



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)  
INSTITUTO DE QUÍMICA (IQ)  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA (PPGQ)

ALLANE CATHARINA CARVALHAES RODRIGUES

**Análise Computacional da Solvatação do Diclofenaco e  
Interações da Melatonina com radical hidroxila:  
Abordagens via Dinâmica Molecular e Teoria do Funcional  
da Densidade**

GOIÂNIA

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE QUÍMICA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

**Exemplos:** Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

Allane Catharina Carvalhaes Rodrigues

#### 3. Título do trabalho

Análise Computacional da Solvatação do Diclofenaco e Interações da Melatonina com radical hidroxila:  
Abordagens via Dinâmica Molecular e Teoria do Funcional da Densidade

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
  - b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
- O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Heibbe Crsthian Benedito De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 16/12/2024, às 13:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Allane Catharina Carvalhaes Rodrigues, Discente**, em 17/12/2024, às 09:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4936921** e o código CRC **49AB8CE1**.

---

ALLANE CATHARINA CARVALHAES RODRIGUES

**Análise Computacional da Solvatação do Diclofenaco e Interações da Melatonina com radical hidroxila:**  
Abordagens via Dinâmica Molecular e Teoria do Funcional da Densidade

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química, da Universidade Federal de Goiás (UFG), como requisito para obtenção do título de Doutora em Química.

Área de concentração: Química

Linha de pesquisa: Físico-Química

Orientador: Prof. Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira

GOIÂNIA

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Rodrigues, Allane Catharina Carvalhaes  
Análise Computacional da Solvatação do Diclofenaco e Interações da Melatonina com radical hidroxila: [manuscrito] : Abordagens via Dinâmica Molecular e Teoria do Funcional da Densidade / Allane Catharina Carvalhaes Rodrigues. - 2024.  
vii, 104 f.

Orientador: Prof. Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira.  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2024.  
Bibliografia. Anexos.  
Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Dinâmica Molecular. 2. Radicais Livres. 3. Melatonina. 4. Diclofenaco. 5. Solvatação. I. Oliveira, Heibbe Cristhian Benedito de , orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**ATA DE DEFESA DE TESE**

Ata Nº **190** da sessão de Defesa de Tese de **Allane Catharina Carvalhaes Rodrigues** que confere o título de Doutora em **Química**, na área de concentração em **Química**.

Aos **quatorze dias do mês de novembro de dois mil e vinte e quatro**, a partir das **14h:00m**, por **Videoconferência**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada *"Análise Computacional da Solvatação do Diclofenaco e Interações da Melatonina com radical hidroxila: Abordagens via Dinâmica Molecular e Teoria do Funcional da Densidade"*. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Heibbe Crsthian Benedito de Oliveira (IQ – UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Caridad Noda Perez (IQ – UFG)**, Professor Doutor **Igo Torres Lima (IF-UFMA)**, Professor Doutor **Leonardo Luiz Borges (CET - UEG)**, **Prof. Dr. Ricardo Gargano (IF - UNB)**. Durante a arguição, os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do **trabalho**. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese, tendo sido a candidata aprovada pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Heibbe Crsthian Benedito de Oliveira, Presidente da Banca Examinadora**, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **quatorze dias do mês de novembro de dois mil e vinte e quatro**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Heibbe Crsthian Benedito De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 18/11/2024, às 17:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Luiz Borges, Usuário Externo**, em 19/11/2024, às 08:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Gargano, Usuário Externo**, em 19/11/2024, às 12:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Caridad Noda Perez, Professor do Magistério Superior**, em 19/11/2024, às 13:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Igo Tôres Lima, Usuário Externo**, em 19/11/2024, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4932165** e o código CRC **0E4B8D90**.

---

**Referência:** Processo nº 23070.053530/2024-16

SEI nº 4932165

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por me guiar ao longo desta jornada e me conceder força, sabedoria e perseverança para enfrentar cada desafio.

À minha família, meu eterno agradecimento, por serem a base de tudo que sou, pelo amor incondicional, apoio e por acreditarem em mim em todas as etapas da minha vida. Vocês foram meu porto seguro, compreendendo as ausências e oferecendo amor e apoio nos momentos em que mais precisava. Este trabalho também é de vocês.

Agradeço profundamente aos meus orientadores, Prof. Dr. Heibbe Cristhian e Prof. Dr. Ademir João Camargo, pela confiança depositada em mim e pelo inestimável apoio durante todo o desenvolvimento desta pesquisa. Mais do que mentores acadêmicos, verdadeiros amigos. Suas orientações precisas, paciência e constante incentivo foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho, mas a amizade que construímos ao longo do caminho foi igualmente valiosa. Agradeço por estarem sempre disponíveis, não apenas para discussões sobre a pesquisa, mas também para momentos de reflexão e encorajamento, tornando este caminho menos árduo e mais enriquecedor.

Aos professores Dr. Hamilton Napolitano e o Dr. Luciano Ribeiro, sou grata pelas orientações ao longo dos anos, pelos conselhos valiosos, pela confiança em mim depositada, e, acima de tudo, pela amizade. Agradeço aos meus colegas e colaboradores Lóide Oliveira Sallum e Antônio Sérgio Nakao pela troca de conhecimentos e pelas colaborações valiosas.

Aos meus colegas de laboratório, Ana Gabriela, Pedro, Carol, Matheus, Rafael e Sokadjo, agradeço por todo o apoio, colaboração e amizade ao longo desses anos. Compartilhamos não apenas o espaço de trabalho, mas também desafios, conquistas e muitos momentos de aprendizado. Cada conversa, troca de ideias e ajuda mútua fez com que essa jornada fosse mais rica e menos solitária. Ao meu amigo Flávio Olímpio, por ser uma presença constante em minha vida ao longo de anos, sua amizade e apoio foram fundamentais durante essa jornada.

A minha grande amiga Lilian Tatiane, meu mais sincero e profundo agradecimento. Sua amizade foi uma fonte inestimável de força e apoio durante toda esta jornada. Você esteve ao meu lado, oferecendo não apenas palavras de incentivo, mas também sua compreensão, paciência e um ombro amigo.

*In memoriam* a Priscila Gomes dos Santos. É difícil encontrar palavras para expressar tudo o que sinto desde que você partiu. A saudade é imensa, mas, ao mesmo tempo, sinto-me abençoada por ter tido a oportunidade de te conhecer e viver tantos momentos inesquecíveis ao seu lado. Você foi mais do que uma amiga, uma irmã de coração. Sempre estive ao meu lado, nos bons e nos maus momentos, compartilhando risos, abraços e conselhos que nunca esquecerei. Seu carinho, sua generosidade e sua forma única de enxergar o mundo me ensinaram tanto. Embora agora você não esteja mais aqui fisicamente, sinto sua presença em cada lembrança, em cada gesto de amor que você deixou. Levo comigo todos os momentos especiais que vivemos. Obrigada por me mostrar o verdadeiro significado da amizade.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo incentivo e investimento financeiro para que este trabalho fosse realizado. Ao Centro de Computação de Alto Desempenho da Universidade Estadual de Goiás e o Laboratório Multiusuário de Computação de Alto Desempenho (LaMCAD) da Universidade Federal de Goiás. A todos que de alguma de forma contribuíram durante minha jornada.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	i
LISTA DE TABELAS .....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	v
RESUMO.....	vi
ABSTRACT .....	vii
CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	1
1.1 – Introdução .....	1
1.2 – Solvatação .....	3
1.3 - Diclofenaco .....	4
1.4 - Radicais Livres.....	6
1.5 - Sistemas antioxidantes .....	7
1.6 - Melatonina .....	8
CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
2.1 – Mecânica quântica .....	11
2.2 – Teoria do funcional da densidade .....	13
2.3 - Dinâmica molecular .....	18
2.4 – Dinâmica molecular de Born-Oppenheimer .....	20
2.5 - Dinâmica molecular de Car-Parrinello .....	22
2.6 – Integrais das equações de movimento.....	24
CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA.....	27
3.1 – Cálculos estáticos .....	27
3.1.1 – Índice de Fukui e mapa do potencial eletrostático .....	27
3.1.2 – Teoria quântica de átomo em moléculas .....	27
3.1.3 – Análises termodinâmica e cinética.....	28
3.2 - Simulações de dinâmica molecular.....	28

3.2.1 - Dinâmica molecular de Born-Oppenheimer.....	28
3.2.2 – Dinâmica molecular de Car-Parrinello .....	29
CAPÍTULO 4- RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	31
4.1 – Mapa do potencial eletrostático e índices de Fukui.....	31
4.2 – Mecanismos de reação entre a melatonina e o radical •OH .....	38
4.2.1 – Canal de reação 1.....	38
4.2.2 - Canal de reação 2 .....	47
4.2.3 - Canal de reação 3 .....	52
4.2.4 - Canal de reação 4 .....	54
4.3 - Coordenada intrínseca de reação/ termodinâmica .....	58
4.4 - Cinética.....	61
4.5 – Solvatação aquosa do diclofenaco.....	64
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO.....	79
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	81
ANEXOS .....	91

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fórmula estrutural do diclofenaco..... 5
- Figura 2.** Fórmula estrutural da melatonina e os metabólitos 3-hidroximelatonina cíclica (3OHM), N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) e N1-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK)..... 10
- Figura 3.** Mapa do potencial eletrostático da molécula de melatonina nos níveis teóricos:  
a)B3LYP/6-311++G(d,p), b)M062X/6-311++G(d,p),  
c)PBE/6-311++G(d,p), e d)WB97XD/6-311++G(d,p). ..... 33
- Figura 4.** Numeração atômica da molécula de melatonina..... 35
- Figura 5.** Índices de Fukui via cargas de Hirshfeld para ataques radiculares ( $f_0$ ), nucleofílicos ( $f_+$ ) e eletrofílicos ( $f_-$ ) da melatonina nos níveis teóricos:  
a) B3LYP/6-311++G(d,p), b) M062X/6-311++G(d,p), c)PBE/6-311++G(d,p), e  
d) WB97XD/6-311++G(d,p)..... 36
- Figura 6.** Índice de Fukui para ataque radicalar ( $f_0$ ) através dos orbitais moleculares de fronteira para a molécula de melatonina. .... 37
- Figura 7.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar ao átomo H22 da molécula de melatonina. .... 39
- Figura 8.** Evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e os átomos da molécula de melatonina durante a simulação de ataque radicalar ao átomo H22. .... 40
- Figura 9.** *Snapshot* do ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina no plano para a trajetória 5. Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura. .... 43
- Figura 10.** Evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e os átomos da molécula de melatonina durante a simulação de ataque radicalar ao átomo H22 acima do plano..... 44
- Figura 11.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina acima do plano..... 45
- Figura 12.** Formação de um aduto radical e uma molécula de água (abstração do H22). Diferença de densidade do elétron alpha e beta. .... 46

- Figura 13.** *Snapshot* do ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina acima do plano para a trajetória 14. Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura. .... 47
- Figura 14.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar ao átomo H21 da molécula de melatonina. .... 48
- Figura 15.** Evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e os átomos da molécula de melatonina durante a simulação de ataque radicalar ao átomo H21. .... 49
- Figura 16.** Formação de um adulto radical e uma molécula de água (abstração do H21). Diferença de densidade do elétron alpha e beta. .... 50
- Figura 17.** *Snapshot* do ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H21 da molécula de melatonina a para a trajetória 23. Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura. .... 51
- Figura 18.** Resumo da trajetória do sistema para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao anel de cinco membros na molécula de melatonina. .... 52
- Figura 19.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar ao anel do grupo indol na molécula de melatonina. .... 53
- Figura 20.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar ao átomo H27 da molécula de melatonina. .... 55
- Figura 21.** Evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e os átomos da molécula de melatonina durante a simulação do ataque radicalar ao átomo H27. .... 56
- Figura 22.** Formação de um adulto radical e uma molécula de água (abstração do H27). Diferença de densidade do elétron alpha e beta. .... 57
- Figura 23.** *Snapshot* do ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H27 da molécula de melatonina para a trajetória 35. Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura. .... 58
- Figura 24.** Coordenada intrínseca de reação para os canais de abstração de hidrogênio na melatonina pelo radical  $\bullet\text{OH}$ . .... 59
- Figura 25.** Energia livre de Gibbs para a abstração do H21, H22 e H27 pelo radical  $\bullet\text{OH}$ . .... 60

- Figura 26.** Perfil de energia relativa correspondente à abstração inicial do átomo de hidrogênio da molécula de melatonina pelo radical  $\bullet\text{OH}$ ..... 62
- Figura 27.** Estrutura molecular do diclofenaco em sistema solvatado com a respectiva numeração atômica..... 64
- Figura 28.** RDF dos átomos de hidrogênio e oxigênio das moléculas de água (Hw e Ow), e integral da RDF na primeira camada de solvatação centrada nos átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1 da molécula de diclofenaco..... 65
- Figura 29.** Número de coordenação dos átomos de hidrogênio e oxigênio das moléculas de água (Hw e Ow) com os átomos da molécula de diclofenaco na primeira camada de solvatação centrada nos átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1. .... 70
- Figura 30.** *Snapshot* das interações intramoleculares de hidrogênio do H1<sub>N</sub> com átomos de O1 e Cl1 da molécula de diclofenaco, e interação intermolecular dos átomos H1<sub>O</sub> e O1 com os átomos de uma molécula de água. .... 71
- Figura 31.** *Snapshot* da interação intermolecular do O2 da molécula de diclofenaco com os átomos de hidrogênio de moléculas de água. .... 72
- Figura 32.** Energia livre de Helmholtz em função do comprimento de ligação entre as interações de hidrogênio selecionadas, formadas entre os átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub> e N1 do diclofenaco e os átomos das moléculas de água. .... 74
- Figura 33.** Variação do comprimento das ligações entre H1<sub>N</sub>...O1, H1<sub>N</sub>...Cl1 e H6...Cl2 durante a simulação de dinâmica molecular, e energia livre de Helmholtz em função do comprimento da ligação. .... 76
- Figura 34.** Propriedades topológicas no ponto crítico de ligação (BCP) para interações de hidrogênio entre os átomos O1...Hw<sub>7a</sub>, O1...Hw<sub>7b</sub>, O2...Hw<sub>22a</sub>, H1<sub>O</sub>...Ow<sub>7</sub>, H1<sub>N</sub>...O1, H1<sub>N</sub>...Cl1 e H6...Cl2, considerando a primeira camada de solvatação. .... 77

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical •OH, de cada trajetória, para o ataque radicalar ao átomo H22 da molécula de melatonina. . 39
- Tabela 2.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical •OH, de cada trajetória, para o ataque radicalar acima do plano ao átomo H22 da molécula de melatonina. .... 43
- Tabela 3.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical •OH, de cada trajetória, para o ataque radicalar ao átomo H21 da molécula de melatonina. . 48
- Tabela 4.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical •OH, de cada trajetória, para o ataque radicalar ao átomo H21 da molécula de melatonina. . 52
- Tabela 5.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical •OH, de cada trajetória, para o ataque radicalar ao átomo H27 da molécula de melatonina. . 54
- Tabela 6.** Constantes de taxa de reação de degradação da melatonina por ataque radicalar •OH calculadas no nível M062X/6-311++G(d,p) usando a formulação da teoria do estado de transição deformado. Unidades em  $\text{cm}^3 \text{moléculas}^{-1} \text{s}^{-1}$ . .... 63
- Tabela 7.** Intervalo da primeira camada de solvatação, valor máximo da função de distribuição (pico), e número de átomos de moléculas de água presentes na primeira camada de solvatação centradas nos átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1 da molécula de diclofenaco. .... 65
- Tabela 8.** MRT ( $\tau$ ), frequência de troca e número de coordenação de todos os átomos das moléculas de água nos locais O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1 da molécula de diclofenaco. .... 68
- Tabela 9.** Valores médios de comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub> e N1 do diclofenaco e os átomos das moléculas de água, com seus respectivos desvios padrão, considerando a primeira esfera de hidratação. Os valores das distâncias são dados em angstroms (Å) e dos ângulos em graus (°). .... 73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>MM</b>	Mecânica Molecular (do inglês, <i>Molecular Mechanics</i> ).
<b>MD</b>	Dinâmica Molecular (do inglês, <i>Molecular Dynamics</i> )
<b>DFT</b>	Teoria do Funcional da Densidade (do inglês <i>Density Functional Theory</i> )
<b>AIMD</b>	Dinâmica Molecular Ab Initio (do inglês, <i>Ab Initio Molecular Dynamics</i> )
<b>CPMD</b>	Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (do inglês, <i>Car-Parrinello Molecular Dynamics</i> )
<b>BOMD</b>	Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (do inglês, <i>Born-Oppenheimer Molecular Dynamics</i> )
<b>AINE</b>	Antiinflamatório Não Esteroidal
<b>SOD</b>	Superóxido Dismutase
<b>CAT</b>	Catalase
<b>GPx</b>	Glutathione Peroxidase
<b>GRx</b>	Glutathione Redutase
<b>3OHM</b>	3-hidroximelatonina cíclica
<b>AFMK</b>	N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina
<b>AMK</b>	N1-acetil-5- metoxiquinuramina
<b>RAF</b>	Formação de Adutos de Radicais
<b>HT</b>	Transferência de Hidrogênio
<b>SET</b>	Transferência de elétron único
<b>NAT</b>	N-acetil triptofano
<b>NAS</b>	N-acetil serotonina
<b>HK</b>	Hohenberg e Kohn
<b>KS</b>	Kohn e Sham
<b>DME</b>	Dinâmica Molecular de Ehrenfest
<b>QTAIM</b>	Teoria Quântica de Átomo em Moléculas (do inglês, <i>Quantum Theory of Atom in Molecules</i> )
<b>IRC</b>	Coordenada Intrínseca de Reação (do inglês, <i>Intrinsic reaction coordinate</i> )
<b>TS</b>	Estado de Transição (do inglês, <i>Transitivity State</i> )
<b>gQTEA</b>	Grupo de Química Computacional e Estrutural de Anápolis.
<b>MEP</b>	Mapa de Energia Potencial (do inglês, <i>Potential Energy map</i> )

