.509(1)	197
Ângulos (°)				
C4—N1—C1	109.3(2)	109.4(2)	112.2(2)	521
Torção (°)			Região da molécula	Valor estimado
C8 – C7 – N3 – C9	117.4(3)	117.5(3)	Cadeia etílica	90
C7 – N3 – C9 – C10	-70.7(3)	-70.0(3)		

Analisando a Tabela 3.3.2 é possível observar que os comprimentos de ligação C4-N1 e C3-C4, pertencentes ao anel piperazina, são maiores com relação aos valores médios esperados, resultando em uma diminuição do ângulo de ligação C4-N1-C1. A variação desses parâmetros são consequência das interações intermoleculares presentes nas moléculas de DEC (ver Figura 3.3.5) que fixam e torcem a orientação do anel piperazina para fora do grupo carbamoil em, aproximadamente 33° (32,7(2)° para o conformero A e 33,28(2)° para o conformero B). Estas interações intermoleculares são também responsáveis pelo aumento e diminuição nos ângulos de torção C8-C7-N3-C9 e C10-C9-N3-C7, respectivamente.

A Figura 3.3.3 mostra a superposição dos conformêros de (DEC)⁺ utilizando o programa MERCURY (42). Nesta figura é possível observar que a principal diferença entre esses conformêros encontram-se na conformação do grupo dietil-carbamoil, caracterizada por um aumento no ângulo de torção N1-C6-N3-C9, de 17,5(4)° no conformero A e de 15,7(4)° no conformero B.

Figura 3.3.3 - Superposição (a) dos confômeros A (azul) e B (vermelho) da DEC maleato.

A Figura 3.3.4 mostra a análise estatística do ângulo de torção C10-C9-N3-C6 feita utilizando MOGUL (45). Este ângulo deveria ser próximo a 90°, mas está perto de 76,2(2)°, devido as interações intramoleculares.

Figura 3.3.4 - Histograma dos valores ângulo de torção C8-C7-N3-C6 para DEC (vermelho) e DEC maleato (azul) comparados com os valores dos ângulos de torção C-C-N-C encontrados na pesquisa no CSD pelo MOGUL (45).

Interações Intra e Intermoleculares

O padrão de interações intramoleculares dos confômeros de $(DEC)^+$ são similares. Ambos mostram a presença de quatro ligações do tipo $C-H\cdots O$ e duas $C-H\cdots N$ (Ver Figuras 3.3.5 e 3.3.6). A interação $C8-H8\cdots O1$ ocorre devido à rotação do grupo etílico em cerca de 180° , levando a cadeia etílica a ser *syn* relacionada nos confômeros da DEC maleato e *anti* relacionada na DEC pura e na DEC citrato (63). Esta configuração foi observada apenas para uma das moléculas de DEC presentes na Fase IV da DEC citrato a 100,0(2) K.

Sobre as interações intermoleculares responsáveis pela estabilização do empacotamento cristalino da DEC maleato é possível observar a existência de apenas duas ligações de hidrogênio: a primeira é uma interação intramolecular do tipo $C-H\cdots O$ presente em todas as moléculas da DEC maleato e a segunda ligação do tipo $N-H\cdots O$ ligando as moléculas de $(DEC)^+$ e $(maleato)^-$ (ligação na cor púrpura na Figura 3.3.5). Todas as ligações de hidrogênio na rede cristalina da DEC maleato estão presentes na Tabela 3.3.3.

Figura 3.3.5 – Interações da DEC maleato.

Tabela 3.3.3 - Parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio clássicas e não-clássicas da DEC maleato. As distâncias e ângulos são dadas, respectivamente, em angstroms (Å) e em graus (°).

Moléculas	Interação Intermolecular	D...H (Å)	D...A (Å)	H...A (Å)	D-H...A (°)
Maleato - maleato	O4AS-H4AS...O1AS	1.02(5)	2.466(3)	1.45(5)	175(4)
	O4BS-H4BS...O1BS	1.09(4)	2.453(3)	1.37(4)	173(3)
Maleato – DEC	N2A-H2E...O2AS	1.02(4)	2.649(3)	1.65(4)	168(4)
	N2B-H2F...O2BS	1.03(4)	2.654(3)	1.63(4)	172(3)

Além dessas interações, há também uma rede muito complexa de ligações de hidrogênio não-clássica do tipo C–H...O (Figura 3.3.6), que ocorrem entre as moléculas de (DEC)⁺, as moléculas de (DEC)⁺ e os íons (maleato)⁻, e entre os íons (maleato)⁻. Essas interações levam à formação de cadeias de moléculas de (DEC)⁺ intercalando com os confôrmers A e B ao longo dos eixo *b*, em cadeias zigzague de um único confôrmero DEC ao longo do eixo *a* (Figura 3.3.7).

Figura 3.3.6 - Interações intermoleculares da DEC maleato: (a) interações DEC-DEC, (b) interações da DEC-maleato e (c) interações maleato-maleato.

Figura 3.3.7 - Empacotamento cristalino do DEC maleato ao longo (a) do eixo *a* e (b) eixo *b*.

O empacotamento cristalino exhibe a formação de camadas dos íons (maleato)⁻ do plano *ab* separados por uma distância de 3,212(3) Å (Figura 3.3.7), constituindo as bicamadas. Estas bicamadas são formadas intercalando-se a molécula de (DEC)⁺ e os confômeros A e B, formando uma pilha de sanduíches. Nesse arranjo, a distância entre as duas bicamadas adjacentes é de 11,12(4) Å. As moléculas de (DEC)⁺ confinadas entre as camadas não interagem com as moléculas na coluna posterior. As diferenças conformacionais entre os confômeros A e B são o motivo para as diferenças nas interações intermoleculares de ambas as moléculas. Mais precisamente, as diferenças de conformação são devidas as forças das interações C–H...O que ligam as moléculas de DEC adjacentes, que são mais fracas no confômero B.

No empacotamento cristalino da DEC pura, as moléculas de DEC estão ligadas uma as outras por interações fracas (Figura 3.3.8a), resultando num arranjo de baixa densidade. Com a elevação da temperatura, as distâncias de ligação aumentam consideravelmente. Este fato evidencia a instabilidade da DEC pura para temperaturas acima de 250(2) K, inviabilizando o composto para uso como IFA.

No caso da DEC citrato, o empacotamento cristalino é mais compacto devido ao fato de as moléculas estarem encapsuladas. Neste composto, as cadeias bidimensionais em ziguezague de (citrato)⁻ crescem ao longo dos eixos *b* e *c* através de ligações de hidrogênio entre os ânios. O empacotamento dos ânios (citrato)⁻ dá origem a cavidades alternadas que acomodam as moléculas de (DEC)⁺ como uma espécie de encapsulamento (63) (Figura 3.3.8b).

Figura 3.3.8 – Empacotamento cristalino da DEC pura (a) e DEC citrato (b).

Comparando-se as conformações das moléculas de DEC encontradas na DEC maleato com as encontradas na DEC citrato, considerando os átomos do anel piperazina, observou-se que as principais diferenças conformacionais estão presentes no grupo dietil-carbamoil, caracterizada especialmente por três ângulos de torção, denominados φ_1 , φ_2 e φ_3 (Tabela 3.3.4 e Figura 3.3.9).

Figura 3.3.9 – Ângulos de torção das moléculas de DEC, DEC citrato e DEC maleato.

Tabela 3.3.4 - Variação dos ângulos de torção ($^{\circ}$) entre as moléculas de DEC na estrutura cristalina de DEC, DEC maleato e DEC citrato.

Estrutura	Ângulo de Torção ($^{\circ}$)					
	φ_1		φ_2		φ_3	
	A	B	A	B	A	B
DEC pura 150K	-4,8(2)	---	27,9(2)	---	135,9(1)	---
DEC maleato 100K	3,9(4)	-3,2(4)	17,5(4)	15,7(4)	-124,8(3)	124,7(3)
DEC maleato 293K	3,5(5)	-2,7(4)	21,1(4)	20,5(4)	128,3(3)	126,2(3)
DEC citrato 100K	13,6(3)	-16,0(3)	39,4(3)	42,6(3)	137,8(2)	-47,6(3)
DEC citrato 150K	---	-5,8(3)	---	20,6(3)	---	121,3(2)
DEC citrato 235K	23,9(5)	-4,9(3)	40,6(4)	20,8(3)	137,9(3)	121,5(3)
DEC citrato 293K	23,9(5)	---	39,8(4)	---	136,9(3)	---

O ângulo de torção φ_1 apresenta os menores valores para as moléculas DEC maleato e maiores para a DEC citrato, variando de $3,5(5)^{\circ}$ a $-23,9(5)^{\circ}$ (aproximadamente 156° no mesmo sentido de rotação), Esta variação pode ser explicada pela presença de uma interação intramolecular que ocorre entre os átomos C8-H8A...O1 no maleato e também pela presença de uma desordem na cadeia etílica no confôrmere de citrato. Para a DEC pura e a DEC citrato a 150,0(2) K, o ângulo de torção φ_1 assume valores semelhantes, relacionados ao fato de que nestas estruturas não há interações envolvendo a cadeia etílica das respectivas estruturas, enquanto que DEC citrato de 100,0(2)K o átomo C8 participa de uma interação intermolecular do tipo C-H...O com um íon (citrato) $^{-}$ que proporciona o aumento de φ_1 , o mesmo comportamento ocorre para o ângulo de torção φ_2 , por

outro lado, ϕ_3 é menor para a molécula de DEC citrato a 100 K (molécula B) e mantem os valores entre 120°-140° para as outras estruturas.