## RESUMO

A química computacional representa a compreensão da química como a manifestação do comportamento de átomos e moléculas. Esse campo de pesquisa ativo há mais de uma década utiliza técnicas matemáticas e algoritmos para modelar e simular influências químicas. A aplicação da química computacional é crucial no *design* de materiais, desenvolvimento de fármacos e compreensão de processos biológicos. A análise das interações soluto-solvente destaca a importância das propriedades físico-químicas na pesquisa química, enquanto que a investigação de eliminação de radicais livres é fundamental para o equilíbrio fisiológico. Dentro deste contexto, o estudo proposto visa entender os mecanismos de remoção do radical  $\bullet\text{OH}$  pela melatonina, e avaliar o processo de solvatação aquosa do diclofenaco através de modelagem molecular, empregando as dinâmicas moleculares de Car-Parrinello e de Born-Oppenheimer, além da Teoria do Funcional da Densidade. Os resultados provenientes das dinâmicas das reações entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e a melatonina oferecem uma compreensão detalhada das diversas condições envolvidas, destacando a influência crucial de variáveis como velocidade, temperatura e direção do ataque. A reação com o hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo indol (chamado de H22) é a mais favorável. O perfil de energia e as constantes de taxa corroboram H22 como o caminho mais provável, fornecendo insights abrangentes sobre as características cinéticas e termodinâmicas das interações. Nossos resultados a cerca da solubilidade do diclofenaco em água, destacam a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares importantes entre os átomos do diclofenaco com as moléculas de água ( $\text{OH}\cdots\text{O}_{\text{water}}$  e  $\text{CO}\cdots\text{H}_{\text{water}}$ ). A ligação em  $\text{OH}\cdots\text{O}_{\text{water}}$  é excepcionalmente forte, similar a uma ligação covalente. Além disso, observamos ligações de hidrogênio intramoleculares na molécula de diclofenaco ( $\text{NH}\cdots\text{OH}$  e  $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ ) e interações mais fracas envolvendo  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ . Notavelmente, a protonação do diclofenaco contribui para a rigidez molecular, dificultando futuras ligações de hidrogênio com moléculas de água adjacentes, afetando diretamente na solubilidade da molécula. Os avanços neste campo prometem a compreensão fundamental da química e impulsionar avanços práticos em diversas áreas, como farmacologia, biologia molecular e química industrial.

**Palavras-chaves:** Dinâmica Molecular, Radicais Livres, Melatonina, Diclofenaco, Solvatação.

## ABSTRACT

Computational chemistry represents an understanding of chemistry as the manifestation of the behavior of atoms and molecules. This active research field, spanning over a decade, employs mathematical techniques and algorithms to model and simulate chemical influences. The application of computational chemistry is crucial in material design, drug development, and the comprehension of biological processes. Analyzing solute-solvent interactions underscores the importance of physicochemical properties in chemical research, whereas the investigation of free radical elimination is essential for physiological balance. Within this context, the proposed study aims to comprehend the mechanisms of hydroxyl radical removal by melatonin and evaluate the aqueous solvation process of diclofenac through molecular modeling, employing Car-Parrinello and Born-Oppenheimer molecular dynamics, in addition to Density Functional Theory. Results from the dynamics of reactions between the  $\bullet\text{OH}$  radical and melatonin provide a detailed understanding of various involved conditions, emphasizing the crucial influence of variables such as speed, temperature, and attack direction. The reaction with the hydrogen bonded to the nitrogen of the indole group (called H22) is the more favorable. Energy profiles and rate constants support H22 as the most likely path, providing comprehensive insights into the kinetic and thermodynamic characteristics of the interactions. Our findings regarding diclofenac solubility in water highlight the formation of important intermolecular hydrogen bonds between the atoms of diclofenac with water molecules ( $\text{OH}\cdots\text{O}_{\text{water}}$  and  $\text{CO}\cdots\text{H}_{\text{water}}$ ). The  $\text{OH}\cdots\text{O}_{\text{water}}$  bond is exceptionally strong, similar a covalent bond. Additionally, we observe intramolecular hydrogen bonds in the diclofenac molecule ( $\text{NH}\cdots\text{OH}$  e  $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ ) and weaker interactions involving  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ . Remarkably, diclofenac protonation contributes to molecular rigidity, hindering future hydrogen bonds with adjacent water molecules, directly impacting molecule solubility. Advancements in this field promise to enrich fundamental chemistry understanding and drive practical advancements in various areas, such as pharmacology, molecular biology, and industrial chemistry.

**Keywords:** Molecular Dynamics, Free Radicals, Melatonin, Diclofenac, Solvation.

## CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

### 1.1 – Introdução

A química computacional é o culminar da visão de que a química é melhor compreendida como a manifestação do comportamento de átomos e moléculas, consideradas como entidades reais, em vez de modelos intelectuais meramente convenientes [1]. O estudo computacional tem sido um campo ativo de pesquisa há mais de uma década [2], e envolve aplicações de técnicas matemáticas e algoritmos para modelar e simular influências químicas, fornecendo *insights* valiosos sobre propriedades e comportamentos de moléculas e materiais (semicondutores, supercondutores, plásticos, cerâmicas) [3,4,5,6]. Obviamente, não substitui a química de bancada, no entanto, é uma ferramenta de alta precisão, que pode ser utilizada em diversas áreas devido a disponibilidade de técnicas [3]. Muitos trabalhos tem sido resultados da interação entre a química experimental e computacional [7-12].

Na química computacional, os métodos predominantes abrangem tanto abordagens clássicas, quanto quânticas. Entre os métodos clássicos, destacam-se a Mecânica Molecular (MM, do inglês *Molecular Mechanics*) [13] e a Dinâmica Molecular (MD, do inglês *Molecular Dynamics*) [14,15]. Por outro lado, os métodos quânticos, como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) [16,17,18], desempenham um papel significativo na compreensão de fenômenos moleculares mais complexos. Além disso, existem os métodos *ab initio*, que combinam elementos de abordagens quânticas e clássicas. A Dinâmica Molecular *Ab Initio* (AIMD, do inglês *Ab Initio Molecular Dynamics*) [19,20], exemplificada pela dinâmica molecular de Car-Parrinello (CPMD, do inglês *Car-Parrinello Molecular Dynamics*) [21] e dinâmica molecular de Born-Oppenheimer (BOMD, do inglês *Born-Oppenheimer Molecular Dynamics*) [22], são exemplos desse tipo de metodologia, que busca capturar aspectos precisos e detalhados do comportamento molecular.

As simulações clássicas são fundamentadas nos princípios da mecânica clássica, desenvolvida por Isaac Newton, onde as interações entre partículas são descritas por potenciais de força simplificados, muitas vezes derivados de

dados experimentais. Essas interações são tratadas de maneira mais geral, sem a necessidade de cálculos detalhados [23,24]. A química quântica, por outro lado, define análises numéricas conduzidas computacionalmente com base na mecânica quântica [6]. Essa abordagem permite calcular as forças que atuam sobre o núcleo a partir de cálculos de estrutura eletrônica, que são executados em tempo real (*on-the-fly*) à medida que a trajetória do sistema é gerada. Estas ferramentas computacionais desempenham um papel crucial no design de novos materiais, no desenvolvimento de fármacos, na compreensão de respostas químicas e em muitas outras aplicações [25]. Além disso, a química computacional contribui para a economia de recursos e tempo, promovendo avanços recentes na pesquisa química [26,27,28,29].

A descrição microscópica de substâncias sempre é um desafio. Essas técnicas podem enfrentar dificuldades para alcançar resultados altamente precisos e exatos para sistemas fortemente correlacionados e de grande porte [6]. Para efeito de comparação, um tamanho viável de um sistema tratado por cálculos de química quântica, ainda hoje, não excede algumas centenas de átomos, enquanto os métodos empíricos, por exemplo, a MM, podem facilmente lidar com várias centenas de milhares de átomos [30]. Apesar de sua limitação, a química quântica permite calcular qualquer propriedade física ou química que dependa diretamente da distribuição dos elétrons, oferecendo dados preciosos sobre a intrincada natureza dos processos biológicos em uma escala molecular mais ampla [30].

As diversas propriedades físico-químicas desempenham um papel significativo no desenvolvimento de produtos químicos e materiais, nas reações químicas e nos processos biológicos do organismo humano [31,32]. Grande parte desses processos ocorrem em solução, enfatizando a importância da compreensão das interações entre soluto e solvente [32]. Geralmente, as interações entre soluto e solventes são compostas predominantemente por interações eletrostáticas, interações de van der Waals e ligações de hidrogênio [32,33]. Outro aspecto relacionado é o conceito de eficiência de empacotamento, uma vez que, um solvente com baixa afinidade por um composto ainda pode ser incorporado à sua estrutura se permitir um melhor arranjo supramolecular [34]. Além disso, é possível que as próprias moléculas

volumosas não formem um empacotamento eficiente, permitindo a incorporação de moléculas de solvente [34]. A formação de solvatos pode ocasionalmente trazer benefícios às propriedades, como melhor biodisponibilidade, no caso de fármacos. No entanto, em muitos outros casos, pode ser um inconveniente, pois a forma solvatada pode apresentar propriedades físico-químicas e/ou mecânicas indesejáveis [34].

Dentro da compreensão das respostas químicas, avaliar a capacidade de remoção de radicais livres é de extrema importância para o controle fisiológico, para prevenir a ocorrência de doenças e o envelhecimento precoce [35,36,37]. Isso se deve ao fato, de que, o desequilíbrio entre agentes antioxidantes e espécies reativas no organismo pode resultar em danos celulares, levando à manifestação de diversas doenças [37,38,39]. Portanto, a análise cuidadosa e a compreensão dos processos químicos envolvidos na neutralização de radicais livres, são fundamentais para manter a homeostase e preservar a saúde celular [38,39]. Vários pesquisadores investigaram os mecanismos de eliminação de radicais livres utilizando o método da DFT, em diferentes níveis de cálculo [38-47].

O avanço da química quântica computacional, possibilita obter com cada vez mais precisão nos resultados as propriedades fundamentais e informações detalhadas sobre a estrutura de uma molécula. Dentro deste contexto, explorar a dinâmica de processos químicos e os efeitos da solvatação não apenas enriquece nosso entendimento, mas também, é fundamental para avanços práticos em áreas como farmacologia, biologia molecular e química industrial. Nesse sentido, este estudo objetivou entender os mecanismos de remoção do radical  $\bullet\text{OH}$  pela melatonina, e avaliar o processo de solvatação aquosa do diclofenaco através de modelagem molecular, empregando as dinâmicas moleculares de Car-Parrinello e de Born-Oppenheimer, além da DFT.

## **1.2 – Solvatação**

A solvatação é particularmente proeminente em ambientes líquidos, onde, a habilidade do solvente em envolver e interagir com as partículas do soluto desempenham um papel crítico em processos tão diversos quanto às reações químicas, transporte iônico e dissolução de compostos [48-51]. Este

processo envolve a formação de uma camada estabilizadora de moléculas de solvente ao redor de íons ou moléculas do soluto, que influencia em diversas propriedades químicas e físicas [52]. Por exemplo, quando uma substância é adicionada à água, ocorrem interações entre as espécies químicas por meio de ligações de hidrogênio. A água envolve as moléculas do soluto, formando uma concha de solvatação ao seu redor (camada estabilizadora), o que permite que ela se dissolva. Se a formação de ligações de hidrogênio não forem eficientes, a solubilidade em água é geralmente baixa. Isso porque, as interações de hidrogênio são insuficientes para superar as interações intermoleculares existentes nessa substância. Dependendo das energias livres desses processos, a etapa limitante da taxa de solubilidade do composto pode ser estimada e outras modificações podem ser propostas [53]. Para a modelagem molecular, as contribuições de interações apolares (forças de dispersão de van der Waals), interações dipolares, ligações de hidrogênio, peso molecular e coeficiente de partição logarítmica, também podem ser utilizadas para a determinação de parâmetros de solubilidade [54,55,56,57].

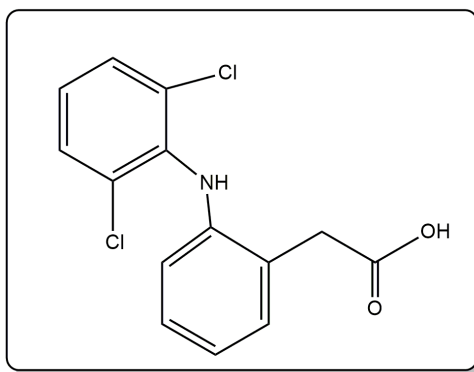
Uma melhor compreensão das interações moleculares é essencial para o entendimento dos sistemas biológicos em escala molecular [58]. É evidente que o conceito tradicional de solvente precisa ser ampliado, pois além das soluções aquosas, os processos biológicos também ocorrem em ambientes altamente anisotrópicos, como o interior de proteínas ou em estruturas supramoleculares relativamente ordenadas, como as membranas biológicas [59]. Na verdade, o controle dos processos metabólicos depende da capacidade da célula em modificar o ambiente dos metabólitos, influenciando assim a sua reatividade química [59,60]. Conseqüentemente, para compreender detalhadamente os princípios que regem os sistemas biológicos, essencial considerar a influência do meio circundante nas moléculas bioquímicas [59].

### **1.3 - Diclofenaco**

O diclofenaco (ácido 2-[2,6-dicloranilino]fenilacético, Figura 1), é um potente antiinflamatório não esteroideal (AINE) com propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas [61,62,63,64]. Se apresenta na forma de um pó

branco com ponto de fusão de aproximadamente 283°C. Está disponível em formulações orais, como comprimido ou suspensão, por via intramuscular e intravenosa em solução, transdérmica ou retal como supositório [64,65,66,67,68].

As preparações de diclofenaco combinam o medicamento com um sal, como o sal de sódio (Voltaren), potássio (Cataflam) ou o sal de sódio/misoprostol (Arthrotec) [69]. As formulações de diclofenaco apresentam características de absorção variadas. No entanto, a variabilidade na absorção e as diferenças nas características farmacocinéticas entre as formulações de diclofenaco sugerem possíveis oportunidades de melhoria [69].



**Figura 1.** Fórmula estrutural do diclofenaco.

O AINE mais comumente prescrito em todo o mundo é o diclofenaco de sódio. O problema dos AINEs em geral, é que, a alta dosagem clinicamente necessária tem sido associada a efeitos colaterais negativos, como toxicidade gastrointestinal, cardiovascular, renal e hepática, limitando seu uso eficaz na administração oral [70].

A forma não ionizada (ou protonada) do diclofenaco apresenta baixa solubilidade em água [53]. A baixa solubilidade aquosa leva à má absorção e baixa biodisponibilidade quando administrado por via oral devido à sua alta hidrofobicidade, causando efeitos colaterais indesejados [71]. Como resultado, o aumento da solubilidade aquosa de substâncias ativas em medicamentos melhora a sua eficácia, permite a redução da dosagem e minimiza os efeitos tóxicos associados [72]. A formação de sal é o método mais simples e comum para melhorar a solubilidade do diclofenaco durante a administração oral [57,73].

Simulações de MD têm se mostrado uma excelente ferramenta para o estudo de sistemas solvatados [52,53,74,75]. Kozłowska e colaboradores (2017) elucidaram as ligações de hidrogênio intramoleculares entre NH...O, NH...Cl e OH...N da molécula de diclofenaco através da CPMD [76]. A conformação molecular mais provável do diclofenaco na fase gasosa a 300 K é estabilizada por ligações de hidrogênio intramoleculares entre NH...O e NH...Cl [76]. Um ano depois, estes mesmos autores estudaram o processo de solvatação aquosa do dímero de diclofenaco [53]. Apenas simulações de dinâmica clássica foram consideradas para descrever a solvatação aquosa do fármaco. Verificou-se que a molécula de diclofenaco permaneceu principalmente na forma monomérica na água, interagindo com as moléculas de água através de ligações de hidrogênio OH...O. As interações intermoleculares soluto-soluto do diclofenaco, impulsionadas principalmente por interações  $\pi$ - $\pi$  e ligações de hidrogênio CH... $\pi$ , controlam o processo de dissolução do medicamento em água. A formação de agregados auto-associados de diclofenaco é influenciada por fatores como a concentração do fármaco, seu estado de protonação e as condições de temperatura. Análises quantitativas da formação de agregados demonstraram maior solubilidade do diclofenaco desprotonado em comparação ao diclofenaco protonado [53].