3.3 Análise Térmica e Vibracional

O ponto de fusão da DEC maleato foi observado em 108,6°C, que corresponde a uma temperatura intermediária entre a DEC pura, a 55,2°C, e DEC citrato, a 140,9°C (Figura 3.4.1). A variabilidade dos pontos de fusão pode estar relacionada às diferenças no empacotamento cristalino destes compostos. Na DEC citrato (Figura 3.4.1c), os íons interagem uns com os outros constituindo cadeias em ziguezague ao longo do plano *bc*, que encapsulam colunas de cadeias lineares nas de moléculas de DEC em suas ranhuras. Por outro lado, o empacotamento cristalino da DEC pura (64,66) (Figura 3.4.1a) baseia-se em interações intermoleculares fracas que dão origem a um ponto de fusão muito baixo. Na DEC maleato (Figura 3.4.1b) nenhum encapsulamento ou empacotamento simples foram observadas, mas as moléculas de DEC estão empilhadas entre planos de íons de maleato caracterizando uma situação intermediária. Assim, o empacotamento cristalino do DEC citrato é mais compacto resultando no ponto de fusão maior.

Figura 3.4.1 – Ponto de fusão a) DEC pura, b) DEC maleato e c) DEC citrato medidos por DSC comparados com o empacotamento cristalinas das suas estruturas.

No estudo envolvendo as formas sólidas das moléculas de DEC pura, citrato e maleato, a estabilidade térmica é determinada pelas interações intermoleculares. As principais ligações de hidrogênio das três formas envolvem o grupo carbonila, sendo, portanto, muito interessante comparar o modo do estiramento da carbonila dos compostos estudados através das espectroscopias de IR e Raman.

Foram observadas duas bandas associadas a este modo de vibração na DEC citrato e na DEC maleato, a faixa acima de 1670 cm^{-1} é originada da carbonila do grupo carboxílico. Esta banda é maior no caso do DEC maleato porque recebe contribuições dos dois íons maleato não-equivalentes presentes na estrutura. A

banda da carbonila da molécula de DEC é observada em torno de 1630 cm^{-1} . A Figura 3.4.2 mostra os espectros experimentais de IR e de Raman, respectivamente, para as moléculas de DEC pura, DEC citrato e DEC maleato.

Figura 3.4.2 – Espectros de IR e de Raman das moléculas da (a) DEC pura, (b) DEC maleato e (c) DEC maleato,

A substituição de um grupo alquila da cetona alifática saturada por um heteroátomo, neste caso, o N, provocam as mudanças na absorção da carbonila. A direção de deslocamento depende da predominância do efeito de ressonância. Efeito este que aumenta o comprimento da ligação C=O e reduz a frequência de absorção. Mesmo assim, a posição deste modo deve ser influenciada por ligações de hidrogênio, em que a semelhança dos valores observados nos três compostos sugere que este não é o efeito dominante. No entanto, é interessante notar que uma

única banda é observada no composto puro, enquanto que a banda é dividida no maleato e no citrato. Este efeito reflete o número de moléculas não-equivalentes na estrutura cristalina das formas de DEC analisadas.

Como foi dito, uma e duas moléculas de DEC são observadas na unidade assimétrica das formas puras e maleato, respectivamente, em boa concordância com as observações espectroscópicas. Porém, o caso da DEC citrato precisa ser discutido em detalhes, uma vez que, à temperatura ambiente, a unidade assimétrica é constituída por uma molécula de DEC. No entanto, verificou-se que o grupo etila mais próximo da carbonila encontra-se desordenado sobre duas posições, o que poderia originar ambientes químicos não-equivalentes e, portanto, a divisão no modo de estiramento do grupo $C = O$.

Considerando-se o baixo número de onda de cada forma, pode-se verificar que o estiramento da carbonila é ordenado na seguinte ordem: base (1634 cm^{-1}) maleato (1621 cm^{-1}) e citrato (1616 cm^{-1}). Deste modo, o menor número de onda e a forte ligação de hidrogênio podem ser explicados pelos resultados espectroscópicos, que também suportam a hipótese de que a estabilidade térmica da estrutura cristalina das formas de DEC está diretamente relacionada ao seu empacotamento cristalino.

3.4 Superfície de Hirshfeld

Utilizando o programa CrystalExplorer (28,49) foram observadas importantes diferenças entre as superfícies de Hirshfeld da DEC maleato e das outras formas sólidas da DEC. A variação dos ângulos de torção entre as moléculas de DEC estão intimamente correlacionadas com a natureza e a força das interações intermoleculares que ocorrem empacotamento cristalino: enquanto as estruturas da DEC citrato são unidas por ligações de hidrogênio predominantemente clássica do tipo $N-H\cdots O$ e $O-H\cdots O$ entre os íons $(\text{citrato})^-$ e as moléculas de $(\text{DEC})^+$, no arranjo a DEC maleato só existe uma ligação de hidrogênio clássica do tipo $N-H\cdots O$ que liga os íons $(\text{maleato})^-$ e as moléculas de $(\text{DEC})^+$. A relação entre as forças destas

interações pode ser melhor compreendida quando observa-se os gráficos *fingerprint* derivados das superfícies Hirshfeld de cada estrutura. A Figura 3.5.1 mostra os gráficos, incluindo todas as interações que ocorrem na DEC pura e na DEC citrato (63).

Figura 3,5,1 - Gráficos *fingerprint* das superfícies de Hirshfeld para a DEC citrato, maleato e pura, A cor azul indica baixa proporção do par (d_i, d_e), o verde indica uma frequência intermediária e o vermelho implica e uma fração limite superior de 0,1%.

Comparando-se os gráficos, as diferenças mais notáveis entre eles estão relacionadas à presença das ligações fortes do tipo $H \cdots O$, caracterizadas por picos simétricos apontando para baixo e para a esquerda. Em ambos sais (maleato e citrato) podem ser vistos picos bem formados. No entanto, eles variam em seu tamanho. Entretanto, para a DEC pura são quase não imperceptíveis. Isto está relacionado com a natureza e a distância entre os átomos envolvidos no contato: enquanto na estrutura da DEC maleato os pares (d_i, d_e) relacionados a essas interações (do tipo $N-H \cdots O$) tem um valor de $\approx 2,2$ Å, os mesmos picos para a DEC citrato são de $\approx 1,6$ Å, sendo que as interações são do tipo $N-H \cdots O$ e $O-H \cdots O$. Na DEC pura há um pequeno aumento em torno de $\approx 2,6$ Å. Uma característica comum em todas os gráficos *fingerprint*, refere-se as ligações do tipo $H \cdots H$ relacionadas a contatos de van der Waals, localizados nas regiões entre os picos, e presente em todas as estruturas, com aproximadamente o par (d_i, d_e) mesmo valor, em torno de $2,3$ Å. Além disso, nas estruturas em que uma das cadeias de etila está desordenada, como o caso da DEC citrato a 293 K e 235,0(2)K, e do DEC maleato a 293 K, uma espécie de “asa” pode ser vista acima e abaixo na região do gráfico em torno de $\approx 2,0$ Å. Estas regiões são uma consequência das interações $C-H \cdots O$ entre

os átomos de carbonos do anel piperazina e os átomos do grupo etílico das moléculas adjacentes.

4 Simulação Quântica

O estudo computacional da estrutura molecular consiste no uso de ferramentas para construção, edição e visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares complexos. Estas ferramentas podem ser aplicadas estrategicamente, direta ou indiretamente, na concepção de novos fármacos ou envolvendo casos de polimorfismo, onde muitas características são distintas. Ela permite a obtenção de propriedades específicas de um composto e auxilia na interpretação dos resultados experimentais da caracterização de estado sólido de insumos farmacológicos. A aplicação de um determinado método deve-se ao compromisso entre o tempo e a precisão dos resultados e pela complexidade do sistema a ser estudado.

Nesta etapa do trabalho, foram realizados estudos teóricos que envolvem os cálculos de energia, otimização e frequência. Estes estudos considerando a molécula no vácuo. O método DFT foi escolhido para descrever o comportamento das moléculas de DEC neutra e carregada, juntamente com o funcional híbrido de três parâmetros de BECKE (20) e do operador de correlação Lee-Yang-Parr, B3LYP (21) que foi aplicado com o conjunto de funções de base 6-31++G. Todas as moléculas foram otimizadas para se comparar os parâmetros geométricos com os dados experimentais e obter os mínimos de energia. Tomando como ponto de partida estes resultados, foram determinados os espectros vibracionais de IV e Raman para identificar o comportamento dos grupos funcionais presentes nas moléculas. Foram construídos os mapas de potencial eletrostático e calculados os orbitais de fronteira HOMO e LUMO para caracterizar o comportamento das moléculas carregadas. Os cálculos quânticos foram executados pelo programa Gaussian 03w (73). Para a visualização dos resultados foram utilizados os programas Gaussview 4 (74) e Molekel 5.4 (75).

4.1 Análise Geométrica

A otimização da geometria é uma técnica que visa encontrar um conjunto de coordenadas que minimizam a energia potencial do sistema em estudo (72). O procedimento básico consiste em se deslocar sobre a superfície de potencial na direção em que a energia decresce de maneira que o sistema é levado a um mínimo de energia local próximo. A minimização da energia faz uso somente de uma pequena parte do espaço de configurações. Porém, pelos ajustes nas posições atômicas, ela relaxa as distorções nas ligações químicas, nos ângulos entre ligações, nos comprimentos de ligação e nos ângulos de torção (76).

Para a realização do estudo teórico computacional foram otimizadas duas moléculas diferentes do composto DEC (64). Em primeiro lugar foi otimizada a molécula neutra da DEC (Figura 4.1.1). Como início de trabalho foram utilizadas conformações moleculares obtidas para o composto DEC pura a partir das estruturas cristalográficas medidas em três temperaturas diferentes (150,0(2)K, 200,0(2)K e 250,0(2)K). Em seguida, foram otimizadas as conformações moleculares da molécula de DEC protonada. Para a realização destas otimizações utilizaram-se cinco moléculas diferentes como pontos de partida. Estes pontos de partida correspondem às conformações moleculares das estruturas cristalinas da DEC citrato medidos a 100,0(2) K, 150,0(2) K, 235,0(2) K e 293(2) K, e da DEC maleato a 100K. Todos os cálculos foram feitos com o método DFT (5,15) utilizando a função híbrida B3LYP (21) e conjunto de base 6-31++g.

Figura 4.1.1 – Conformação da estrutura cristalográfica da molécula de DEC neutra, determinada por difração de raios X de monocristal a 100K.

As Tabelas de B.1 a B.3, presentes no Anexo B, mostram os valores de comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos diedros, obtidos na simulação quântica. Assim como os valores experimentais obtidos por de DRX, com os quais foram comparados os resultados dos cálculos teóricos.

Analizando os parâmetros geométricos contidos no Anexo B, pode-se observar que os valores obtidos pelo método DFT (5,15) aproximam-se, perto do mínimo de energia, significativamente dos experimentais (77,78). Nas estruturas analisadas, percebe-se que os comprimentos de ligação estão bem descritos pelo funcional. O mesmo ocorre para os ângulos de ligação entre os átomos dos compostos. Um fato que deve ser considerado é que o método DFT (5) superestima os parâmetros geométricos. Nos comprimentos de ligação as distâncias são superestimadas em torno de 0.03 Å. Os resultados dos ângulos de ligação das moléculas estudadas sugerem uma descrição mais precisa em relação ao valor experimental, com um erro médio de 2°. Todavia, para os ângulos de ligação C8-N3-C7 e O1-C5-N2 da molécula de DEC as diferenças são maiores. Porém, o erro nos resultados torna-se ainda maior quando se analisa os ângulos de torção, mais discrepantes quando comparados com os dados experimentais. Deve-se, no entanto, considerar o fato de que os cálculos foram realizados para a molécula isolada, enquanto que o experimento ocorreu no estado sólido. Dessa forma, considerando-se os efeitos relacionados ao empacotamento cristalino, em especial a existência de interações intermoleculares, sejam a causa mais provável das diferenças entre os resultados teóricos e experimentais, onde a energia no processo de empacotamento pode alterar a posição relativa de um determinado grupo funcional.

Como resultado das otimizações geométricas, obteve-se os mínimos de energia que indicam a conformação preferencial que a molécula assume após esse procedimento. Os resultados estão sumarizados na Tabela 4.1.1.

Tabela 4.1.1 - Energia (Kcal/mol) calculado das moléculas de DN, DC.

Ponto de Partida	Energia (Antes)	Energia (Depois)	Nova Conformação
DEC pura 150K	-397.040	-397.226	DN
DEC pura 200K	-397.040	-397.226	
DEC pura 250K	-397.040	-397.226	
DEC citrato 100K	-397.352	-397.536	DC-I
DEC citrato 150K	-397.534	-397.538	DC-II
DEC citrato 235K	-397.534	-397.538	
DEC citrato 293K	-397.534	-397.538	
DEC maleato 100K	-397.442	-397.568	DC-III

A partir desses dados, pode-se perceber que as otimizações realizadas a partir dos dados experimentais da DEC pura convergem à mesma conformação após a minimização de energia, conformação esta que será denominada DN. No caso das três moléculas da DEC citrato (conformações moleculares obtidas a partir dos dados de DRX medidas a 150,0(2)K, 235,0(2)K e 293,0(2)K), convergem à mesma conformação, será denominada DC-II. A conformação molecular obtida a partir dos dados da DEC citrato a 100,0(2)K levou a uma conformação de mínimo de energia diferente que será denominada DC-I. A otimização da DEC maleato levou a uma conformação diferente de todas as outras, denominada DC-III. Como resultado, têm-se quatro conformações diferentes (Figura 4.1.2) obtidas por meio da otimização geométrica com seus respectivos valores de mínimos de energia.

Figura 4.1.2 - Conformações moleculares de DN, DC-I, II e III obtidas por otimização geométrica.

. A Tabela 4.1.2 mostra as posições de cada conformação molecular de acordo com a energia e o ângulo de torção φ_1 (O1-C5-N1-C3).

Tabela 4.1.2 - Valores de energia em função do ângulo de torção.

Conformação	Energia (Kcal/mol)	Ângulo de Torção φ (°)
DN	-397.226	-9.2
DC-I	-397.536	-18.7
DC-II	-397.538	11.4
DC-III	-397.568	14.4

Observando a Tabela 4.1.2, vê-se que a conformação DC-III apresenta melhor estabilização energética, ou seja, a conformação mais estável. Porém, percebe-se que a molécula DC-I possui o maior valor absoluto do ângulo de torção. No entanto, sua energia é muito similar à da conformação DC-II. A conformação da molécula de DN possui um valor de ângulo de torção intermediário comparado com

os demais e sua energia mínima é a maior entre todas as moléculas estudadas. Uma vez obtidas estas conformações, foi possível fazer a sobreposição entre elas (Figura 4.1.3). Para a realização de tal procedimento foi utilizado o programa MERCURY (42), tomando como referência o anel piperazina. É importante ressaltar que as todas as conformações são enantiomorfas, ou seja, não é possível fazer a sobreposição. Neste caso, foi feito um “espelho” entre as moléculas para permitir tal análise.

Figura 4.1.3 – “Sobreposição” entre as conformações DC-I (laranja), DC-II (e vermelho), DC-III (verde) e DN (azul). E os grupos etila definidos como (1) e (2) para todas as conformações.

Analisando a Figura 4.1.3, pode-se observar importantes características, entre dos quais o grupo etila (1) de todas elas estão voltados para cima. Comparando-se as conformações DC-I e DC-II, percebe-se que não existem diferenças, uma vez que

suas energias de estabilização apresentam valores muito próximos. Em outra análise, agora envolvendo as conformações DC-I e DC-III, nota-se um pequeno deslocamento entre as duas caudas etílicas e também na carbonila. O fato está relacionado ao átomo de nitrogênio metilado do anel piperazina de DC-III que está posicionado para cima. Este mesmo comportamento também está presente na análise das conformações DC-II e DC-III, no entanto, as caudas etílicas estão mais deslocadas, assim como a carbonila estão mais separadas. Quando compara-se a molécula de DN com as moléculas carregadas, nota-se que as duas caudas apresentam um deslocamento maior entre todas as conformações analisadas. Os átomos de nitrogênio metilados, quando comparados com DC-I e DC-II, apresentam a mesma posição, diferenciando apenas em relação a conformação DC-III. Com relação ao grupo carbonila, as maiores diferenças aparecem entre DN-DC-I e DN-DC-II, onde estão mais distantes. Com relação a DN e DC-III, o átomo de carbono do grupo metil ligado ao anel piperazina está voltado para cima em DC-III e para baixo em DC-II, respectivamente. Pode-se notar também que o grupo carbonila e as duas caudas etílicas, 1 e 2, estão deslocadas para trás com relação a conformação DN, comportamento este levemente similar quando comparado as conformações DC-II e DC-III, que tem a posição da metila diferente do maleato.