#### 1.4 - Radicais Livres

Não há dúvidas que o oxigênio é um elemento indispensável a vida. Embora seja vital para processos aeróbicos, cerca de 5% do oxigênio inalado é transformado em espécies reativas de oxigênio [35]. Por exemplo, o radical superóxido  $\bullet\text{O}_2^-$  gerado por meio de vários sistemas de oxidase celular, pode reagir com o  $\text{H}_2\text{O}_2$  e formar o radical  $\bullet\text{OH}$  através da reação de Haber-Weiss [37,39]. Sob condições de estresse, o excesso de  $\bullet\text{O}_2^-$  libera ferro livre de ferritina ( $\text{Fe}^{2+}$ ), na qual reage com  $\text{H}_2\text{O}_2$  para formar o radical  $\bullet\text{OH}$  pela reação de Fenton [35,37,38,39]. O  $\bullet\text{O}_2^-$  pode reagir rapidamente com o óxido nítrico NO, gerado nos tecidos biológicos por óxido nítrico sintase (NOSs), e formar o ânion peroxinitrito ( $\bullet\text{OONO}^-$ ) que é altamente tóxico [35,36,37].

Espécies reativas de oxigênio, assim como espécies reativas de nitrogênio são átomos, moléculas, ou íons, que possuem alta reatividade [39].

Essas espécies, também classificadas como radicais livres ou reativos não-radical, chamados de oxidantes, podem ser benéficas em níveis regulados, participando de processos como a sinalização celular e a resposta imunológica. No entanto, quando há um desequilíbrio e produção excessiva, podem causar danos oxidativos a biomoléculas, contribuindo para o envelhecimento celular e o desenvolvimento de doenças [38].

Entre os principais compostos reativos de oxigênio, podemos destacar os reativos não radicais, como o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e o oxigênio singlete ( $\text{O}_2$ ), bem como os reativos radicais hidroxila ( $\bullet\text{OH}$ ) e o ânion superóxido ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), que são naturalmente gerados pelo metabolismo como subprodutos de reações oxidativas presentes em organismos aeróbicos [77,78]. Entre as espécies reativas de nitrogênio destaca-se o radical óxido nítrico ( $\bullet\text{NO}$ ), e o ânion peroxinitrito ( $\bullet\text{ONOO}^-$ ) gerados em tecidos biológicos [79,80]. A formação de radicais livres também pode ser induzidas por fatores externos, como o tabagismo, poluição da água e do ar, drogas, álcool, radiação e pesticidas [39,81].

A produção excessiva de radicais livres e/ou a deficiência de sistemas antioxidantes podem causar danos celulares, afetando diretamente no funcionamento normal das células [37]. Os radicais livres podem reagir com outras moléculas no organismo e ocasionar o estresse oxidativo, que está diretamente relacionado a vários tipos de doenças [35]. Por exemplo, doenças neurodegenerativas, como doenças de Parkinson e Alzheimer, doenças cardiovasculares e pulmonares, carcinogênese, processos inflamatórios e envelhecimento precoce [37,39,82]. O radical hidroxila ( $\bullet\text{OH}$ ) é considerado um dos mais reativos e mais tóxicos gerados no organismo [40,41]. Além do mais, o radical  $\bullet\text{OH}$  não é desintoxicado enzimaticamente dentro das células, somente por eliminadores diretos, diferentemente de seus precursores, o  $\bullet\text{O}_2^-$  e o  $\text{H}_2\text{O}_2$  [40].

### **1.5 - Sistemas antioxidantes**

O corpo humano possui vários mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo, conhecidos como sistemas antioxidantes. Os antioxidantes são moléculas que se ligam a estes radicais, atrasando ou até mesmo impedindo a

oxidação do substrato oxidável, reduzindo assim, os diversos efeitos causados por essa oxidação [36]. Os antioxidantes podem ser classificados como enzimáticos e não enzimáticos [35,39]. Os principais antioxidantes enzimáticos são: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione redutase (GRx) [35,39]. Os antioxidantes não enzimáticos podem ser divididos em antioxidantes metabólicos e nutrientes [39]. Os antioxidantes metabólicos são produzidos naturalmente pelo organismo, alguns deles são o ácido lipóico, glutathione reduzida (GSH), L-arginina, melatonina e etc [39]. Os antioxidantes nutrientes não podem ser produzidos no organismo e devem ser fornecido através de alimentos ou suplementos, como vitamina E, vitamina C, metais (selênio, manganês, zinco), ômega 3, flavonoides e etc [35,39].

Os sistemas antioxidantes desempenham um papel crucial no organismo. Agentes antioxidantes como a melatonina e seus metabólitos, reagem com radicais livres, como o radical  $\bullet\text{OH}$  e o radical  $\bullet\text{NO}$ , para formar produtos que podem ser facilmente excretados do corpo. O entendimento detalhado dos mecanismos de eliminação de radicais livres pode fornecer *insights* sobre o papel indispensável da manutenção do sistema antioxidante no organismo, e também ajudar no desenvolvimento de novos antioxidantes.

## 1.6 - Melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido pela glândula pineal, localizada no cérebro, a partir do aminoácido triptofano e tem sido relatada como um potente inibidor de radicais livres no organismo [83]. A síntese também pode ocorrer em outros locais extrapineal, como na retina [84], medula óssea [85], ovário [86], pele [87], tracto gastrointestinal [88], glândulas endócrinas [89]. Entretanto, não está claro se a melatonina extrapineal é liberada para circulação ou limitada aos órgãos e tecidos que a sintetizam [90]. A melatonina circulante é metabolizada principalmente no fígado, acabando por ser excretada na urina na forma de 6-sulfatoximelatonina [91].

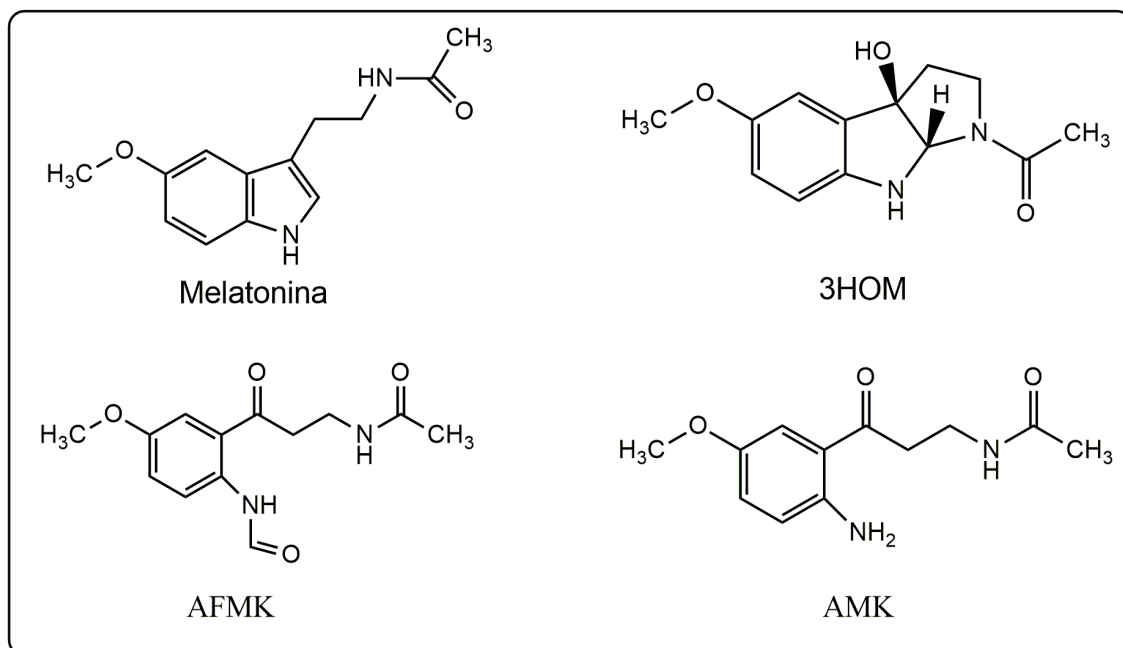
Uma vez liberada na corrente sanguínea, a melatonina apresenta vários tipos de bioatividades. Entre as principais bioatividades, destacam-se a regulação do ciclo circadiano, atividades antioxidantes e atividade protetora do

DNA [92]. Também possui uma capacidade antiinflamatória [93], é um importante imunomodulador [94], tem efeitos neuroprotetores [95], pode ser útil no tratamento de hipertensão e doenças cardiovasculares [96], sugerindo uma potencial alternativa terapêutica. Além disso, foram relatados efeitos positivos da melatonina em distúrbios respiratórios/doenças pulmonares [97,98]. Inclusive, estudos recentes sugerem a melatonina com um potencial tratamento contra o novo COVID-19 [99,100].

Devido a versatilidade da molécula e a importância da sua atividade biológica, a melatonina tem se tornado alvo de muitos estudos. Ferramentas computacionais semiempíricas AM1 e a DFT, foram utilizados na investigação dos mecanismos de remoção do radical  $\bullet\text{OH}$  através da melatonina [42]. Pela primeira vez, do ponto de vista termodinâmico, a melatonina demonstrou ser efetiva na eliminação do radical  $\bullet\text{OH}$  [42]. Para verificar o local de preferência do radical  $\bullet\text{OH}$  no sítios da melatonina, cálculos envolvendo otimização geométrica e avaliação energética foram realizados, usando também ferramentas computacionais semiempíricas AM1 [43]. As baixas energias de ativação encontradas sugerem que essas reações devem ocorrer com bastante facilidade e com baixa seletividade, entretanto alguns locais são mais prováveis de acontecer o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  [43]. A interação da melatonina com o radical  $\bullet\text{NO}$  também foi estudado através de métodos semiempírico AM1 [44]. Os resultados mostraram que o nitrogênio indólico é o local mais provável para nitroação pelo mecanismo radical, mas diferentes alvos são prováveis considerando a via iônica [44].

Tanto a melatonina quanto seus metabólitos 3-hidroximelatonina cíclica (3OHM), N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) e N1-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK) (Figura 2) tem sido relatados como potentes inibidores de radicais livres no organismo [45]. As reações da melatonina e seus metabólitos AFMK e AMK com os radicais  $\bullet\text{OH}$ ,  $\bullet\text{OOH}$  e  $\bullet\text{OCCl}_3$  foram estudados através da DFT [46]. Logo depois, os mesmo autores estudaram a reação do metabólito 3OHM com os radicais  $\bullet\text{OH}$  e  $\bullet\text{OOH}$ , também através da DFT [47]. Nestes estudos foram considerados três tipos de mecanismos de reação: formação de adutos de radicais (RAF), transferência de hidrogênio (HT) e transferência de elétron único (SET) [46,47]. Ambos metabólitos e a

melatonina apresentaram serem eficientes na remoção dos radicais livres, cada um com suas peculiaridades [46,47].



**Figura 2.** Fórmula estrutural da melatonina e os metabólitos 3-hidroximelatonina cíclica (3OHM), N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) e N1-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK).

Investigações teóricas da capacidade da melatonina e de seus metabólitos (3OHM, AFMK e AMK) na remoção do radical  $\bullet\text{OOH}$  identificaram um novo mecanismo de remoção de radicais livres [45]. Esses compostos demonstraram boa capacidade de eliminar os radicais livres através de mecanismos de desidrogenações sucessivas, formação de adutos radicais estáveis e aumento das propriedades de aceitadores de elétrons [45]. As atividades de eliminação de radicais hidroxila ( $\bullet\text{OH}$ ) da melatonina e suas indolaminas, como N-acetil triptofano (NAT) e N-acetil serotonina (NAS) foram investigados usando a DFT [40]. Os resultados desses cálculos demonstraram que a melatonina é o eliminador de radicais mais eficiente dentre as suas indolaminas, porém as indolaminas também podem ser úteis na desintoxicação de radicais livres, pois exibem eficiência antioxidante quase que comparável à da melatonina [40].

## CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 – Mecânica quântica

A química quântica visa compreender as propriedades da matéria por meio da modelagem de seu comportamento em escala subatômica, onde a matéria é descrita como um conjunto de núcleos e elétrons [101]. A equação de Schrödinger governa as interações entre esses elementos constituintes, além disso é capaz de descrever como a função de onda de um sistema muda ao longo do tempo. Contém toda a informação física do sistema, de modo que qualquer uma das propriedades deste sistema possa ser deduzida, teoricamente, a partir da solução da equação de Schrödinger [101,102]. Portanto, a sua resolução fornece informações importantes sobre o comportamento quântico das partículas que constituem um sistema.

A forma geral da equação de Schrödinger independente do tempo para uma partícula é:

$$\hat{H} \Psi(\vec{r}, \vec{R}) = E \Psi(\vec{r}, \vec{R}), \quad (1)$$

onde,  $\hat{H}$  é o operador hamiltoniano,  $\Psi$  representa a função de onda que depende das coordenadas eletrônicas  $\vec{r}$  e das coordenadas nucleares  $\vec{R}$  que contém todas as informações do sistema, e  $E$  representa a energia total do sistema.

O operador hamiltoniano é definido como o somatório dos operadores da energia cinética e da energia potencial, conforme a Equação 2:

$$\begin{aligned} \hat{H} = & - \sum_{\alpha}^N \frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} \\ & + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{\alpha=1}^{N-1} \sum_{\beta>\alpha}^N \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} e^2. \end{aligned} \quad (2)$$

O termo inicial do lado direito da Equação 2 indica o operador responsável pela energia cinética dos núcleos, enquanto o segundo termo corresponde ao operador que descreve a energia cinética dos elétrons. O  $\hbar = h/2\pi$ , sendo  $h$  a constante de Planck,  $M_{\alpha}$  denota a massa do núcleo e  $m_e$  a massa dos elétrons,  $\nabla^2$  representa o operador Laplaciano, que atua nas coordenadas nucleares e eletrônicas. O terceiro termo representa a interação núcleo/elétron, o quarto

termo a interação elétron/elétron e por fim, o quinto e último termo, representa a interação núcleo/núcleo. Aqui,  $Z$  denota a carga do núcleo, e a carga do elétron, e  $\epsilon_0$  a permissividade elétrica no vácuo.

No entanto, a solução da equação de Schrödinger é um desafio. A equação de Schrödinger independente do tempo é uma equação diferencial parcial com variáveis não separáveis, o que inviabiliza sua resolução pelo método de separação de variáveis. O terceiro termo na Equação 2, que representa a interação núcleo/elétron, impede de expressar o hamiltoniano como a soma de dois operadores para sistemas multieletrônicos ( $\hat{H} = \hat{H}_{Núcleo} + \hat{H}_{Elétrons}$ ). Isso resulta na impossibilidade de escrever a função de onda como o produto de duas funções,  $[\Psi = \varphi(\vec{r}).X(\vec{R})]$ , uma dependente apenas das coordenadas eletrônicas e a outra apenas das coordenadas nucleares. O método de separação de variáveis é viável apenas para sistemas monoelétrônicos, como o átomo de hidrogênio ou cátions hidrogenóides (por exemplo, o  $\text{He}^+$ ). Portanto, métodos numéricos e aproximativos são frequentemente usados para obter soluções para a equação de Schrödinger em casos mais complexos.

Uma das aproximações mais utilizadas é a Aproximação de Born-Oppenheimer, que viabiliza a distinção entre os movimentos nucleares e os movimentos eletrônicos. Isso permite tratar as coordenadas nucleares e eletrônicas de forma independente durante a análise do sistema. Essa abordagem parte do pressuposto de que os núcleos possuem massa significativamente maior que os elétrons, permitindo considerar que os elétrons movem-se em um campo fixo gerado pelo núcleo. Nesse contexto, os núcleos são tratados como praticamente estacionários em relação aos elétrons [108,109]. A partir desta aproximação, as energias cinéticas dos núcleos serão nulas e a interação núcleo/núcleo pode ser considerada constante, dessa forma podemos escrever o hamiltoniano como:

$$\hat{H}_{el} = - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{Z_{\alpha} e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>1}^n \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}. \quad (3)$$

A Aproximação de Born-Oppenheimer simplifica a equação de Schrödinger e facilita a resolução de sistemas moleculares complexos. Mesmo com a Aproximação de Born-Oppenheimer, ainda não é possível resolver a

equação de Schrödinger pelo método de separação de variáveis. Pois o termo de interação elétron/elétron, não permite escrever o hamiltoniano eletrônico ( $\hat{H}_{el}$ ) como um somatório de hamiltonianos monoelétrônicos ( $\hat{H}_{el} = \hat{h}_1 + \hat{h}_2 + \hat{h}_3 + \hat{h}_n$ ). Consequentemente, não podemos escrever a função de onda como um produto de funções de ondas monoelétrônicas [ $\Psi = \varphi_1(\vec{r}_1) \cdot \varphi_2(\vec{r}_2) \cdot \varphi_n(\vec{r}_n)$ ], tornando a resolução da equação de Schrödinger independente do tempo um desafio analítico. Deste modo, surge a necessidade de abordagens aproximativas para cálculos de estrutura eletrônica. Algumas das aplicações desses métodos incluem, por exemplo, aqueles que utilizam de dados empíricos ou semiempíricos, como a MM, e os que não utilizam estes dados, como os cálculos Hartree-Fock [103] e os baseado na DFT [104].

## 2.2 – Teoria do funcional da densidade

Desenvolvida na década de 1960, a DFT oferece uma abordagem alternativa à resolução da equação de Schrödinger para sistemas de muitos corpos. O conceito-chave da DFT é a densidade eletrônica, representada pela função densidade  $\rho(\vec{r})$ , onde ( $\vec{r}$ ) é a posição no espaço, conforme Equação 4.

$$\rho(\vec{r}) = \int |\Psi|^2 d\vec{r}. \quad (4)$$

A ideia é que muitas propriedades observáveis de um sistema podem ser determinadas exclusivamente pela densidade eletrônica, sem a necessidade de conhecer a função de onda completa. As primeiras ideias deste método surgiram com Thomas em 1927 e Fermi em 1928. O problema do modelo proposto por eles, é que não sabia se poderia usar a densidade eletrônica como uma variável fundamental [105, 106]. Logo mais tarde, em 1964, Hohenberg e Kohn (HK) demonstraram teoremas importantes e provaram que a energia do estado fundamental realmente pode ser determinada através da densidade eletrônica  $E_0 = E_0[\rho(\vec{r})]$  [107].

O teorema fundamental de HK afirma que, o potencial externo  $v(\vec{r})$  gerado pelos núcleos e demais campos externos, como, por exemplo, campo elétrico ou campo magnético, pode ser determinado univocamente, a menos de uma constante aditiva, pela densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ . Considere dois

potenciais externos  $v(\vec{r})$  e  $v'(\vec{r})$  que diferem um do outro apenas por uma constante aditiva, ou seja:

$$v(\vec{r}) \neq v'(\vec{r}) + K, \quad (5)$$

sendo,  $K$  uma constante, que pode ser inclusive igual a zero. Como  $v(\vec{r}) \neq v'(\vec{r})$ , então  $\hat{H} \neq \hat{H}'$ , no qual  $\hat{H}$  representa o hamiltoniano obtido a partir do potencial externo  $v(\vec{r})$  e  $\hat{H}'$  o hamiltoniano obtido a partir do potencial  $v'(\vec{r})$ . Agora, considere duas funções de onda  $\Psi_0$  e  $\Psi'_0$  que produzem a mesma densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ , de tal modo que  $\Psi_0$  seja a função de onda do estado fundamental do hamiltoniano  $\hat{H}$ ,  $\Psi'_0$  a função de onda do estado fundamental do hamiltoniano  $\hat{H}'$ .

Provando através de uma suposição por absurdo, de acordo com o teorema variacional e usando a  $\Psi'_0$  como uma função de onda tentativa do hamiltoniano  $\hat{H}$ , temos:

$$E_0 < \langle \Psi'_0 | \hat{H} | \Psi'_0 \rangle = \langle \Psi'_0 | \hat{H} + \hat{H}' - \hat{H}' | \Psi'_0 \rangle, \quad (6)$$

$$E_0 < \langle \Psi'_0 | \hat{H}' | \Psi'_0 \rangle + \langle \Psi'_0 | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi'_0 \rangle, \quad (7)$$

$$E_0 < E'_0 + \int \rho(\vec{r}) [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] d\vec{r}. \quad (8)$$

Onde,  $E_0$  e  $E'_0$  representam as energias para os estados fundamentais dos hamiltonianos  $\hat{H}$  e  $\hat{H}'$ , respectivamente. De forma análoga e usando  $\Psi_0$  como uma função de onda tentativa do hamiltoniano  $\hat{H}'$ , temos:

$$E_0 < E'_0 - \int \rho(\vec{r}) [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] d\vec{r}. \quad (9)$$

Somando as Equações 8 e 9, obtemos:

$$E_0 + E_0 < E'_0 + E'_0, \quad (10)$$

assumindo que as funções de onda  $\Psi_0$  e  $\Psi'_0$  não sejam degeneradas, a desigualdade se mantém. Se as funções de ondas forem degeneradas, então não vale a desigualdade, e conseqüentemente, não é possível usar o teorema variacional.

A contradição deste teorema deve-se ao fato de que dois potenciais externos que diferem por apenas uma constante aditiva, podem levar a mesma densidade eletrônica, e sabe-se que cada potencial gera uma densidade distinta e que existe somente um único potencial que nos leva a densidade eletrônica do estado fundamental. Conseqüentemente, existe uma relação biunívoca entre densidade e o potencial externo. Como a densidade determina o número total de elétrons por integração:

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = N, \quad (11)$$

para encontrar a densidade eletrônica que leva á energia do estado fundamental, HK postulou o segundo teorema.

O segundo teorema de HK estabelece o princípio variacional para a DFT. Este afirma que para qualquer densidade tentativa  $\tilde{\rho}(\vec{r})$ , tal que,  $\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$  e  $\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$ , tem-se que:

$$E_0[\rho(\vec{r})] \leq E[\tilde{\rho}(\vec{r})], \quad (12)$$

no qual,  $E_0[\rho(\vec{r})]$  é a energia obtida a partir da função de densidade verdadeira do estado fundamental e  $E[\tilde{\rho}(\vec{r})]$  é a energia obtida partir da densidade tentativa. Portanto, a energia obtida a partir de uma densidade tentativa é sempre maior do que a energia obtida usando a densidade verdadeira. A igualdade de mantém somente quando  $\rho(\vec{r}) = \tilde{\rho}(\vec{r})$ .

Dessa forma, conclui que realmente é possível usar á densidade eletrônica como variável fundamental do sistema. Logo, pode-se escrever a energia total do sistema em termos da densidade eletrônica, segundo HK:

$$E_v[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] + V_{ne}[\rho(\vec{r})], \quad (13)$$

onde,  $T[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da energia cinética,  $V_{ee}[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da energia de interação elétron-elétron e  $V_{ne}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}$  é o funcional da energia de interação núcleo-elétron. Definindo o funcional de HK ( $F_{HK}$ ), de forma independente do potencial externo ( $F_{HK} = T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})]$ ) e reescrevendo á equação da energia total do sistema para HK, temos:

$$E_v[\rho(\vec{r})] = F_{HK} + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (14)$$

Porém, não está claro que a densidade que produz por integração, o número total de elétrons, se mantém no estado fundamental durante o processo de minimização.

O argumento de Lieb-Levy é que, dentre todas as funções de ondas, aquela que minimiza o funcional de HK, é a verdadeira função de onda do estado fundamental. De acordo com Lieb-Levy, qualquer função densidade que satisfaça as condições de N-representabilidade:

$$\text{a) } \rho(\vec{r}) \geq 0, \quad \text{b) } \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N, \quad \text{c) } \int |\nabla \rho(\vec{r})|^2 d\vec{r} < \infty,$$

serve como densidade eletrônica. Utilizando essas condições e aplicando o teorema variacional define-se o potencial químico, que nada mais é, a variação da energia pelo número de elétrons (densidade):

$$\mu = \frac{\delta E \rho(\vec{r})}{\delta \rho}. \quad (15)$$

Aplicando o potencial químico na equação de energia de HK (Equação 13), temos,

$$\mu = \frac{\delta T \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + \frac{\delta V_{ee} \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + v(\vec{r}), \quad (16)$$

definindo o potencial efetivo real  $v_{ef}(\vec{r}) = \frac{\delta V_{ee} \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + v(\vec{r})$ , podemos reescrever o potencial químico no formalismo de HK, como:

$$\mu = \frac{\delta T \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + v_{ef}(\vec{r}). \quad (17)$$

Apesar do grande avanço de HK, sua teoria não mostra como obter a energia do sistema através da densidade eletrônica.

Em 1965, Kohn e Sham (KS) utiliza do formalismo de HK para obter um conjunto de equações auto-consistentes de maneira mais aproximada [16]. KS propõem o uso de orbitais moleculares para o cálculo da energia  $E_v[\rho(\vec{r})]$ . Eles consideram um sistema não interagente, ou seja, um sistema que não existe interação do tipo elétron-elétron. Dessa forma, é possível construir uma função de onda antissimétrica como um determinante de Slater que descreve de modo

exato um sistema não interagente. Este mesmo procedimento foi feito no método de Hartree-Fock. A energia cinética para um sistema não interagente ( $T_s[\rho(\vec{r})]$ ) pode ser calculada de modo exato como:

$$T_s[\rho(\vec{r})] = \sum_{i=1}^N \left\langle X_i(x_i) \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| X_i(x_i) \right\rangle. \quad (18)$$

Em analogia á definição do funcional de HK, KS definiram um hamiltoniano para o sistema não interagente (fictício):

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\vec{r}) \right], \quad (19)$$

onde  $v_s(\vec{r})$  representa o potencial fictício. Este  $v_s(\vec{r})$  é tal que, a densidade eletrônica gerada por este potencial fictício é igual à densidade eletrônica do sistema real [ $\rho_s(\vec{r}) = \rho(\vec{r})$ ]. Então é possível relacionar o potencial fictício com o potencial efetivo, pois ambos estão relacionados diretamente com a densidade, e podemos defini-lo como:

$$v_s(\vec{r}) = v_{ef}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \frac{\delta V_{ee} \rho(\vec{r})}{\delta \rho}. \quad (20)$$

KS reescreveram o funcional de HK de modo a tornar explícito na fórmula a componente da energia cinética para um sistema não interagente  $T_s[\rho(\vec{r})]$  e a interação clássica de Coulomb  $J[\rho(\vec{r})] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} \cdot d\vec{r}'$ .

$$F_{HK} = T_s[\rho(\vec{r})] + (T[\rho(\vec{r})] - T_s[\rho(\vec{r})]) + J[\rho(\vec{r})] + (V_{ee}[\rho(\vec{r})] - J[\rho(\vec{r})]), \quad (21)$$

onde,  $(T[\rho(\vec{r})] - T_s[\rho(\vec{r})])$  é a parte não clássica da energia cinética, chamada de correlação dinâmica  $E_c[\rho(\vec{r})]$ , e  $(V_{ee}[\rho(\vec{r})] - J[\rho(\vec{r})])$  é a parte não clássica da interação elétron-elétron, chamada de energia de troca  $E_x[\rho(\vec{r})]$ .

Dessa forma a energia do sistema no formalismo de KS pode ser escrita como:

$$E[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{ex}[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})], \quad (22)$$

onde,  $T_s[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da densidade da energia cinética para o sistema não interagente,  $J[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da densidade da energia clássica de Coulomb,  $E_{ex}[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da densidade da energia devido ao potencial

externo e  $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da densidade da energia não clássica, ou seja, energia de correlação e troca.

$$E[\rho(\vec{r})] = \sum_{i=1}^N \left\langle X_i(x_i) \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| X_i(x_i) \right\rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} \cdot d\vec{r}' + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} + E_{xc}[\rho(\vec{r})]. \quad (23)$$

Como todos os termos da equação do funcional da energia de KS, são funcionais da densidade, e a densidade pode ser obtida a partir dos orbitais moleculares  $\rho(\vec{r}) = \int |X_i(x_i)|^2 d\vec{r} = \int X_i^* X_i d\vec{r}$ . Podemos minimizar o funcional da energia de KS em relação aos orbitais  $\langle X_i(x_i) |$ , sujeitos a restrição de ortonormalidade para chegarmos nas equações monoelétrônicas de KS,

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v(\vec{r}) + v_{xc}(\vec{r}) \right] |X_i(x_i)\rangle = E_i |X_i(x_i)\rangle, \quad (24)$$

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_{ef}(\vec{r}) \right] |X_i(x_i)\rangle = E_i |X_i(x_i)\rangle. \quad (25)$$

Como o  $v_{ef}(\vec{r})$  depende dos orbitais moleculares, as equações monoelétrônicas de KS só podem ser resolvidas iterativamente. Ou seja, como não se conhece a densidade, faz-se uma suposição da densidade eletrônica, a partir desta densidade eletrônica calcula o  $v_{ef}(\vec{r})$  e a equação monoelétrica de KS. Ao resolver a equação monoelétrica de KS, os orbitais iniciais são determinados e assim a energia total do sistema. Se a energia total não variar mais, o cálculo convergiu, caso contrário, acha uma nova densidade a partir desses orbitais iniciais e o ciclo se repete.

### 2.3 - Dinâmica molecular

A MD é uma técnica de simulação computacional que modela o comportamento de átomos e moléculas ao longo do tempo, proporcionando informações detalhadas sobre o comportamento dinâmico microscópico do sistema [107]. Fundamenta-se na solução das equações de movimento Newtonianas aplicadas a um conjunto de partículas interativas [108]. Nesse contexto, o cálculo das trajetórias atômicas é governado pelas leis clássicas da física, como as leis de Newton. Um dos maiores desafios na MD é a determinação das forças interatômicas [109]. Essas forças são calculadas a

partir de funções empíricas que reproduzem dados experimentais (MD clássica), ou são derivadas de cálculos precisos por estrutura eletrônica (AIMD) [23,109]. As interações entre as partículas descrita por um potencial é uma função matemática que modela a energia potencial entre as partículas em função de suas posições relativas. Exemplos comuns incluem o potencial de Lennard-Jones, o potencial de Coulomb para interações elétricas.

As primeiras simulações de MD foram conduzidas por Alder e Wainwright, visando resolver as equações clássicas de movimento para múltiplas partículas [110]. As equações de movimento que governam a dinâmica das partículas são derivadas das equações clássicas de movimento de Hamilton, as quais são expressas da seguinte forma:

$$\dot{p} = - \frac{\partial H}{\partial \vec{R}} \quad e \quad \dot{R} = \frac{\partial H}{\partial \vec{p}}, \quad (26)$$

onde  $\dot{p}$  representa a coordenada generalizada do momento e  $\dot{R}$  representa a coordenada generalizada da velocidade. Seguindo as formulações da mecânica clássica, o hamiltoniano é a soma da energia cinética e da energia potencial, como mostra a equação a seguir:

$$H_k(\vec{R}, \vec{p}) = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2M_i} + V_k(\vec{R}). \quad (27)$$

Utilizando a segunda lei de Newton, é possível calcular a força sobre o núcleo de um átomo igualando a força com a derivada do hamiltoniano em relação à posição:

$$\vec{F}_\alpha = \vec{p} = - \frac{\partial H_k}{\partial \vec{R}} = - \vec{\nabla} V_k(\vec{R}). \quad (28)$$

Os movimentos nucleares também podem ser derivadas a partir do formalismo de Lagrange. A lagrangiana é definida como sendo a diferença entre energia cinética e a potencial, e também levam as equações de movimento de Newton. As duas formulações são equivalentes, no entanto, é mais comum na literatura o uso do formalismo Lagrangeano para descrever AIMD [19,20].

A MD clássica é uma ferramenta poderosa para investigar o comportamento de sistemas moleculares em uma escala de tempo atômica ou

molecular. No entanto, é importante destacar que possui limitações, especialmente em sistemas onde efeitos quânticos significativos desempenham um papel crucial. A partir dessa limitação surge uma nova metodologia, com o propósito de obter informações mais precisas sobre a estrutura eletrônica e propriedades físicas do sistema. A fusão da MD clássica com métodos de cálculo de estrutura eletrônica resulta em uma nova abordagem, conhecida como AIMD [19,20,111]. Nesta, os elétrons são tratados como partículas quânticas, enquanto os núcleos são considerados partículas clássicas. Os métodos de AIMD mais comuns incluem a BOMD [22], Dinâmica Molecular de Ehrenfest (EMD) [112] e CPMD [21].

#### 2.4 – Dinâmica molecular de Born-Oppenheimer

A BOMD é um modelo fundamental na química quântica, utilizado para descrever o comportamento dos núcleos atômicos e elétrons em uma molécula. Esta teoria é particularmente relevante para entender e simular o comportamento de moléculas em reações químicas. Na BOMD semi-quântica, fenômenos tais como polarizabilidade, transferência de cargas e quebras e formações de ligações são tratados explicitamente. As aproximações adiabáticas e de Born-Oppenheimer nos permite separar os movimentos nucleares dos movimentos eletrônicos [113]. A precisão da AIMD depende criticamente do nível de teoria usado na obtenção da função de onda do estado fundamental. Esta tarefa não é trivial e pode ser computacionalmente bastante trabalhosa.