4.2 Análise Vibracional

A partir da conformação molecular experimental foi possível realizar uma simulação computacional, considerando as moléculas de DN e DCs no vácuo, com o objetivo de comparar os resultados experimentais com os teóricos. Utilizando o método DFT (5,15) com o funcional híbrido B3LYP (21) e o conjunto de funções de base 6-31++G, foram calculados os espectros vibracionais no IV e Raman. Todas as frequências foram escalonadas multiplicando-se pelo fator de 0,9611 para tal procedimento (78). No entanto, deve-se ressaltar que nas moléculas protonadas os átomos de hidrogênio não foram colocados em uma posição fixa no lugar dos íons maleato e citrato nas moléculas de DEC para realização dos cálculos de minimização e dos espectros vibracionais, pois a presença dos mesmos em posições fixas levaram a resultados inconsistentes, ou seja, a valores negativos de

freqüência. Outro detalhe importante é que os resultados obtidos para as conformações DC-I DC-II são exatamente os mesmos. Em todos os casos, a análise mais importante é para o grupo carbonila, exatamente onde ocorrem as interações intermoleculares (Figura 4.2.1). A Tabela B.1 encontra-se no apêndice B com os principais valores para o espectro de IV.

Figura 4.2.1 – Modos de vibração do espectro de IV para as moléculas de DEC.

Nos resultados experimentais obtidos para a DEC pura, as bandas observadas em 1301 cm^{-1} e 623 cm^{-1} compreendem as vibrações de estiramento da ligação C–C (79-81). Estes dados estão de acordo com os valores teóricos calculados: para a conformação DN são 1301 cm^{-1} e 622 cm^{-1} , para DC-I são 1295 cm^{-1} e 621 cm^{-1} , e para DC-III 1295 cm^{-1} e 576 cm^{-1} .

Os dados experimentais para as vibrações de deformação do grupo etila – CH_2 (79-81) apresentam bandas em 1465 cm^{-1} e 1296 cm^{-1} , de acordo com os dados experimentais. Os valores teóricos obtidos são, respectivamente, 1467 cm^{-1} e 1255 cm^{-1} para DN, 1464 cm^{-1} e 1274 cm^{-1} para DC-I e 1446 cm^{-1} e 1319 cm^{-1} para DC-III.

Vibrações assimétricas alifáticas do grupo metila $-\text{CH}_3$ (79-81) surgem em 1465 cm^{-1} e 1440 cm^{-1} . O observado nos cálculos tem como resultado 1467 cm^{-1} , 1464 cm^{-1} e 1446 cm^{-1} , respectivamente para as conformações DN, DC-I e DC-III.

Vibrações de deformação “rocking” dos grupos $-\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_2-$ (79-81), referentes ao esqueleto, aparecem em 773 cm^{-1} e 748 cm^{-1} , de acordo com os resultados experimentais. Nos cálculos, os valores registrados são 772 cm^{-1} e 749 cm^{-1} , 771 cm^{-1} e 742 cm^{-1} , 753 cm^{-1} e 746 cm^{-1} , respectivamente, para DN, DC-I e DC-III.

As vibrações do grupo etila (79-81) foram observadas experimentalmente em 1465 cm^{-1} . Já as bandas teóricas para as conformações DN, DC-I e DC-III são respectivamente, 1467 cm^{-1} , 1464 cm^{-1} e 1446 cm^{-1} .

O grupo $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-\text{C}-$ (79-81) apresenta uma banda em 1070 cm^{-1} conforme o resultado experimental. Os teóricos são 1071 cm^{-1} , 1064 cm^{-1} e 1064 cm^{-1} para cada uma das conformações estudadas.

O grupo C-N (79-81) apresenta vibrações de estiramento 1095 cm^{-1} . Os simulados para essa banda são observados em 1095 cm^{-1} , 1092 cm^{-1} e 1094 cm^{-1} , respectivamente para as conformações DN, DC-I e DC-III.

A carbonila, $\text{C}=\text{O}$ (79-81), apresenta banda referente à vibração de estiramento em 1776 cm^{-1} . Os modos de estiramento dos grupos carboxílicos nos três compostos, DN, DC-I e DC-III estudados são facilmente atribuídos, pois são muito intensos e aparecem em uma região característica do espectro de IR. Os valores atribuídos para essas bandas são de 1775 cm^{-1} , 1585 cm^{-1} e 1599 cm^{-1} , respectivamente, para as moléculas de DN, DC-I e DC-III.

4.3 Mapas de Potencial Eletrostático e Orbitais de Fronteira

Assim como os resultados de espectroscopia vibracional, os estudos de modelagem molecular contribuem também no entendimento das interações intermoleculares, através do estudo de mapas de potencial eletrostático (MPEs) (82,83). Eles permitem também a visualização da distribuição de carga, da forma das moléculas, além da caracterização das várias regiões em uma molécula ricas ou pobres em elétrons. Em geral, a finalidade de um MPE é a análise da distribuição de

carga de uma molécula. Muitas vezes, ele é utilizado para explicar conceitos, tais como polaridade, eletronegatividade, etc. Na Química Orgânica, os MPEs são a melhor alternativa para descrever como moléculas complexas interagem umas com as outras. Em geral, o estudo desta propriedade molecular se concentra em sítios ativos, que desempenham um papel importante no comportamento de outras moléculas carregadas nas proximidades (76,82).

Os MPEs ilustram também informações sobre a distribuição de carga presente em uma molécula (76,82). Para simplificar, considere o movimento de uma carga positiva ao longo de uma isosuperfície esférica de um determinado átomo. O núcleo carregado positivamente emite um campo elétrico constante radialmente. A região de maior potencial eletrostático indica a presença de uma carga positiva forte ou carga negativa fraca. Dada a consistência dos núcleos de carga positiva, o maior valor de energia potencial indica a ausência de cargas negativas, o que significa que há menos elétrons nesta região. O inverso também é verdadeiro. Assim sendo, um elevado potencial eletrostático indica uma relativa ausência de elétrons e um baixo potencial eletrostático indica uma abundância de elétrons. Esta propriedade também pode ser estendida ao estudo de moléculas (76,83).

Geralmente, mas nem sempre, a cor vermelha indica a menor energia potencial eletrostática, que caracteriza uma região com maior concentração de elétrons. Já a cor azul representa a maior energia eletrostática, indicando uma relativa ausência de elétrons. Outras cores como, por exemplo, o verde e o amarelo, representam um potencial eletrostático intermediário (76,81).

Para as moléculas de DN, DC-I, DC-II e DC-III, todos os cálculos realizados foram feitos antes e depois do procedimento de minimização de energia. Na construção dos MPEs moleculares utilizou-se o programa Molekel (75). A Figura 4.3.1 mostra os respectivos MPEs para as moléculas analisadas. Todos os cálculos foram realizados utilizando o método DFT (5,15), com o funcional híbrido B3LYP (21) e conjunto de base 6-31++G.

Figura 4.3.1 – Mapas de Potencial Eletrostático (MPE) das moléculas estudadas.

A Figura 4.3.1 mostra os MPEs para todas as conformações obtidas. Os mapas indicam que todas as moléculas apresentam regiões bem definidas. As

regiões em vermelho apresentam alta densidade eletrônica, enquanto que as regiões de baixa densidade são caracterizadas em azul. Estas regiões representam os pontos de interação por meio de interações eletrostáticas devido às ligações de hidrogênio.

A região de mais alta densidade eletrônica (9,76) localizada no grupo carbonila de todas as moléculas, deve-se a presença dos átomos de oxigênio, sugerindo que esses átomos são receptores de hidrogênios e que possam formar ligações de hidrogênio. É importante ressaltar que esta região é abundante em quantidade de elétrons. Esta alta densidade também está presente na molécula DC-III na região do anel piperazina. Em todas elas, as regiões de densidade intermediária (9,76), exceto a molécula de DN, encontram-se nos grupos etílicos, que apontam para uma possível interação desses grupos com as regiões de alta densidade eletrônica do sítio ativo da DEC. As regiões de baixa densidade eletrônica (9,76) aparecem principalmente na molécula de DN e nos anéis piperazina das moléculas carregadas DC-I e DC-II.