Dentro da aproximação adiabática, Born e Huang sugeriram um ansatz para desacoplar os movimentos eletrônicos e nucleares. Este ansatz propõe escrever a função de onda dependente do tempo como:

$$\Psi(\vec{R}, \vec{r}, t) = \sum \varphi(\vec{R}, \vec{r}) \cdot \chi_K(\vec{R}, t), \quad (29)$$

onde as funções podem ser vistas como sendo os coeficientes da expansão da função de onda total em termos de funções de ondas eletrônicas  $\varphi(\vec{R}, \vec{r})$  e nucleares  $\chi_K(\vec{R}, t)$ . Na mecânica quântica, a probabilidade de encontrar uma partícula em uma determinada posição é proporcional à norma quadrada da

função de onda associada a essa partícula. Então, ao calcular a norma quadrada, ou seja, multiplicando esse ansatz pelo complexo conjugado  $\varphi^*_{K'}$  e integrando em relação as coordenadas eletrônicas aplicado a equação de Schrödinger dependente do tempo, é possível chegar nas equações fundamentais que regem a MD diabática.

$$\left[ \sum_{\alpha} -\frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 + E_K(\vec{R}) \right] \chi_{K'} + \sum_{K'} A_{KK'} = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \chi_{K'} , \quad (30)$$

$$E_K(\vec{R}) = \langle \varphi_K(\vec{r}, \vec{R}) | \hat{H}_{el} | \varphi_{K'}(\vec{r}, \vec{R}) \rangle. \quad (31)$$

O termo  $A_{KK'} = -\sum_{\alpha} \frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} [\chi_{K'} \langle \varphi^*_{K'} | \nabla^2 | \varphi_{K'} \rangle + 2 \nabla \chi_{K'} \langle \varphi^*_{K'} | \nabla | \varphi_{K'} \rangle]$  é chamado de operador de acoplamento diabático. Para chegarmos nas equações de movimento para uma dinâmica adiabática, despreza-se os termos da diagonal principal, ou seja, impõem-se que não há mudança no estado quântico durante a propagação das equações. Todos os termos em que  $K \neq K'$  são considerados nulos, desta forma, resta somente os termos em que  $K = K'$ . Então, as equações de movimento para a dinâmica adiabática se resumem a:

$$\left[ \sum_{\alpha} -\frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 + E_K(\vec{R}) \right] \chi_K + A_{KK} = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \chi_K , \quad (32)$$

$$E_K(\vec{R}) = \langle \varphi_K(\vec{r}, \vec{R}) | \hat{H}_{el} | \varphi_K(\vec{r}, \vec{R}) \rangle. \quad (33)$$

No processo adiabático, não ocorre mudança de estado quântico. Este processo é lento, a nuvem eletrônica é capaz de acompanhar o movimento do núcleo instantaneamente, dessa forma, a densidade de probabilidade inicial vai ser diferente da densidade final  $|\Psi_i|^2 \neq |\Psi_f|^2$ . Isso porque, os elétrons conseguem se ajustar a cada nova configuração nuclear sem mudar o estado quântico, ou seja, o estado quântico final não é uma mistura de estados quânticos. Essa aproximação é garantida pelo teorema adiabático onde o operador  $A_{KK'}$  pode ser escrito como  $A_{KK}$ .

A aproximação de Born-Oppenheimer dentro da MD consiste em desprezar o operador  $A_{KK}$ . Logo as equações de movimento para a BOMD podem ser escritos como:

$$\left[ \sum_{\alpha} -\frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 + E_K(\vec{R}) \right] \chi_K = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \chi_K, \quad (34)$$

$$E_K(\vec{R}) = \langle \varphi_K(\vec{r}, \vec{R}) | \hat{H}_{el} | \varphi_K(\vec{r}, \vec{R}) \rangle. \quad (35)$$

Além disso, utiliza-se de uma forma polar para escrever a função de onda nuclear (Equação 36). Nesta, os núcleos são propagados classicamente, mas a energia potencial é calculada quânticamente através da DFT.

$$\chi_K(R, t) = A_K(R, t) \cdot e^{iS_K(R, t)/\hbar}. \quad (36)$$

Uma vez obtida a energia de Khon-Sham para o conjunto de coordenadas nucleares, as forças sobre os núcleos podem ser calculadas de acordo com a mecânica clássica de Hamilton:  $\dot{p} = \nabla V_K(\vec{R})$ , como  $V_K(\vec{R}) = E_K(\vec{R})$ , então  $\dot{p} = -\nabla E_K(\vec{R})$ . De acordo com a segunda lei de Newton a força sobre os átomos pode ser escrita como:

$$F_{\alpha} = \dot{p} \quad \rightarrow \quad F_{\alpha} = -\nabla E_K(\vec{R}), \quad (37)$$

$$F_{\alpha} = \langle \varphi_K(\vec{r}, \vec{R}) | \nabla_{R_{\alpha}} \hat{H}_{el} | \varphi_K(\vec{r}, \vec{R}) \rangle. \quad (38)$$

A função de onda eletrônica deve ser minimizada a cada novo passo para que os núcleos possam propagar na superfície de Born-Oppenheimer no estado  $K$ . A integração das equações de movimento de Born-Oppenheimer geralmente envolve a discretização do tempo e a aplicação de métodos numéricos para resolver as equações diferenciais resultantes. Esses métodos são baseados nos métodos das diferenças finitas.

## 2.5 - Dinâmica molecular de Car-Parrinello

A CPMD é uma abordagem muito útil que permite simulações realísticas da MD em sistemas onde as interações eletrônicas desempenham um papel crucial. Nesta dinâmica, o sistema é dividido em dois subsistemas: o subsistema iônico, composto pelos núcleos e elétrons da camada interna, e o subsistema eletrônico, formado pelos elétrons mais externos. Em 1985, os pesquisadores Roberto Car e Michelle Parrinello propuseram uma lagrangiana estendida [21] escrita na forma de:

$$\mathcal{L} = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} M_{\alpha} \dot{R}_{\alpha}^2 + \mu \langle \dot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) | \dot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) \rangle - \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_{i,j} \Lambda_{i,j} (\langle \varphi_i(\vec{r}) | \varphi_j(\vec{r}) \rangle - \delta_{i,j}). \quad (39)$$

O primeiro termo representa a energia cinética dos núcleos; o segundo representa a energia eletrônica fictícia;  $\mu$  é a massa fictícia ou parâmetro de adiabaticidade ou ainda parâmetro de inércia, cuja função é manter a função de onda eletrônica otimizada na superfície de Born-Oppenheimer durante sua propagação temporal, ou seja, não deixar que ocorra troca de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico. O terceiro termo é a energia potencial do sistema, o quarto e último termo, representa a restrição de ortonormalidade para as funções de onda eletrônicas  $\langle \varphi_i(\vec{r}) | \varphi_j(\vec{r}) \rangle = \delta_{i,j}$ , impostas pelos multiplicadores de Lagrange,  $\Lambda_{i,j}$ .

Esta lagrangiana é assim definida para que possa recuperar a equação de movimento de Newton pela minimização do funcional de ação ( $S$ ). O funcional da ação está representado pela Equação 40. De acordo com o princípio da ação mínima,  $S$ , é um postulado fundamental da mecânica clássica, que estabelece que a trajetória seguida por um sistema físico é aquela que minimiza o funcional de ação.

$$S = \int \mathcal{L}[\varphi(t), \dot{\varphi}(t), R(t), \dot{R}(t), t] dt. \quad (40)$$

A minimização do funcional da ação é obtida através das equações de Euler-Lagrange, Equação 41:

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial R_{\alpha}} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{R}_{\alpha}} \right) \quad e \quad \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \varphi^*} = \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\varphi}} \right). \quad (41)$$

Portanto, ao aplicar a equação de Euler-Lagrange para minimizar o funcional de ação dentro do formalismo da lagrangeana de Car-Parrinello, obtém-se as equações de movimentos para o núcleo (Equação 42) e elétrons (Equação 43).

$$M \ddot{R}_{\alpha} = -\nabla_{\alpha} \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle, \quad (42)$$

$$\mu \ddot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) = -\frac{\delta}{\delta \varphi_i^*} \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_j \Lambda_{i,j} \varphi_j(\vec{r}, \vec{R}). \quad (43)$$

Para tratar a equação de movimento dos elétrons é necessário utilizar o formalismo do funcional de energia de KS, usando a DFT, assim as equações de movimentos de Car-Parrinello para o núcleo e para os elétrons podem ser reescritas, respectivamente como:

$$M \ddot{R}_\alpha = -\nabla_\alpha \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle, \quad (44)$$

$$\mu \ddot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) = -H_{el}^{KS}(\vec{r}, \vec{R}) | \varphi_i \rangle + \sum_j \Lambda_{i,j} \varphi_j(\vec{r}, \vec{R}). \quad (45)$$

O subsistema iônico é tratado classicamente seguindo as leis de Newton (Equação 46), e o subsistema eletrônico são tratados quanticamente utilizando o formalismo da DFT (Equação 47).

$$M \ddot{R}_\alpha = F_\alpha = -\frac{\partial H_{el}^{KS}[R_\alpha, \varphi_i]}{\partial R_\alpha}, \quad (46)$$

$$\mu \ddot{\varphi} = -\frac{\delta H_{el}^{KS}[R_\alpha, \varphi_i]}{\delta \varphi_i^*} + \sum_j \Lambda_{i,j} \varphi_j. \quad (47)$$

Para realizar uma simulação de CPMD, é necessário resolver as equações de movimento acopladas para os elétrons e os núcleos. Isso é feito iterativamente, utilizando uma abordagem de otimização de estados autoconsistentes (SCF), em que os estados eletrônicos e as posições nucleares são ajustados para minimizar a energia total do sistema. Após obter as equações de movimento, é necessário utilizar algum algoritmo para integrar as equações e obter a trajetória do sistema. Um dos algoritmos utilizados para integrar as equações de movimento de Car-Parrinello é o algoritmo de *Velocity Verlet* [114].

## 2.6 – Integrais das equações de movimento

Na MD a propagação das equações de movimento afim de obter a trajetória do sistema é realizada através de algoritmos de integrações. A obtenção da trajetória do sistema, através da integração das equações de movimento é efetuada por meio de algoritmos fundamentados nos métodos das

diferenças finitas. Uma trajetória consiste em uma sequência de pontos no espaço de fase, onde cada ponto representa um estado específico. Cada estado, por sua vez, é caracterizado por um conjunto de posições e velocidades. Os algoritmos mais utilizados são os de Verlet [115], Velocity-Verlet [116], Leap-Frog [117] e Beeman [118].

Dentre os algoritmos utilizados para integrar as equações de movimento na MD, podemos citar o algoritmo de Verlet [114,115]. Este método é capaz de determinar a posição e velocidade da partícula em um determinado intervalo de tempo ( $t + \delta t$ ). O algoritmo é derivado usando a expansão de Taylor:

$$\vec{r}(t + \delta t) = \vec{r}(t) + \vec{\dot{r}} \delta t + \frac{\vec{\ddot{r}}}{2!} (\delta t)^2 + \mathcal{O}(\delta t)^3, \quad (48)$$

$$\vec{r}(t - \delta t) = \vec{r}(t) - \vec{\dot{r}} \delta t + \frac{\vec{\ddot{r}}}{2!} (\delta t)^2 - \mathcal{O}(\delta t)^3. \quad (49)$$

Considerando a equação de movimento que rege a MD para uma partícula geralmente expressa como  $F = ma$ , em que a  $v = \frac{ds}{dt} = \dot{r}(t)$  e  $a = \frac{dv}{dt} = \ddot{r}(t)$ . Para achar a nova posição, basta somar a posição do tempo anterior ( $t - \delta t$ ) com a posição do tempo seguinte ( $t + \delta t$ ):

$$\vec{r}(t + \delta t) = 2\vec{r}(t) - \vec{r}(t - \delta t) + \frac{\vec{F}_\alpha}{m_\alpha} (\delta t)^2. \quad (50)$$

Uma vez conhecida a posição, é possível determinar a velocidade subtraindo a Equação 48 da Equação 49:

$$\vec{v}(t) = \frac{\vec{r}(t + \delta t) - \vec{r}(t - \delta t)}{2\delta t}. \quad (51)$$

O algoritmo de Verlet é amplamente utilizado em simulações de MD e física computacional. O algoritmo destaca-se por sua simplicidade, precisão e estabilidade, o que contribui para sua ampla popularidade entre os simuladores. A principal limitação do algoritmo de Verlet é que as velocidades no instante  $t$  só são calculadas após obter as posições no instante, provocando um grande armazenamento de dados na memória do computador. Com o objetivo de superar essa dificuldade, foram feitas modificações no algoritmo de Verlet, dando origem ao algoritmo de Velocity Verlet. Neste método, as

posições e velocidades podem ser calculadas simultaneamente, o que contribui para uma redução significativa do armazenamento de dados na memória.

O algoritmo de Velocity Verlet é semelhante ao algoritmo de Verlet, no entanto, incorpora uma atualização adicional para a aceleração no final do passo de tempo, melhorando ainda mais a precisão numérica. Esse algoritmo também é derivado da expansão de Taylor, nas quais as posições e as velocidades podem ser calculadas como:

$$\vec{r}(t + \delta t) = \vec{r}(t) + \vec{v}(t) \delta t + \frac{\vec{a}(t)}{2!} (\delta t)^2, \quad (52)$$

$$v(t + \delta t) = v(t) + \vec{v}(t) \delta t + \frac{\vec{a}(t)}{2!} (\delta t)^2. \quad (53)$$

Onde  $\vec{r}$  é a posição da partícula no espaço e  $v$  a velocidade. Assumindo  $\vec{v}(t) = a$  e usando o método das diferenças finitas, obtém-se  $\vec{v}$ :

$$\vec{v}(t) = \frac{a(t + \delta t) - a(t)}{\delta t}. \quad (54)$$

Substituindo a Equação 54 na Equação 53, temos:

$$\vec{v}(t + \delta t) = \vec{v}(t) + a \delta t + \frac{a(t + \delta t) - a(t)}{2\delta t} (\delta t)^2, \quad (55)$$

$$\vec{v}(t + \delta t) = v(t) + \frac{a(t + \delta t) - a(t)}{2} \delta t. \quad (56)$$

Considerando a equação de movimento que rege a dinâmica clássica de uma partícula, obtém-se a equação de velocidade:

$$\vec{v}(t + \delta t) = \vec{v}(t) + \frac{F(t + \delta t) - F(t)}{2M} \delta t. \quad (57)$$

Este algoritmo é, com certeza, um dos mais frequentemente utilizados em simulações moleculares, proporcionando uma abordagem mais refinada e eficaz para a simulação de sistemas dinâmicos.

## CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA

### 3.1 – Cálculos estáticos

#### 3.1.1 – Índice de Fukui e mapa do potencial eletrostático

Inicialmente foram realizados cálculos de otimização da estrutura eletrônica por meio dos cálculos de DFT nos níveis B3LYP [119], PBE [120], M062X [121] e WB97XD [122,123] para a molécula de melatonina. Em todos os níveis foi utilizado o mesmo conjunto de base, 6-311++G(d,p) [123]. Os índices de Fukui e o mapa do potencial eletrostático foram calculados usando o programa Gaussian 16 (G16) [124], com o intuito de determinar qual região da molécula de melatonina são mais susceptíveis para sofrer ataques eletrofílico, nucleofílico e/ou radicalar.

Os índices de Fukui foram analisados em termos de cargas de Hirshfeld [125] e ChellPG [126] (índices de Fukui condensado), e com base nos orbitais moleculares de fronteira [127]. O programa Multiwfn [128] foi utilizado para obtenção dos índices de Fukui condensado via cargas de Hirshfeld.

#### 3.1.2 – Teoria quântica de átomo em moléculas

Os cálculos topológicos no ponto crítico de ligação (BCP, do inglês *Bond Critical Point*) foram realizados para elucidar a natureza química das interações interatômicas entre o diclofenaco e moléculas de água, utilizando a Teoria Quântica de Átomo em Moléculas (QTAIM, do inglês *Quantum Theory of Atom in Molecules*) [129,130]. Para cada ligação de hidrogênio observada, dois *frames* não correlacionados (instantes) foram escolhidos a partir da simulação da dinâmica para serem analisados: um correspondente ao menor comprimento e outro correspondente ao maior comprimento da ligação de hidrogênio. As funções de onda para cada *frame* foram obtidas usando o programa G16 [124], no nível teórico M062X/6-311++G(d,p) [121,123] através da DFT. Os parâmetros topológicos analisados incluíram a densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ , o Laplaciano da densidade eletrônica  $\nabla^2\rho(\vec{r})$ , a densidade total da energia eletrônica  $E[\rho(\vec{r})]$ , a densidade da energia potencial  $V[\rho(\vec{r})]$ , e a densidade da energia cinética  $G[\rho(\vec{r})]$ . As propriedades topológicas foram avaliadas usando o pacote de programas Multiwfn [128].

### 3.1.3 – Análises termodinâmica e cinética

Para as análises termodinâmica e cinética foram obtidas as geometrias dos estados de transição (TS, do inglês *Transition State*) a partir das simulações de BOMD, para investigação do ataque radicalar entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e a melatonina. A partir dos TSs foi obtido o que chamamos de complexos de van der Waals de entrada e saída, por meio da coordenada intrínseca de reação (IRC, do inglês *Intrinsic Reaction Coordinate*) [131]. O objetivo do cálculo da IRC foi confirmar se os TSs obtidos através da BOMD estão em conformidade com as estruturas de mínimos locais para as reações entre a melatonina e o radical  $\bullet\text{OH}$ .

Os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados utilizando o nível de teoria M062X/6-311++G(d,p) [121,123], empregando o pacote computacional G16 [124], para todos os TSs, reagentes, produtos, e complexos de van der Waals de entrada e saída. A energia livre de Gibbs para cada canal reacional foi obtida utilizando o *script* do pacote computacional *GoodVibes* (v3.2) [132]. A correção de Grimme (aproximação *quasi*-harmônica de Grimme) [133] foi implementada para contabilizar os modos de vibração de baixa frequência das energias DFT e, assim, obter as energias livres de Gibbs do sistema. Todos os parâmetros cinéticos foram calculados utilizando o Código de *Transitivity* [134], cujo detalhes do programa computacional podem ser encontrados na página *web* disponibilizada no seguinte endereço: [www.vhcsgroup.com/transitivity](http://www.vhcsgroup.com/transitivity).