Outra maneira de se analisar as interações intermoleculares é através do mapa de contribuição dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, que podem indicar os principais sítios de doação e recepção de elétrons, respectivamente. De acordo com a teoria do orbital molecular (TOM) (9,27), os orbitais moleculares são formados a partir do modelo LCAO-MO (9,27), onde os orbitais de cada molécula são descritos como combinações lineares dos orbitais atômicos da molécula. Ou seja, o número de orbitais moleculares formados será sempre igual ao número de orbitais atômicos envolvidos na sua ligação.

Os orbitais de uma molécula influenciam-se fortemente uns aos outros e também com as moléculas mais próximas, de forma que os níveis de energia não são observados isoladamente, mas sim muito próximos entre si, denominados bandas de energia (9,27). Essas bandas dependem da estrutura molecular e da composição química da molécula em estudo. A banda constituída por níveis ocupados de menor energia é denominada banda de valência, enquanto a banda que contém os níveis mais altos de energia e menos ocupada é a banda de condução (9,27). A região que existe entre essas bandas é chamada de “gap”, que corresponde a uma região energeticamente proibida aos elétrons. Na banda de valência, o nível eletrônico ocupado de maior energia é chamado de HOMO, também denominado orbital ligante. Na banda de condução, o nível eletrônico

desocupado de menor energia é chamada de LUMO, conhecido como orbital anti-ligante. Suas energias podem descrever as propriedades eletrônicas de uma determinada molécula, como sua reatividade e a formação de complexos de transferência de carga. A formação dos estados de transições se deve a interação entre os orbitais de fronteira das espécies reagentes.

A energia de HOMO está relacionada ao potencial de ionização enquanto que a energia do LUMO é relacionada à afinidade eletrônica. A diferença de energia entre eles, o gap, é um importante indicador de estabilidade ou reatividade química (9,82-85). Esta diferença também pode ser usada para aproximar a energia de excitação eletrônica da molécula, ou seja, a menor energia. Essa diminuição de energia facilita a polarização da molécula. As densidades eletrônicas nos orbitais de fronteira são uma maneira de caracterização das possíveis interações entre doadores e receptores de elétrons. A região do LUMO em uma molécula mostra onde a população de elétrons é menor. O HOMO determina as regiões onde a mesma população é maior. Devido à sua natureza, é muito útil para explicar diversos fenômenos químicos. Todavia, é preciso entender que ela é adequada a alguns casos e a outros não.

As Figuras de 4.3.2 a 4.3.4 mostram os orbitais de fronteira para as moléculas de DN e as moléculas carregadas DC-I e DC-III. A Molécula carregada DC-II apresenta comportamento análogo a DC-I, portanto, não será comentada nesta parte do estudo. As regiões em verde representam as isosuperfícies negativas e as vermelhas as isosuperfícies positivas, que caracterizam os locais onde se concentram os orbitais, ou seja, os elétrons de menor (negativos) e maior energia (positivos), respectivamente (76,82-85).

Figura 4.3.2 -. Densidade eletrônica dos orbitais de Fronteira para a molécula de DN.

Na Figura 4.3.2, referente à molécula de DN, a região do anel piperazina é onde se concentram as isosuperfícies do HOMO, sendo a prevalecente o vermelho localizado no centro entre as superfícies. As partes em verde se localizam mais externamente indicando o local onde estão os elétrons de menor energia. Este resultado está de acordo com o MPE da mesma molécula, onde a região em azul indica baixa densidade eletrônica. No orbital LUMO é mais predominante a isosuperfície verde localizada mais externamente em uma das caudas etílicas e em um dos átomos de carbono do anel piperazina. As regiões em vermelho se concentram nos átomos de carbono das duas caudas etílicas e em todos os átomos do anel (76,82-85).

Figura 4.3.3 – Densidade eletrônica dos orbitais de fronteira da molécula de DC-I.

Para a molécula DC-I, Figura 4.3.3, as partes em vermelho do HOMO estão presentes nos átomos de uma das caudas etílicas, nos dois átomos do grupo carbonila e em todos os átomos do anel piperazina, exceto para o átomo de nitrogênio que forma a ligação do eixo de rotação C-N com a metila. Nos átomos da carbonila e mais externamente ao anel, estão concentradas as regiões em verde com destaque para o átomo de nitrogênio metilado que faz parte do anel. Com relação ao LUMO, as partes em vermelho aparecem nas duas caudas etílicas e ao lado do átomo de nitrogênio metilado do anel e, as em verde, externamente as duas caudas e nos átomos de carbono e nitrogênio metilado do anel piperazina. O resultado está de acordo com o MPE, em que as regiões de maior densidade

eletrônica se encontram na região da carbonila e as regiões de baixa densidade no anel piperazina.

Figura 4.3.4 – Densidade eletrônica dos orbitais de fronteira da molécula de DC-III.

Na molécula DC-III, Figura 4.3.4, as isosuperfícies verdes do HOMO estão localizadas apenas em quatro átomos: no carbono do grupo carbonila, em dois átomos de carbono do anel, no carbono do grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio. Porém, a isosuperfície vermelha aparece externamente ao anel, mais especificamente no nitrogênio metilado. Para o orbital LUMO, a região verde está posicionada externamente em uma das caudas etílicas, enquanto que as vermelhas estão presentes em todos os átomos das duas caudas. Em comparação ao MPE da mesma molécula, a região das duas caudas etílicas apresenta densidade de energia intermediária.

5 Considerações Finais

Em uma tentativa de melhorar as propriedades de estado sólido do fármaco antifilariose dietilcarbamazina, um novo sal, maleato de dietilcarbamazina (DEC maleato), foi obtido e suas propriedades de estado sólido foram caracterizadas.

O presente estudo dedicou-se à caracterização estrutural de um novo sal do fármaco antifilariose dietilcarbamazina, a DEC maleato, por meio da técnica de caracterização estrutural de difração de raios X por monocristal. Os dados possibilitaram a determinação estrutural molecular e cristalina. A partir daí, estudou-se as interações inter e intramoleculares, parâmetros geométricos, etc.

Os cristais da DEC maleato foram formados devido à protonação da molécula de DEC permitindo que ele interagisse com os íons (maleato)⁻ por uma ligação de hidrogênio do tipo N-H...O. Outras interações mais fracas, juntamente com essa contribuem para a formação de um empacotamento do tipo sanduíche, onde as moléculas de DEC formam colunas, que estão separadas por bicamadas de íons (maleato)⁻. Este empacotamento é diferente ao observado para a DEC citrato, onde os íons (citrato)⁻ formam cadeias em ziguezague, encapsulando as moléculas de DEC em suas cavidades. Esse novo arranjo não apresenta transições de fase em função da temperatura, como observado para a DEC citrato, sendo portanto, possível afirmar que essas transições de fase podem ser decorrentes do próprio empacotamento assumido pela DEC citrato, onde a contração das cadeias forçam as moléculas de DEC a se acomodarem nas cavidades. Desse modo, essa ausência de transição de fase, o menor ponto de fusão. Assim, o novo empacotamento cristalino encontrado na DEC maleato poderia transformar este novo composto em um candidato para uso em formulações de IFA. Porém, são necessários estudos de biodisponibilidade e atividade para confirmar esta afirmação.

Cálculos de simulação quântica, utilizando o método DFT, permitiram estudar a molécula em estado gasoso, determinando-se a conformação mais estável pela minimização de energia, onde foram comparados os dados experimentais com os teóricos referentes aos parâmetros geométricos com as moléculas de DEC para se entender melhor as suas conformações.

Os cálculos realizados foram muito importantes na confirmação e elucidação da análise vibracional.

Fica muito claro que o método DFT é capaz de descrever as demais frequências vibracionais de forma correta, além de fornecer boas geometrias quando comparadas com os resultados experimentais.

Foram estudados os mapas de potencial eletrostático e os orbitais de fronteira HOMO e LUMO com o objetivo de se entender como ocorrem os processos de interações intermoleculares.

Com relação à utilização da DFT para descrever os sistemas estudados, deve-se ressaltar que o estudo dos fármacos e novas formas são contínuos e ainda há o interesse de testar outros funcionais, procurando-se generalizar ao máximo o comportamento da DFT nesses tipos de moléculas.

REFERÊNCIAS

- 1 BRITO, A. M. **Estudo por modelagem molecular de novos inibidores de pghs-2**. 2003. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.
- 2 BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento de racional de fármacos em química medicinal. **Química nova**, v. 20, n.1, p. 1-11, 1997.
- 3 MORGON, N. H. Computação em química teórica. **Química nova**, v.24, n. 5, p. 676-682, 2001.
- 4 LEACHE, A. R. **Molecular modeling: principles and applications**. London: Printice Hall, 2001.
- 5 MORGON, N. H., COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.
- 6 SIMONS, J. An experimental chemist's guide to ab initio quantum chemistry. **Journal physics chemistry**, v. 95, n. 3, p. 1017-1029, 1991.
- 7 RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: modelagem molecular. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 3, n. 5, p. 43-49, 2005.
- 8 SZABO, A, OSTLUND, N. S. **Modern quantum chemistry**. Mineola, New York: Dover Publications, 1996.
- 9 ATKINS, P. W., FRIEDMAN, R. S. **Molecular quantum mechanics**. Oxford: University of Oxford, 1996.
- 10 LEVINE, I. N. **Quantum chemistry**. New Jersey: Prentice Hall, 2008.
- 11 DE FREITAS, A. C. **Aplicação de métodos de mecânica quântica no estudo do termocromismo de alcóxicos de vanádio (iv) em solução** 2008. 86 p. Dissertação (Mestrado) - Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, 2008.

- 12 HAIDUKE, R. L. A. **Investigação de energias de ionização e intensidades vibracionais (IV) utilizando o modelo de potencial simples** 2003. 106 p. Tese (Doutorado) - Instituto de Química, Universidade de Campinas, Campinas, 2003.
- 13 DE OLIVEIRA, E. L. **Propriedades ópticas de nanocristais de SiGe: efeitos de dopagem e desordem**. 2008. 124 p. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2008.
- 14 MARQUES, M. A. L.; BOTTI, S. O que é e para que serve os funcionais da densidade? **Gazeta de física**, v. 29, n. 4, 10-15, 2006.
- 15 MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 44-45, 1995.
- 16 ABREU, H. A. **Estudos de sistemas químicos aplicando-se a teoria do funcional de densidade**. 2004. 164 p. Tese (Doutorado) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- 17 KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical review A**, v. 140, n.4, p. A1133–A1138, 1965.
- 18 KONSTANTINOVA, Elena. **Novas Fases de Carbono: abordagem computacional**. 2005. 131 p. Tese (Doutorado) - Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas. Rio de Janeiro, 2005.
- 19 PARR, R.; YANG, W. **Density-functional theory of atoms and molecules**. New York: Oxford University Press, 1989
- 20 BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry.3 the role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v. 87, n. 7, p. 5648-5652, 1983.
- 21 LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p.785-789, 1988.
- 22 FANTIN, P. A. **Conjunto de bases gaussianas de qualidade tripla zeta de valência para funções de onda correlacionadas**. 2007. 108 p. Tese (Doutorado) - Departamento de Física, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2007.

- 23 ICHIKAWA, H., SAMESHIMA, K.; ERISAWA, Y. Basis set dependency of molecular electronic structure. **The Chemical Society of Japan**, v. 59, p. 2729-2733, 1986.
- 24 GODBOUT, N.; SALAHUB, D. R. Optimization of gaussian-type basis set for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 70, p. 560-572, 1992.
- 25 DENIS, P. A. Basis set requirements for sulfur compounds in density functional theory: a comparison between correlation-consistent, polarized-consistent, and pople-type basis set. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 1, p. 900-907, 2005.
- 26 GUADAGNINI, P. H.; BRUNS, R. E. Cargas atômicas em moléculas. **Química Nova**, v. 19, n. 2, p. 148-155, 1996.
- 27 MULLIKEN, R. S. "Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. **Journal of Chemical Physics**, v. 23, p. 1831-1833, 1955.
- 28 DAMME, S. V.; BULTINCK, P.; FIAS, S. Electrostatic potentials from self-consistent Hirshfeld atomic charges. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 30, n. 20, p. 1-8, 2009.
- 29 REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WINHOLD, F. Natural population analysis. **Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 2, p. 735-746, 1985.
- 30 BADER, R. **Atoms in molecules: a quantum theory**. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- 31 Bader, R. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Review**, v. 91, p. 893-928, 1991.
- 32 HOWARD, S. T. An atoms-in-molecules model of bond energy distributions in polyatomic molecules. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 5, p. 3113-3116, 2003.
- 33 DESIRAJU, G. R. Polymorphism: the same and not quite the same. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 1, p. 3-5, 2008.

- 34 SARMA, J.; DESIRAJU, G. R. Polymorphism and pseudopolymorphism in organic crystals - a cambridge structural database study. In: NATO-ADVANCED-STUDY-INSTITUTE ON CRYSTAL ENGINEERING - the design and application of functional solids, Digby. **Anais...** Canada. Springer, 1996. p. 325-356.
- 35 MCCRONE, W. C. Polymorphism. In: FOX, D.; LABES, M. M.; WEISSBERGER, A, (Eds). **Physics and chemistry of the organic solid state**, New York: Wiley-Interscience, 1965
- 36 BERNSTEIN, J. **Polymorphism in molecular crystals**. New York: Oxford University Press, 2002.
- 37 BRITTAIN, H. G. **Polymorphism in pharmaceutical solids**, New York: Marcel Dekker Inc, 1999.
- 38 ENRAF-NONIUS – **Diffractometer Kappa CCD**. The Netherlands: NoniusBV; Delft, 1999.
- 39 COLLECT. **Data Collection Software**. Nonius Delft: The Netherlands, 1998.
- 40 OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. Processing of x-ray diffraction data collected in oscillation mode. In: CARTER JR., C. W.; SWEET, R. M. (Eds). **Macromolecular Crystallography** New York: Academic Press, 1997. p. 307-326. (Methods in Enzymology, v.276 – part A).
- 41 SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. **Journal of Applied Crystallography**, v. 36, n. 1, p. 7-13, 2003.
- 42 BRUNO, I.J. et al. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures, **Acta Crystallographica B**, v.58, p. 389–397, 2002.
- 43 FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows – a version of ORTEP-III with graphical user interface (GUI). **Journal of Applied Crystallography**, v. 30, p.565, 1997.
- 44 FARRUGIA, L. J. WingGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. **Journal Applied Crystallography**, v. 32, p. 837-838-, 1999.

- 45 BRUNO, I. J. et al. Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 44, n. 6, p. 2133-2144, 2004.
- 46 SKOOG, A. D.; LEARY, J. J. **Principles of instrumental analysis**. 4th ed. New York: Saunders College Publishing, 1991.
- 47 SALA, O.; SANTOS, P. S.; HASE, Y. **Espectroscopia raman princípios e aplicações**. São José dos Campos: Oficinas Gráficas da Fundação Vale Paraibana de Ensino, 1984.
- 48 FROST, R. L.; WILLS, R. A.; WEIER, M. L.; MILLS, S. Molecular structure of segnitite: a raman spectroscopic study. **Journal of Molecular Structure**, v. 752, p. 178-185, 2005.
- 49 WOLFF, S. K.; GRIMWOOD, D.; MCKINNON, J.; JAYATILAKA, D.; SPACKMAN, M. **Crystal explorer**: version 1.5. Australia: University of Western Australia, 2005.
- 50 World Health Organization. Global programme to eliminate lymphatic filariasis: annual report on lymphatic filariasis 2006. **Weekly Epidemiological Record**, v. 82, n. 42, p. 361–380, 2007.
- 51 OTTESEN, E. A. et al. The global programme to eliminate lymphatic filariasis: health impact after 8 years. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 10, p. 12, 2008.
- 52 DREYER, G.; NORÕES, J. Dietilcarbamazina no tratamento da filariose bancroftiana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, p. 229-240, 1997
- 53 World Health Organization. Building partnerships for lymphatic filariasis-strategic plan. WHO, Geneva, 1999. **Tropical Medicine International Health**, v. 5, p. 591, 2000.
- 54 TRIPATHI, R. P. et al. Recent developments in search of antifilarial agents. **Current Medicinal Chemistry**, v.5, n. 13, p. 3319-3334, 2006.