## 3.2 - Simulações de dinâmica molecular

### 3.2.1 - Dinâmica molecular de Born-Oppenheimer

O estudo da colisão do radical  $\bullet\text{OH}$  contra a molécula de melatonina foi realizado usando a BOMD. Todas as simulações de BOMD foram realizadas utilizando o programa CPMD (versão 4.3) [135]. Os sistemas usados nas simulações consistiram em uma molécula do radical  $\bullet\text{OH}$  e uma molécula de melatonina colocadas em uma caixa cúbica de 21Å de arestas com condições periódicas de contorno. Essa caixa é grande o bastante para posicionar o radical  $\bullet\text{OH}$  a uma distância de aproximadamente 7Å da molécula de melatonina. Testes preliminares mostraram que a essa distância não existe interação significativa entre as duas moléculas.

A minimização da função de onda foi realizada usando o algoritmo de ODIIIS, que envolve a inversão direta no subespaço iterativo com critério de convergência de  $10^{-7}$  Hartree para a função de onda [136,137]. As equações de movimento foram integradas numericamente usando o algoritmo de *Velocity Verlet* [116]. O algoritmo de *Velocity Verlet* calcula as novas posições iônicas e as novas velocidades ao mesmo tempo usando as forças derivadas do teorema de Hellmann-Feynman. Como a velocidade inicial do radical  $\bullet\text{OH}$  é muito alta, mesmo usando a BOMD foi usado um passo relativamente pequeno, de 3 unidades atômicas de tempo que corresponde a 0,07256fs.

O caroço iônico (núcleo e elétrons das camadas mais internas) foi descrito usando os pseudopotenciais ultrasoft de Vanderbilt [138] de norma não conservada. As funções de onda dos elétrons de valência foram expandidas em termos de ondas planas, e a energia de corte usada na expansão foi de 25Ry. Para a expansão da densidade de carga foi usada energia de corte de 200Ry. O funcional de troca e correlação usado nos cálculos de DFT foi o PBE [120]. Os sistemas foram simulados no ensemble canônico NVE, ou seja, o número de partículas, o volume e a energia do sistema foram mantidos constante.

### 3.2.2 – Dinâmica molecular de Car-Parrinello

As simulações de CPMD foram conduzidas usando o programa CPMD (versão 4.3) [135]. Para quantificar os efeitos da solvatação aquosa nos parâmetros geométricos e eletrônicos do diclofenaco, foi construída uma caixa cúbica de 16Å contendo uma molécula de diclofenaco e 120 moléculas de água, simulando em condições de diluição infinita. A minimização da função de onda foi realizada usando o algoritmo ODIIIS com um critério de convergência de  $10^{-7}$  Hartree [136,137]. A temperatura iônica e a energia cinética eletrônica fictícia foram reguladas usando uma cadeia de três termostatos Nosé-Hoover [139,140]. A temperatura iônica do sistema foi fixada em 300K no ensemble canônico NVT, ou seja, o número de partículas, o volume e temperatura constantes, com condições periódicas de contorno. O intervalo de tempo para as fases de equilíbrio e produção foi definido em 5 unidades atômicas.

Empregamos uma massa fictícia ( $\mu$ ) de 400 unidades de massa atômica com o intuito de manter a adiabaticidade.

O funcional de troca e correlação PBE [120] e os pseudopotenciais ultrasoft de Vanderbilt [138] foram usados para descrever o caroço dos átomos. As funções de onda eletrônica de valência foram expandidas usando ondas planas, com energia de corte de 25 Ry, enquanto a expansão da densidade de carga foi feita com energia de corte de 200 Ry. As equações de movimento foram integradas usando o algoritmo *Velocity Verlet* [116], que calcula simultaneamente novas posições e velocidades iônicas. A trajetória da simulação foi analisada utilizando o programa gQTEA desenvolvido pelo grupo de química computacional e estrutural de Anápolis. Os detalhes do programa computacional podem ser encontrados na página *web* disponibilizada no seguinte endereço: <https://www.ademircamargo.com>.

## CAPÍTULO 4- RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 – Mapa do potencial eletrostático e índices de Fukui

O mapa do potencial eletrostático e os índices de Fukui foram realizados nos níveis B3LYP/6-311++G(d,p), M062X/6-311++G(d,p), PBE/6-311++G(d,p) e WB97XD/6-311++G(d,p). Este procedimento foi realizado nos diferentes níveis de cálculo com intuito de melhor determinar os locais de maior probabilidade de ocorrer reações químicas na molécula. O mapa do potencial eletrostático é uma representação gráfica, que mostra as variações do potencial elétrico em uma determinada região espacial [128]. Esse mapa é frequentemente utilizado em estudos teóricos e computacionais para visualizar e analisar a distribuição de cargas elétricas em moléculas ou sistemas moleculares. Esta função mede a interação eletrostática entre uma carga pontual unitária colocada em  $r$  e o sistema de interesse, definido pela Equação 59 [128].

$$V_{total}(\vec{r}) = V_{nu}(\vec{r}) + V_{ele}(\vec{r}), \quad (58)$$

$$\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|r-R_{\alpha}|} - \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr'. \quad (59)$$

Onde  $Z_{\alpha}$  representa a carga nuclear e  $\rho(r')$  a densidade eletrônica,  $r - R_{\alpha}$  e  $r - r'$  mede a distância entre carga pontual unitária e o sistema de interesse.

Os índices de Fukui, pode ser realizado com base em diferentes propriedades eletrônicas, pois se baseia na densidade eletrônica e nos gradientes de densidade para prever a reatividade molecular. A função Fukui é um conceito importante na DFT, amplamente utilizado na química computacional [128,141]. É definida de acordo com a Equação 60:

$$f(r) = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_V, \quad (60)$$

onde  $N$  é o número de elétrons presente no sistema, o termo constante  $V$  na derivada parcial é o potencial externo. Geralmente o potencial externo advém de cargas nucleares, então  $V$  pode ser visto como coordenadas nucleares para um sistema químico isolado. Não é possível avaliar diretamente a derivada parcial devido à descontinuidade quando  $N$  é inteiro [128,141]. Portanto, a

função de Fukui pode ser calculada dentro da aproximação das diferenças finitas.

Na aproximação das diferenças finitas, a função Fukui pode ser calculada inequivocamente para três situações, onde a forma aproximada da função Fukui é baseada nos orbitais de fronteira [127,128,141]:

$$\text{Ataque eletrofílico: } f^-(r) = \rho_N - \rho_{N-1} \approx \rho^{HOMO}(r),$$

$$\text{Ataque nucleofílico: } f^+(r) = \rho_{N+1} - \rho_N \approx \rho^{LUMO}(r),$$

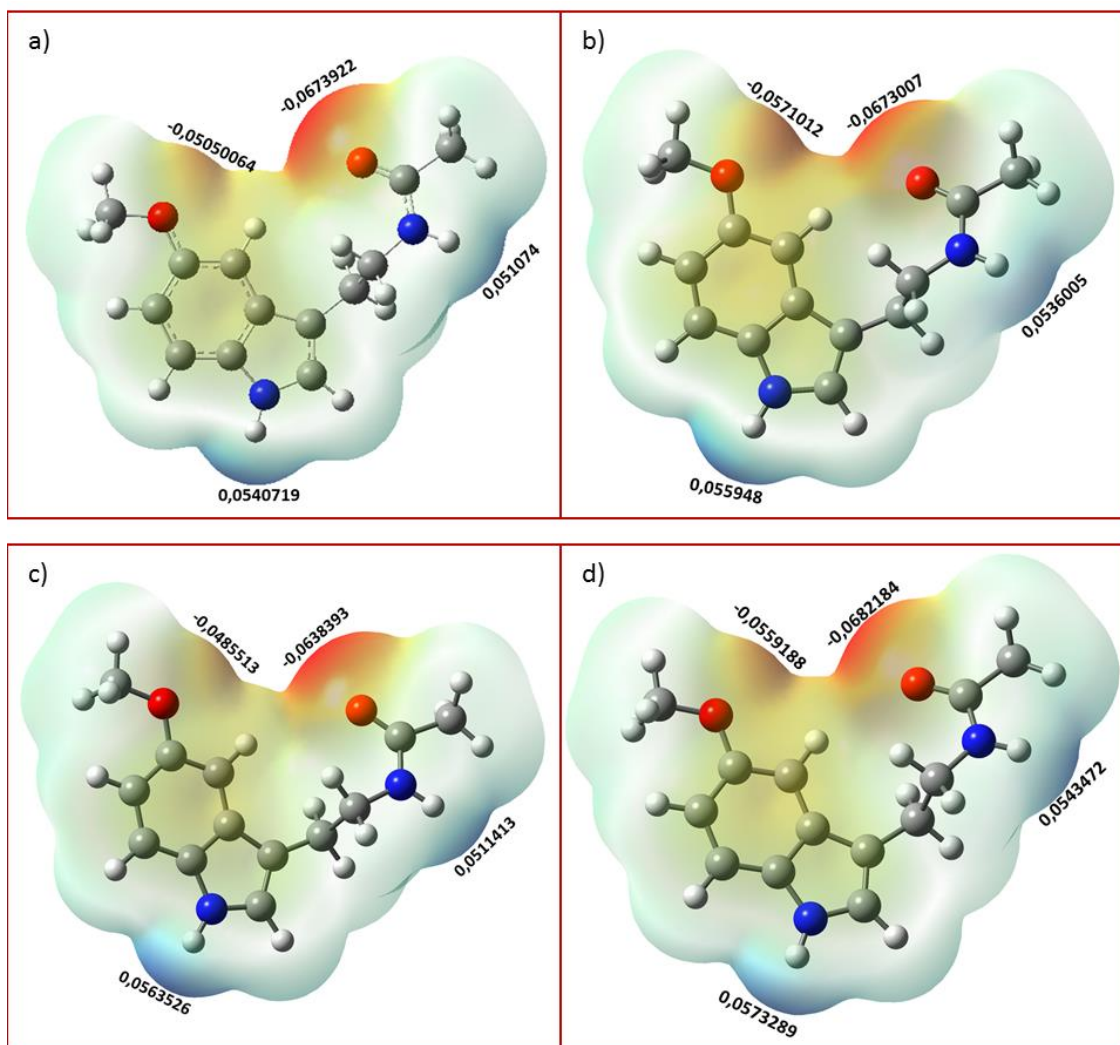
$$\text{Ataque radicalar: } f^0(r) = \frac{\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)}{2} \approx \frac{\rho^{HOMO}(r) + \rho^{LUMO}(r)}{2}.$$

Na versão condensada dessas funções, o número da população atômica é usado para representar a quantidade de distribuição de densidade eletrônica em torno de um átomo, que são uma forma de decomposição da densidade eletrônica [125,126,141]. As cargas de Hirshfeld são uma forma de distribuição de carga em uma molécula, que considera a densidade eletrônica e a contribuição de cada átomo. Por tratamento análogo, pode-se facilmente formular outros tipos de função Fukui, a condensada:

$$\text{Ataque eletrofílico: } f_A^- = q_{N-1}^A - q_N^A,$$

$$\text{Ataque nucleofílico: } f_A^+ = q_N^A - q_{N+1}^A,$$

$$\text{Ataque radicalar: } f_A^0 = \frac{(q_{N-1}^A - q_{N+1}^A)}{2}.$$



**Figura 3.** Mapa do potencial eletrostático da molécula de melatonina nos níveis teóricos: a) B3LYP/6-311++G(d,p), b) M062X/6-311++G(d,p), c) PBE/6-311++G(d,p), e d) WB97XD/6-311++G(d,p).

A Figura 3 mostra os mapas do potencial eletrostático da molécula de melatonina nos níveis teóricos B3LYP/6-311++G(d,p), M062X/6-311++G(d,p), PBE/6-311++G(d,p) e WB97XD/6-311++G(d,p). É possível observar as regiões de alta densidade eletrônica (em vermelho, cargas negativas), e as de baixa densidade eletrônica (em azul, cargas positivas). O código de cores do mapa do potencial eletrostático está dentro do intervalo de -0,06822 u.a. (vermelho mais intenso) a 0,05733 u.a. (azul mais intenso), onde a área azul representa a maior atração e a área vermelha a maior repulsão eletrônica.

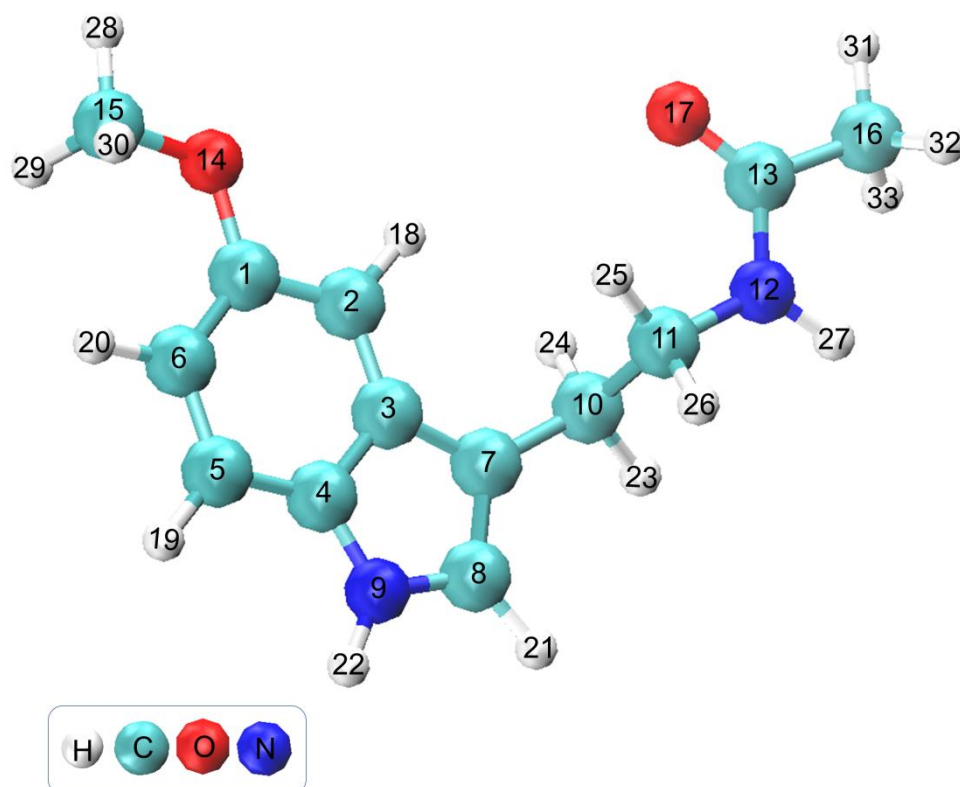
Observa-se uma alta concentração de carga eletrônica próxima ao oxigênio do grupo amida. No oxigênio ligado ao anel benzênico, nota-se que existe uma densidade eletrônica, porém, menor do que a observada na região do grupo amida e distribuída sobre o anel aromático. Isso já era esperado, uma

vez que o oxigênio é um elemento altamente eletronegativo, resultando na polarização da ligação e no deslocamento da densidade eletrônica para mais próximo do átomo de oxigênio. Além disso, à ressonância que ocorre no grupo amida, com a participação do par de elétrons livres do nitrogênio, faz com que o oxigênio tenha um caráter parcialmente negativo mais intenso, atraindo mais carga eletrônica para a sua região.

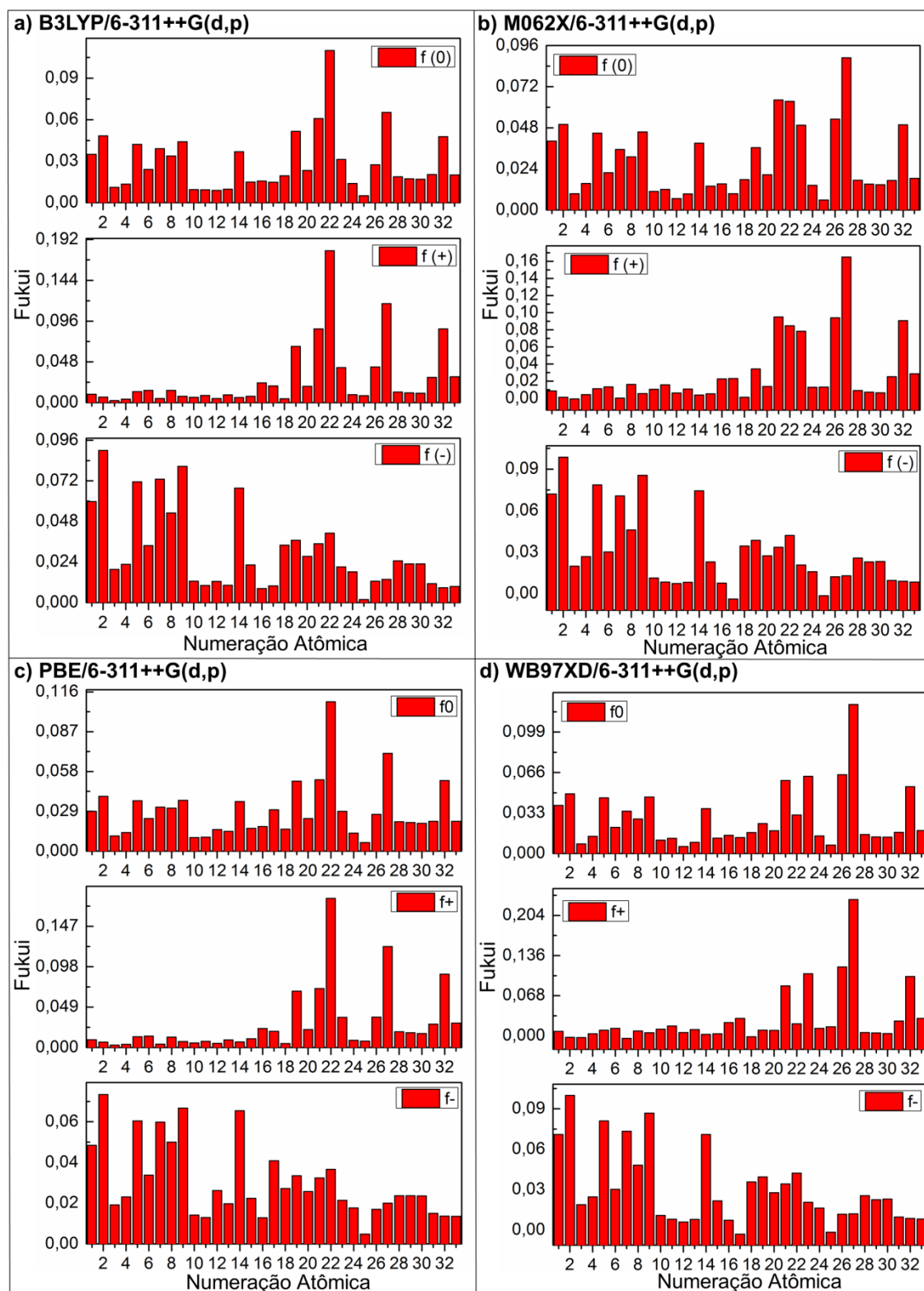
Em contra partida, observa-se uma baixa concentração de carga eletrônica no hidrogênio do grupo indol e hidrogênio do grupo amida. Isso porque o efeito indutivo do nitrogênio e a ressonância no anel aromático retiram densidade eletrônica do hidrogênio, tornando-o mais deficiente em elétrons. Logo, os oxigênios estão mais suscetíveis a ataques de um eletrófilo, principalmente no oxigênio do grupo amida, e os hidrogênios dos grupos N-H estão mais suscetíveis a ataques de um nucleófilo.

As superfícies do mapa de energia potencial são parâmetros realmente úteis para estudar a reatividade quando um eletrófilo ou um nucleófilo se aproxima, e é atraído por áreas específicas de uma molécula. Descobertas recentes fornecem *insights* sobre a região de interação intermolecular do composto melatonina, as quais são condizentes com os nossos resultados [142]. As descobertas mostraram que as áreas de potencial negativo, normalmente associadas ao par solitário de átomos mais eletronegativos, estão principalmente sobre os átomos de oxigênio, onde o O do grupo amida exibe a maior repulsão em comparação com a ligação simples realizada pelo outro oxigênio [142]. As regiões positivas mais altas no composto de melatonina são encontradas nos grupos N-H, as quais favorecem o ataque nucleofílico [142].

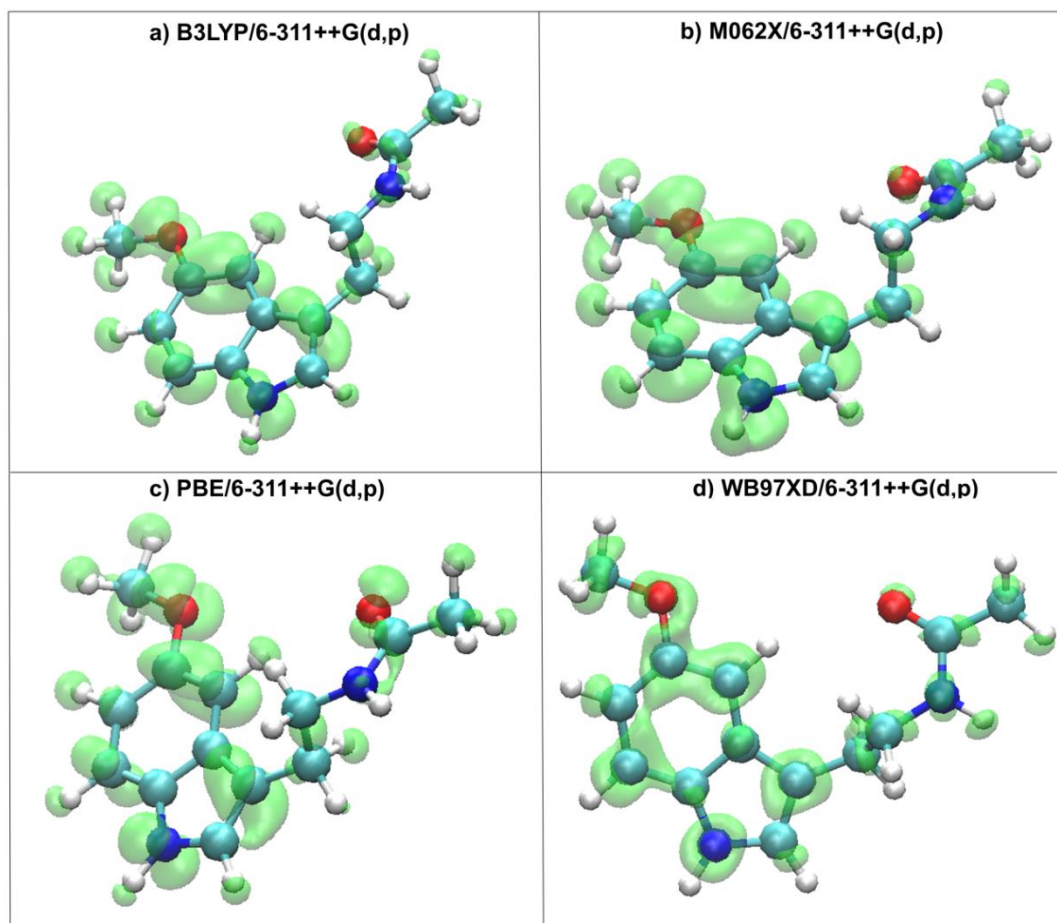
Na Figura 4, está representado a molécula de melatonina, bem como a numeração atômica adotada nos cálculos. Os índices de Fukui condensados via cargas de Hirshfeld estão representados graficamente pela Figura 5. Em anexo a este documento, estão representados os índices de Fukui condensados por cargas ChellPG (Figuras A.1 e A.2), na qual foram usadas somente para a comparação entre as metodologias (Hirshfeld e ChellPG). Também foram utilizados os orbitais moleculares de fronteira para visualizar os índices de Fukui na molécula, representados pela Figura 6.



**Figura 4.** Numeração atômica da molécula de melatonina.



**Figura 5.** Índices de fukui via cargas de Hirshfeld para ataques radiculares ( $f^0$ ), nucleofílicos ( $f^+$ ) e eletrofílicos ( $f^-$ ) da melatonina nos níveis teóricos: a) B3LYP/6-311++G(d,p), b) M062X/6-311++G(d,p), c) PBE/6-311++G(d,p), e d) WB97XD/6-311++G(d,p).



**Figura 6.** Índice de Fukui para ataque radicalar ( $f^0$ ) através dos orbitais moleculares de fronteira para a molécula de melatonina.

A análise dos índices de Fukui condensado apresentados para o ataque radicalar e nucleofílico, mostram que os átomos marcados como H21, H22, H27, e H32 são caracterizados pelos valores mais altos dos índices locais. Como resultado, esses átomos da molécula são os centros mais reativos, ou seja, têm maior capacidade de sofrer um ataque radicalar ou um ataque nucleofílico. Os átomos marcados como C1, C2, C5, C7, N9, e O14 possuem alta reatividade em relação ao ataque eletrofílico. Portanto, os índices de Fukui condensados fornecem uma maneira útil de caracterizar a distribuição de carga em uma molécula, e são amplamente utilizados em análises eletrônicas de sistemas químicos.

Analisando o índice de Fukui pelos orbitais de fronteira percebe-se uma certa correspondência com o índice de Fukui condensando, com uma probabilidade de ocorrer ataques radicalares também nos átomos H21, H22, H27, e H32. Além desses átomos, observa-se que também seria possível o ataque para vários outros locais, no entanto, o índice de Fukui via orbitais

moleculares de fronteira muito subestima estas regiões. Os orbitais moleculares, neste caso, não é uma observável, pois não possui um significado físico (o que teria um significado físico: a função de onda ao quadrado, postulado de Max Born). Os índices de Fukui calculados com base nos orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO), no contexto da DFT, utilizam os orbitais de KS. Os orbitais de KS são orbitais fictícios introduzidos para reproduzir a densidade eletrônica do sistema real. Apesar dessas limitações, o índice de Fukui ainda é uma ferramenta valiosa para prever tendências gerais de reatividade molecular, e é frequentemente utilizado na química computacional para ajudar a orientar o design de novos compostos e entender os mecanismos de reação.

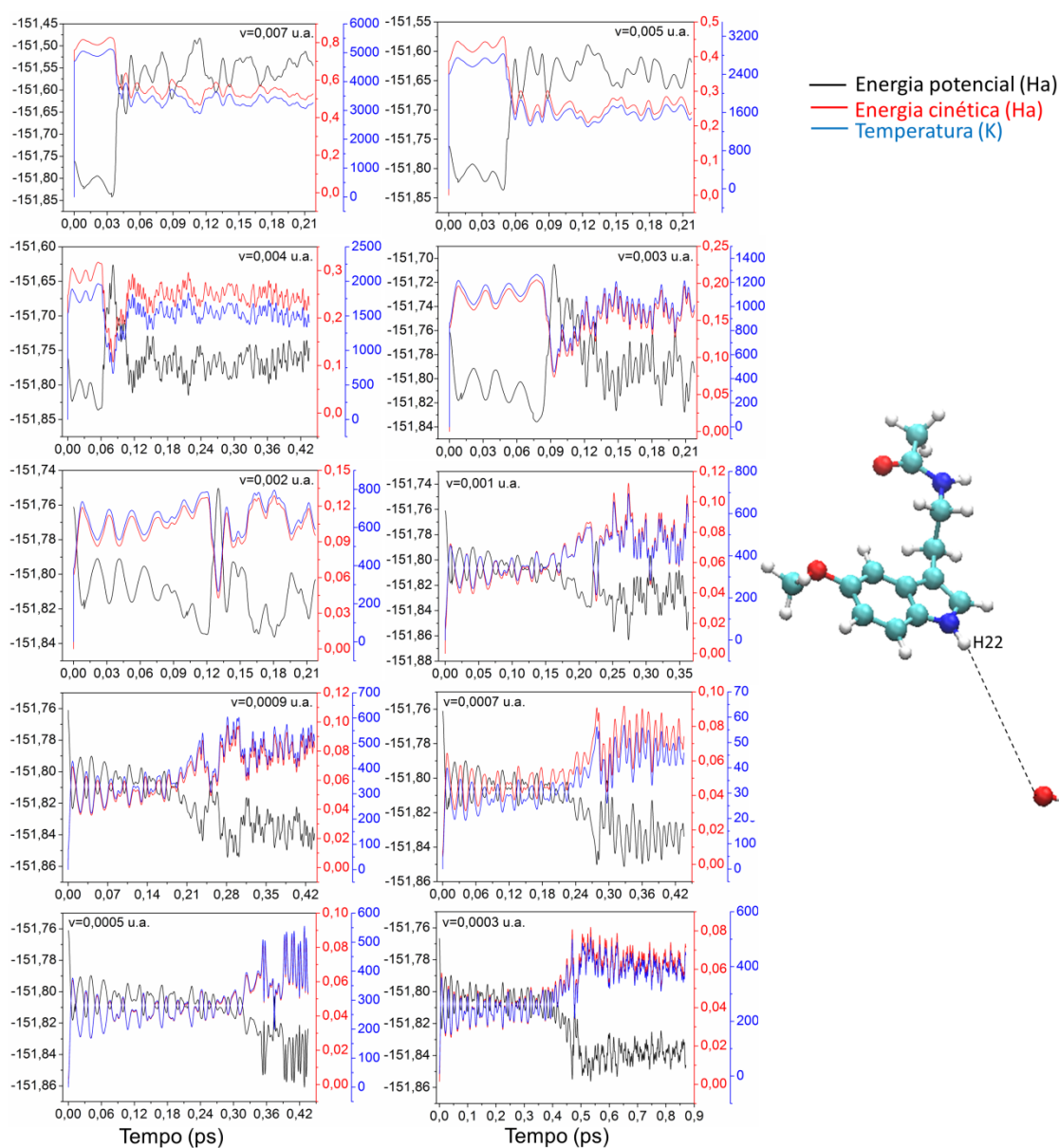
## **4.2 – Mecanismos de reação entre a melatonina e o radical •OH**

### **4.2.1 – Canal de reação 1**

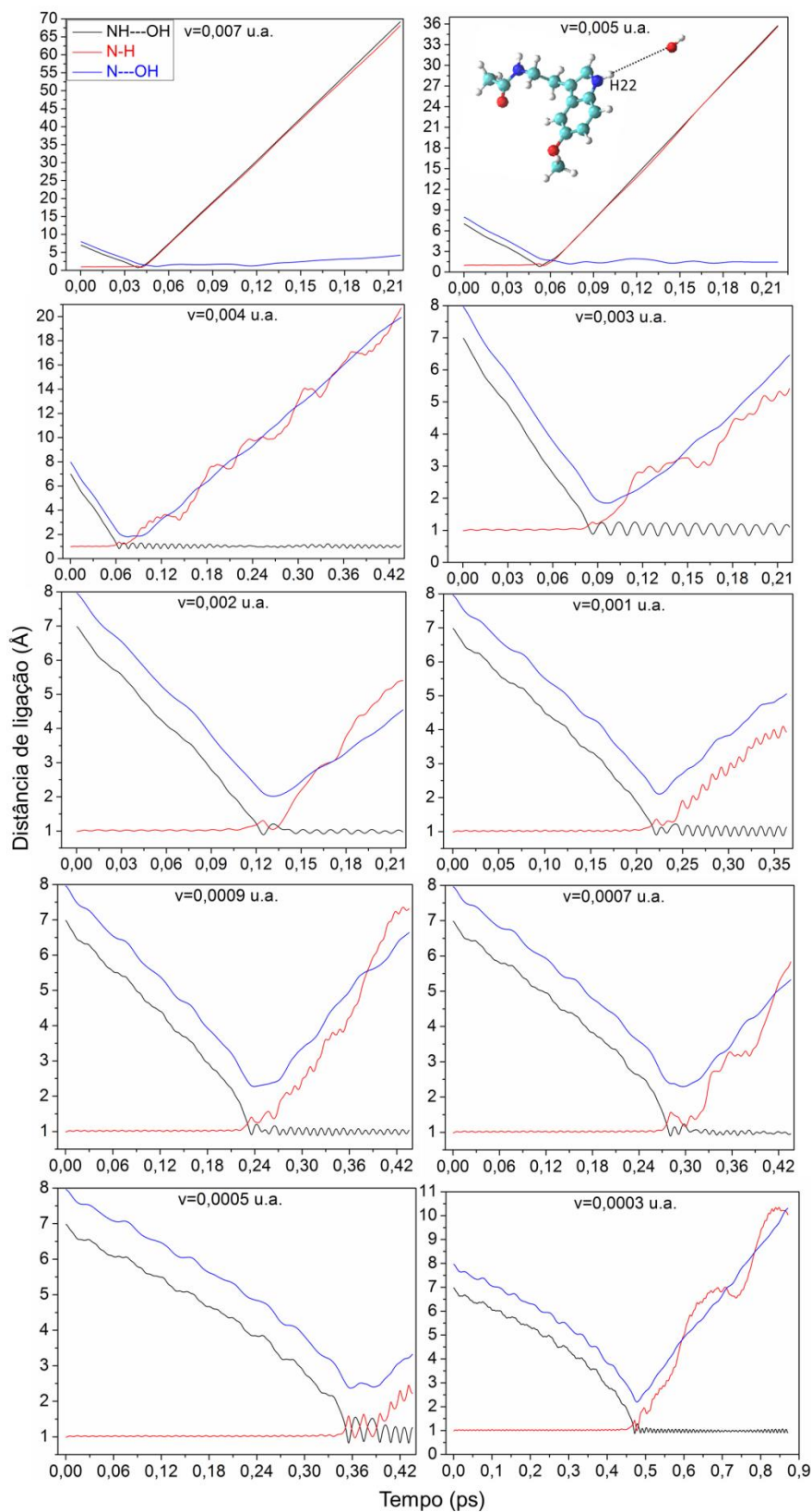
Inicialmente, o radical •OH foi posicionado no plano, a uma distância de aproximadamente 7Å do hidrogênio do grupo indol (H22) da molécula de melatonina. A essa distância, podemos afirmar que não existe interação entre os dois compostos, como mostra o perfil das curvas da energia potencial de KS (Figura 7). Ao radical •OH foi atribuído certas velocidades, e a molécula de melatonina foi mantida com energia cinética nula. As velocidades e as energias cinéticas atribuídas ao radical •OH para cada trajetória estão dispostos na Tabela 1. As barreiras de energia potencial de KS, as energias cinéticas e a temperatura podem ser visualizadas na Figura 7. A evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical •OH e os átomos da molécula de melatonina poder ser visualizadas na Figura 8. O tempo de simulação foi de aproximadamente 0,22ps para ataques com velocidades maiores, e de 0,43ps para ataques com velocidades menores.