- 55 SARAIVA, K. L. A. et al. Morphological changes in the testis induced by diethylcarbamazine. **Reproductive Toxicology**, v. 229, n. 4, p. 754-759, 2006.
- 56 ALVES, L. C. et al. Ultrastructural analysis of microfilariae of *Wuchereria bancrofti* obtained from persistent carriers after repeated courses of diethylcarbamazine. **Micron**, v. 40, n. 5-6, p. 659-664, 2009.
- 57 WHITWORTH, J. A. G.; HEWITT, K. Filariasis. **Medicine**, v. 3, n. 8, p. 61-64, 2005.
- 58 MCGARRY, H. F.; PLANT, L. D.; TAYLOR, M. J. Diethylcarbamazine activity against *Brugia malayi* microfilariae is dependent on inducible nitric-oxide synthase and the cyclooxygenase pathway. **Filaria Journal**, v. 4, p. 1-9, 2005
- 59 STAHL, P. H.; WERMUTH, C. G. Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use. **Helvetica Chimica Acta**, v. 24, n. 3, p 388, 2008.
- 60 NEAU, S. H. Pharmaceutical Salts. In Liu, R. (Ed.) **Water-insoluble drug formation**. 2nd ed. New York: CRC Press, 2008. p. 417-435.
- 61 CHEN, J; SARMA, B; EVANS, J. M. B.; MYERSON, A. S. Pharmaceutical Crystallization. **Crystal. Growth Design**, v. 11, n. 4, p. 887-895, 2011
- 62 STAHL, P. H.; SUTTER, B. Salt selection. In: HILFIKER, R. (Ed.) **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2006. p. 309-310.
- 63 PAULEKUHN, G. S; DRESSMAN, J. B.; SAAL, C. Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the orange book database. **Journal Medicine Chemistry**, v. 50, n. 26, p. 6665-6672. 2007
- 64 DA SILVA, C. C. P. **Caracterização de estado sólido de insumos farmacêuticos ativos**: clorpropamida, nevirapina e dietilcarbamazina 2010. 185p. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.
- 65 SILVA, C. C. P. et al. Triple structural transition below room temperature in the antifilarial drug diethylcarbamazine citrate. **Crystal Growth and Design**, v. 10, n. 7, p. 3094-3101, 2010.

- 66 HONORATO, S. B. et al. Solid state characterization of diethylcarbamazine by single crystal x-ray diffraction, thermal analysis, and vibrational spectroscopy. **Crystal Growth & Design**, 2011. In Press.
- 67 SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica A** , v. 5, n. 64, p. 112-122, 2008.
- 68 SHELDRICK, G. M.; SCHNEIDER, T. R. SHELXL: high-resolution refinement **Macromolecular Crystallography B**, v. 277 p. 319-343, 1997.
- 69 SHELDRICK, G. M. A short history of shelx. **Acta Crystallographica A**. v. 64, p. 112-122, 2008.
- 70 ALLEN, F. H. The Cambridge structural database: a quarter of a million crystal structures and rising. **Acta Crystallographica B** – structural science, v. 58, p. 380-388, 2002.
- 71 MCKINNON, J. J. et al. Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. **Acta Crystallographica B**, v. 60, p. 627-668, 2004.
- 72 JALBOUT, A. F.; NAZARI, F.; TURKER, L. Gaussian-based computations in molecular science. **Journal of Molecular Structure**, v. 671, p. 1-21, 2004.
- 73 FRISCH, M. J. et al. **GAUSSIAN 03**. Pittsburg: Gaussian, Inc., 2003
- 74 DENNINGTON, R.; KEITH, T. MILLAM, J. **Gaussview**: version 4. Shawnee Mission KS: Semichem Inc., 2008.
- 75 **MOLEKEL** 5.4. Switzerland: Swiss national Supercomputing Centre, Manno.
- 76 PETRUCCI, R. H.; HARWOOD, W. S.; HERRING, F. G.; MADURA, J. D. **General chemistry**: principles & modern applications. 9th ed. New Jersey: Pearson Education, Inc., 2007.

- 77 SIDIR, I.; SIDIR, Y. G.; KUMALAR, M.; TAŞAL, E. Ab initio Hartree–Fock and density functional theory investigations on the conformational stability, molecular structure and vibrational spectra of 7-acetoxy-6-(2,3-dibromopropyl)-4,8-dimethylcoumarin molecule. **Journal of Molecular Structure**, v. 964, n. 1-3, p. 134-151, 2010.

- 78 IRIKURA, K. K.; JOHNSON R. D.; KACKER, R. N. Uncertainties in scaling factors for ab initio vibrational frequencies. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, p. 8430-8437, 2005.

- 79 SIDDIQUI, S. A.; DWIVEDI, A.; SINGH, P. K.; HASAN, T.; JAIN, S.; PRASAD, O.; MISRA, N. Molecular structure, vibrational spectra and potencial energy distribution of protopine using ab initio and density functional theory. **Journal of Molecular Structure**, v 50, n.3, p. 411-420, 2009.

- 80 SUNDARAGANESAN, N.; ELANGO, G.; MEGANATHAN, C.; KARTHIKEYAN, B.; KURT, M. Molecular structure , vibrational spectra anda homo, lumo analysis of 4-piperidone by density functional theory and ab initio hartree-fock calculations. **Molecular Simulation**, v. 35, n.9, p. 705-713, 2009.

- 81 PADMAJA, L.; RAVIKUMAR, C.; JAMES, C.; JAYAKUMAR, V .S.; JOE, I. H. Analysis of vibrational spectra of l-alanyglycine based on density functional theory calculations. **Spectrochimica Acta A**, v. 71, p. 252-262, 2008.

- 82 LATION, D. A. R. S.; FARTARIA, R. P. S.; FREITAS, F. F. M.; SOUSA, J. A.; FERNANDES, F. M. S. S .F. Mapping potencial energy surfaces by neural networks: the ethanol/au (111) interface. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 624, p. 109-120, 2008.

- 83 EYRE, R. J.; GOSS, MACLEOD, R. M.; BRIDDON, P. R. Stability of singly hydrated silanone on silicon quantum dot surfaces: density functional simulations. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, p. 4495-4502, 2008.

- 84 MUKHERJEE, V.; SINGH, N. P.; YADAV, R. A. Optimized geometry and vibrational spectra and nbo analysis of solid state 2,4,6-tri-fluorobenzoic acid hydrogen bonded dimer. **Journal of Molecular Structure**, v. 988, p. 24-34, 2011.

- 85 GOPAKUMAR, T. G.; MEISS, J.; POULADSAZ, D.; HIETSCHOLD, M. Homo-lumo gap shrinking reveals tip-induced polarization of molecules in ultrathin layers: tip-sample distance-dependent scanning tunneling spectroscopy on d (ni, pd, and pt) phthalocyanines. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 112, n. 7, p. 2529-2537, 2009.

APÊNDICES

Apêndice A Parâmetros Geométricos

Neste anexo descrevem-se os parâmetros geométricos como os valores experimentais e calculados dos comprimentos dos ângulos de ligação e ângulos de torção das moléculas de DEC pura, citrato e maleato, respectivamente, DN, DC-I e DC-III.

Tabela_A.1 - Comprimentos de ligação teórico e experimental das moléculas de DL, DC e DC-III.

Comprimentos de Ligação	DRX DEC Livre	DFT B3LYP	DRX DEC Citrato	DFT B3LYP	DRX DEC Maleato	DFT B3LYP
O1 – C5	1.228 (1)	1.263	1.240 (3)	1.268	1.2364 (3)	1.2711
N1 – C2	1.470 (2)	1.478	1.467 (3)	1.487	1.4645 (4)	1.4861
N1 – C5	1.366 (2)	1.389	1.358 (3)	1.392	1.4709 (4)	1.4778
N1 – C3	1.463 (2)	1.481	1.465 (3)	1.479	1.4122 (3)	1.3677
N2 – C6	1.477 (2)	1.478	1.464 (3)	1.471	1.4962 (4)	1.4819
N2 – C5	1.407 (2)	1.398	1.387 (3)	1.387	1.4928 (4)	1.4790
N2 – C10	1.467 (2)	1.476	1.463 (3)	1.470	1.4877 (4)	1.4860
N3 – C7	1.457 (2)	1.471	1.488 (3)	1.519	1.3538 (3)	1.4160
N3 – C8	1.457 (2)	1.466	1.488 (3)	1.517	1.4691 (4)	1.4770
N3 – C9	1.457 (2)	1.475	1.497 (3)	1.519	1.4683 (4)	1.4792
C6 – C7	1.512 (2)	1.530	1.509 (3)	1.534	1.5078 (4)	1.5425
C2 – C1	1.516 (2)	1.537	1.520 (4)	1.539	1.5157 (4)	1.5425
C3 – C4	1.515 (2)	1.538	1.525 (3)	1.538	1.5241 (5)	1.5356
C9 – C10	1.515 (2)	1.530	1.501 (3)	1.528	1.5147 (5)	1.5332

Tabela A.2 - Ângulos de ligação teórico e experimental das moléculas de DL, DC-I e DC-III.

Ângulos de Ligação	DRX DEC Livre	DFT B3LYP	DRX DEC Citrato	DFT B3LYP	DRX DEC Maleato	DFT B3LYP
C2 – N1 – C5	123.3 (1)	123.5	126.2 (2)	122.0	109.3(2)	120.7
C2 – N1 – C3	116.3 (1)	116.6	115.1 (2)	117.3	113.6(2)	115.5
C5 – N1 – C3	116.5 (1)	116.3	116.3 (2)	116.7	117.4(2)	119.6
C6 – N2 – C5	115.5 (1)	122.9	124.3 (2)	124.8	110.1(2)	111.0
C6 – N2 – C10	110.9 (1)	112.1	111.7 (2)	113.7	111.7(2)	113.4
C5 – N2 – C10	113.8 (1)	116.7	116.8 (2)	119.3	111.8(2)	114.3
C8 – N3 – C7	110.5 (1)	113.4	111.0 (2)	111.5	125.3(2)	120.7
C8 – N3 – C9	111.2 (1)	113.4	111.6 (2)	111.9	116.4(2)	114.3
C7 – N3 – C9	109.1 (1)	112.0	110.0 (2)	112.9	116.5(2)	115.3
N2 – C6 – C7	110.5 (1)	110.0	111.6 (2)	112.1	109.9(2)	108.8
N1 – C2 – C1	113.1 (1)	114.2	113.6 (2)	114.4	110.4(2)	113.1
O1 – C5 – N1	122.5 (1)	121.1	120.9 (2)	121.8	109.6(2)	114.0
O1 – C5 – N2	121.7 (1)	120.8	120.5 (2)	121.2	109.4(2)	108.1
N1 – C5 – N2	115.9 (1)	118.1	118.5 (2)	117.0	120.4(2)	118.0
N1 – C3 – C4	113.9 (1)	114.1	112.8 (2)	115.4	122.1(2)	119.7
N3 – C7 – C6	110.2 (1)	110.3	111.4 (2)	112.9	117.5(2)	118.0
N3 – C9 – C10	110.6 (1)	111.0	109.7 (2)	110.9	113.0(2)	113.7
N2 – C10 – C9	109.5 (1)	109.5	112.8 (2)	112.4	112.9(2)	112.6

Tabela A.3 - ângulos de torção das moléculas de DL, DC e DM.

Ângulos de Torsão	DRX DEC Livre	DFT B3LYP	DRX DEC Citrato	DFT B3LYP	DRX DEC Maleato	DFT B3LYP
C5 – N1 – C2 – C1	136.0 (1)	129.6	-121.3 (2)	-55.9	-124.8 (3)	-138.7
C3 – N1 – C2 – C1	-67.3 (1)	-72.6	76.9 (2)	100.8	70.7 (3)	75.3
C2 – N1 – C5 – O1	151.9 (1)	148.7	-155.7 (2)	138.1	-160.6 (3)	-131.8
C2 – N1 – C5 – N2	-28.0 (1)	-30.5	20.6 (3)	-42.8	17.5 (4)	47.9
C3 – N1 – C5 – O1	-4.8 (1)	-9.2	5.8 (3)	-18.7	4.0 (4)	14.4
C3 – N1 – C5 – N2	175.4 (1)	171.6	-177.8 (2)	160.3	-178.0 (2)	-165.9
C2 – N1 – C3 – C4	-71.3 (1)	-75.6	81.4 (2)	-69.3	-117.4 (3)	-137.5
C5 – N1 – C3 – C4	87.0 (1)	83.8	-82.2 (2)	89.0	76.7 (3)	74.5
C5 – N2 – C6 – C7	172.7 (1)	155.0	97.3 (2)	-110.0	-166.4 (2)	-135.4
C10 – N2 – C6 – C7	-56.0 (1)	-57.7	57.1 (2)	52.9	62.4 (3)	60.8
C6 – N2 – C5 – O1	119.2 (1)	134.0	-139.5 (2)	144.1	-122.9 (3)	-154.8
C6 – N2 – C5 – N1	-60.9 (1)	-46.8	44.2 (3)	-35.0	59.1 (3)	25.5
C10 – N2 – C5 – O1	-10.7 (1)	-11.8	8.5 (3)	-18.0	6.4 (3)	7.8
C10 – N2 – C5 – N1	169.2 (1)	167.4	-167.9 (2)	163.0	-171.7 (2)	-171.9
C6 – N2 – C10 – C9	56.2 (1)	57.3	-56.1 (2)	-55.8	-61.5(3)	-60.2
C5 – N2 – C10 – C9	-171.6 (1)	-153.3	-97.6 (2)	108.2	165.3(2)	134.6
C8 – N3 – C7 – C6	177.5 (1)	173.9	179.9 (2)	175.6	-178.6 (2)	-79.6
C9 – N3 – C7 – C6	-59.9 (1)	-56.1	-56.1 (2)	48.6	56.7 (3)	50.7
C8 – N3 – C9 – C10	-176.9 (1)	-173.7	-179.2 (2)	-177.1	179.1 (1)	78.7
C7 – N3 – C9 – C10	61.0 (1)	56.4	57.1 (2)	-50.2	-56.0 (2)	-51.1
N2 – C6 – C7 – N3	57.8 (1)	55.9	-56.9 (2)	-49.0	-60.0 (2)	-55.5
N3 – C9 – C10 – N2	-59.1 (1)	-55.6	53.7 (2)	53.4	58.4 (3)	55.6

Apêndice B Espectros Vibracionais

A tabela a seguir apresenta os principais modos de vibração experimentais e teóricos para os espectros de IV das moléculas de DEC pura, citrato e maleato e para as conformações DN, DC-I e DC-III.

Tabela B.1 - Principais modos de vibração dos espectros de IR.

Experimental	DN	Valor Escalonado	DC-I	Valor Escalonado	DC-III	Valor Escalonado	Atribuição
1776 – 1550	1775	1705	1585	1523	1599	1537	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1466 – 1436	1467	1409	1464	1407	1446	1390	$(-\text{CH}_2 - \text{CH}_3)$
1481 – 1431	-----	-----	-----	-----	-----	-----	
1471 – 1400	-----	-----	-----	-----	-----	-----	$\nu(-\text{CH}_3)$
1465 – 1440	1467	1409	1464	1407	1446	1390	
1301 – 623	1301 - 622	1250 – 597	1295 – 621	1244 – 587	1295 – 576	1245 – 554	$\nu(\text{C} - \text{C})$
1305 – 1296	1306	1255	1326	1274	1319	1268	$\delta(\text{CH}_2)$
1095	1095	1052	1092	1050	1094	1051	$\nu(\text{C} - \text{N})$
1070	1071	1029	1064	1023	1064	1023	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N} - \text{C}$
773	772	741	771	741	753	724	$\delta(-\text{CH}_2^-)$
748	749	719	742	713	746	717	$\delta(-\text{CH}_2^-)$ <i>equatorial</i> <i>(rocking)</i>
-----	407 - 223	391 - 214	382 – 198	367 – 190	391 – 213	376 – 205	$\delta(\text{C} - \text{C})$

Ao comparar as demais bandas vibracionais entre 600 e 1500 cm^{-1} , pode-se notar que os espectros vibracionais da DEC pura e da DEC maleato possuem um grande número de características semelhantes. Por exemplo, as bandas abaixo de 1000 cm^{-1} apresentam aproximadamente o mesmo número de onda nesses compostos. Isso não é o caso dos espectros Raman e IV para a DEC citrato. Em publicação anterior (62,63), foi demonstrado que a molécula de DEC, no composto puro e no de sal e citrato, apresenta conformações diferentes e irregulares na orientação da cauda alquílica. Esse fato poderia explicar as diferenças entre a DEC pura e a DEC citrato, mas também sugere que as conformações semelhantes devem ser observadas entre a DEC pura e a DEC maleato.

Apêndice C Protocolo de Extração

A extração da DEC pura a partir da DEC citrato seguiu o seguinte procedimento:

- 1- Pesou-se 4,13 g de DEC citrato e adicionou-se 100 mL de água destilada em um béquer de 500 mL, onde o pH medido foi de 4,0 para esta solução.
- 2- Adicionou-se lentamente à solução hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 M sob agitação magnética até a neutralização da solução.
- 3- Extraíu-se a DEC pura da solução aquosa com diclorometano (3 x 25 mL).
- 4- Secou-se o material obtido com sulfato de magnésio anidro ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), concentrando-o em um rotaevaporador à vácuo. Desse processo resultou um óleo amarelo claro, o qual foi mantido em um freezer por 24 horas germinando com os cristais de DEC pura, formando um sólido branco com ponto de fusão entre 47 – 48°C com 83% de rendimento (1,76 g).