**Tabela 1.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical •OH, de cada trajetória, para o ataque radicalar ao átomo H22 da molécula de melatonina.

Trajatórias	Velocidade ( u.a)	Velocidades (m/s)	Energia Cinética (kcal/mol)
1	0,007	$1,5314 \times 10^4$	$4,7663 \times 10^2$
2	0,005	$1,0938 \times 10^4$	$2,4318 \times 10^2$
3	0,004	$8,7507 \times 10^3$	$1,5563 \times 10^2$
4	0,003	$6,5631 \times 10^3$	$8,7544 \times 10$
5	0,002	$4,3754 \times 10^3$	$3,8908 \times 10$
6	0,001	$2,1877 \times 10^3$	9,7272
7	0,0009	$1,9689 \times 10^3$	7,8790
8	0,0007	$1,5314 \times 10^3$	4,7663
9	0,0005	$1,0938 \times 10^3$	2,4318
10	0,0003	$6,5631 \times 10^2$	$8,7544 \times 10^{-1}$



**Figura 7.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar ao átomo H22 da molécula de melatonina.



**Figura 8.** Evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e os átomos da molécula de melatonina durante a simulação de ataque radicalar ao átomo H22.

Analisando as trajetórias dos sistemas, observa-se a formação de um adulto radical nas velocidades passíveis de ocorrência de reação, entre  $v=0,004u.a.$  a  $V=0,0003u.a.$  Os *snapshots* dos intervalos de velocidades nas quais a reação ocorre podem ser visualizadas na Figura A.3, em anexo. O radical  $\bullet OH$ , ao se aproximar do grupo indol da molécula de melatonina, captura o H do grupo indol (H22), formando uma molécula de água e um adulto radical. O radical  $\bullet OH$  se aproxima da molécula de melatonina perdendo velocidade rapidamente, momento o qual ocorre o aumento na energia potencial. Ao capturar o H22, a nova água formada começa a se afastar, inicialmente com pouca velocidade e muita energia potencial. À medida que a molécula de água ganha velocidade de afastamento ocorre a diminuição na energia potencial, o que confere certa estabilidade ao sistema.

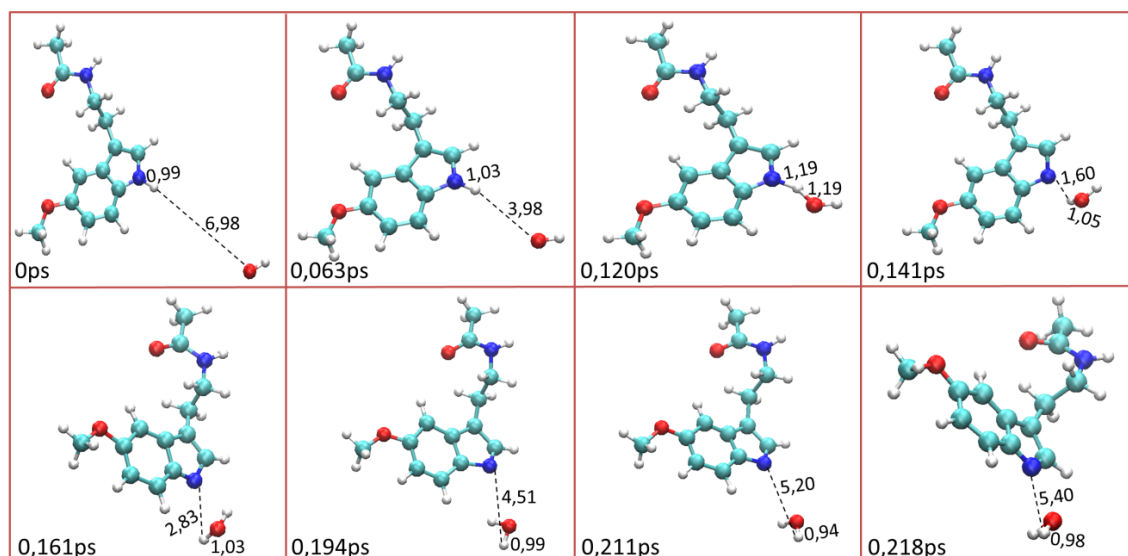
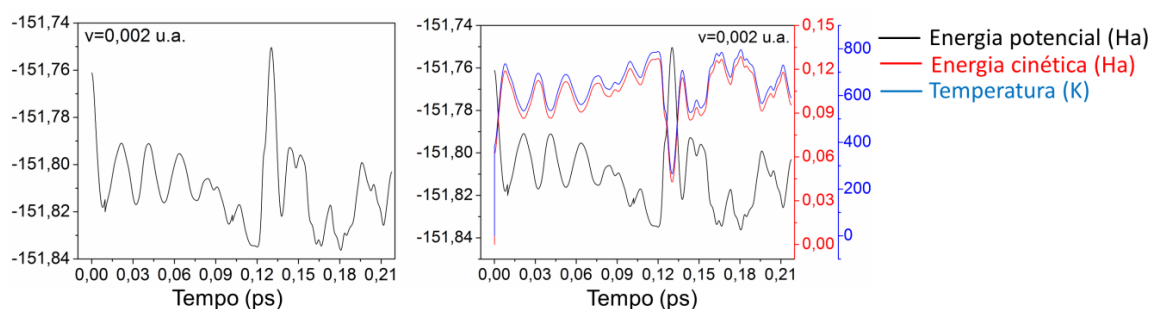
Como a dinâmica é dependente do tempo, a colisão entre as duas espécies depende de quão rápido uma espécie irá alcançar a outra espécie. Ao diminuir a velocidade do radical  $\bullet OH$  observa-se que ele se aproxima da molécula mais lentamente, conseqüentemente, a reação necessita de um tempo maior para que ocorra. Motivo pelo qual aumenta-se o tempo de simulação, conforme diminui-se a velocidade de ataque. Apesar da velocidade extremamente baixa atribuída ao radical  $\bullet OH$ , a reação não deixa de ocorrer. A reação só pararia de ocorrer, se o radical  $\bullet OH$  não tivesse energia suficiente para atravessar a barreira de energia potencial, que para este caso, é extremamente baixa. Ou se houver energia demais, como no caso em que a velocidade atribuída ao radical  $\bullet OH$  for igual ou superior a  $0,005u.a.$ , ao se chocarem, a molécula de melatonina se quebra e o H do grupo indol é ejetado com alta velocidade.

A energia potencial de interação entre o radical  $\bullet OH$  e a molécula de melatonina começam a serem percebidas conforme os átomos vão se aproximando (Figura 7). A partir desse momento, o radical  $\bullet OH$  começa a perder velocidade rapidamente ao mesmo tempo em que a energia potencial aumenta drasticamente, atingindo o primeiro pico máximo local. Neste instante, a energia cinética atinge o primeiro poço de mínimo, ou seja, a energia cinética inicial do radical  $\bullet OH$  se transformam em energia potencial, como esperado em um ensemble NVE. Isso porque, a energia clássica total do sistema é dada

pela soma da energia potencial mais a energia cinética. Então, um aumento da energia potencial é acompanhado por uma diminuição proporcional da energia cinética.

Percebe-se uma grande contribuição da energia cinética na temperatura do sistema. Desta forma, poderíamos considerar que a temperatura mais próxima a real temperatura do sistema seria aquela, em que, a energia cinética se encontra exatamente em um poço de mínimo. Neste instante, a contribuição da energia cinética seria menor, tendo uma melhor equivalência entre contribuição cinética e potencial. Nas regiões onde se observam os primeiros grandes picos de energia potencial, é possível encontrarmos os estados de transição das reações. Os picos mais evidentes para a abstração do hidrogênio (H22) podem ser vistas nas trajetórias 3, 4, 5 e 6, onde a trajetória 5 foi escolhida para análise do estado de transição.

A Figura 9 fornece uma visão geral da simulação computacional, além da energia potencial de KS, energias cinéticas e temperatura do sistema da trajetória 5, que corresponde a uma velocidade de ataque de 0,002u.a. A configuração no instante de 0,128ps foi retirada desta trajetória, e corresponde exatamente ao estado de transição para a abstração do H22 pelo radical •OH. O poço de mínimo da energia cinética e conseqüentemente, o primeiro grande pico da energia potencial se encontram em 0,130ps. A temperatura correspondente a este instante é de aproximadamente 265K, que equivale a -8,15°C, a energia cinética é de 0,04296Ha e a energia potencial é de -151,7505Ha.

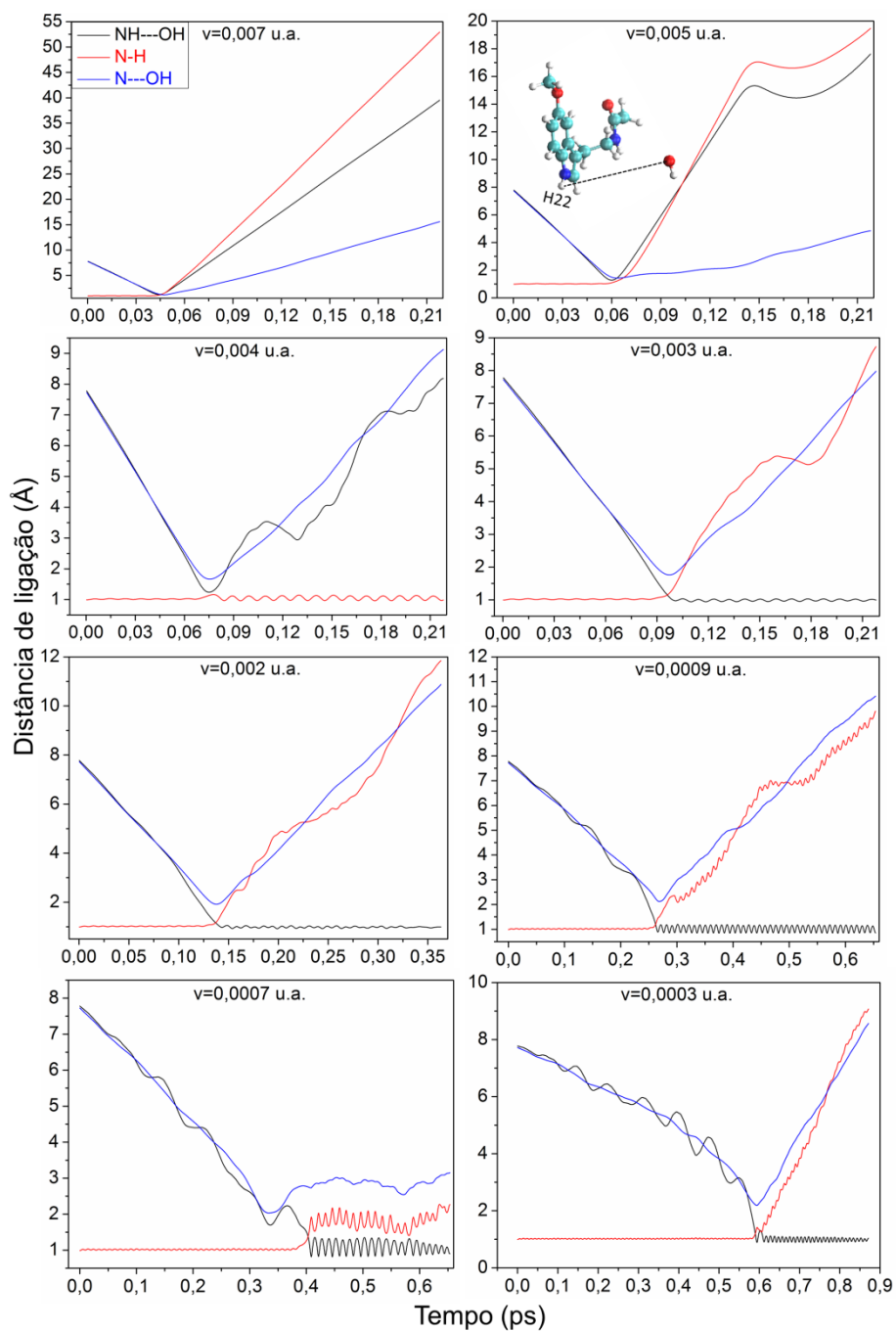


**Figura 9.** Snapshot do ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina no plano para a trajetória 5. Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura.

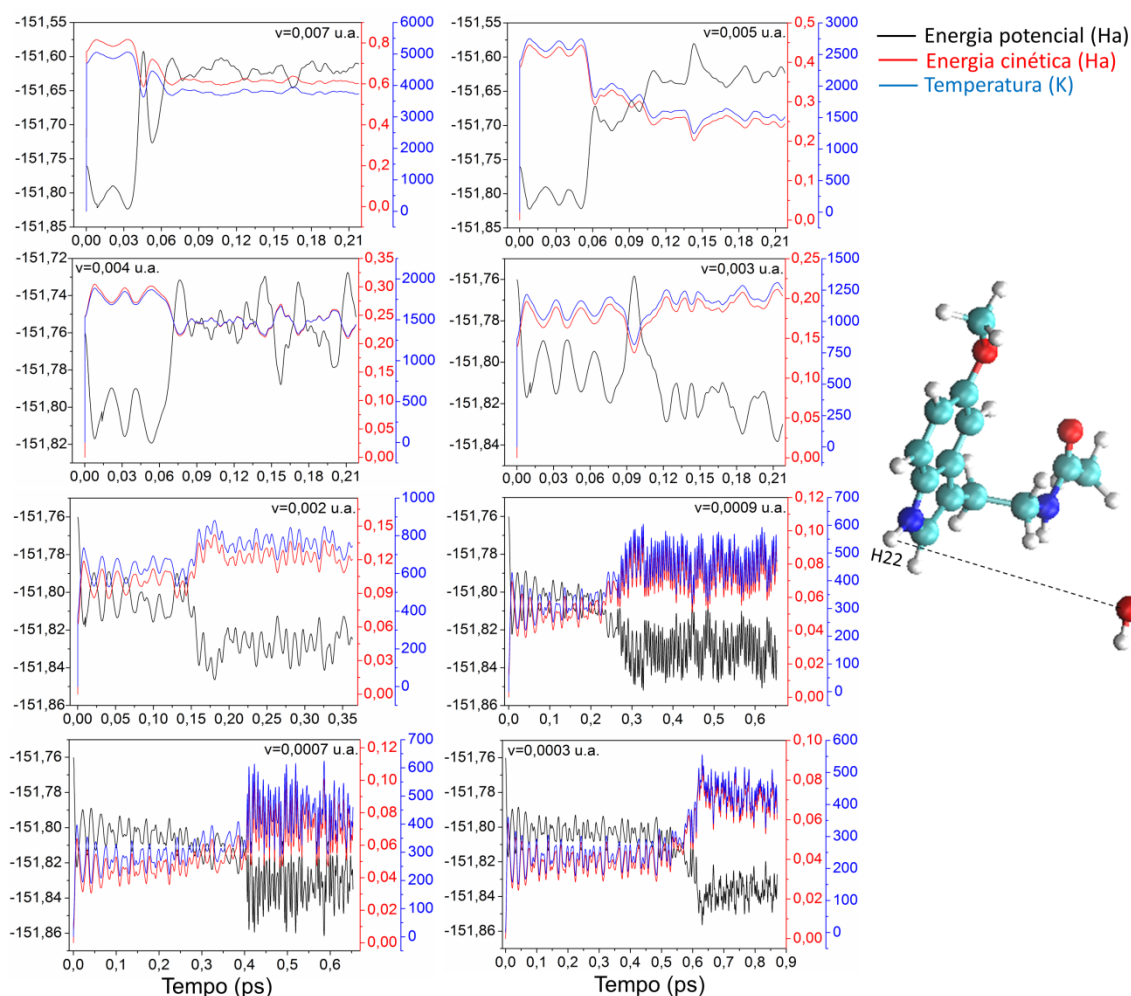
O mesmo ataque, porém em outra direção (acima do plano) também foi realizado. A Tabela 2 apresenta as velocidades correspondentes atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$  em cada trajetória. O radical  $\bullet\text{OH}$  foi posicionado a aproximadamente  $7\text{\AA}$  de distância do hidrogênio do grupo indol (H22) da molécula de melatonina, acima do plano. A evolução temporal das distâncias de ligação entre os átomos do radical  $\bullet\text{OH}$  e da melatonina estão dispostos na Figura 10, e a energia potencial de KS, energia cinética e temperatura na Figura 11.

**Tabela 2.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$ , de cada trajetória, para o ataque radicalar acima do plano ao átomo H22 da molécula de melatonina.

Trajétória	Velocidade (u.a)	Velocidades (m/s)	Energia Cinética (kcal/mol)
11	0,007	$1,5314 \times 10^4$	$4,7663 \times 10^2$
12	0,005	$1,0938 \times 10^4$	$2,4318 \times 10^2$
13	0,004	$8,7507 \times 10^3$	$1,5563 \times 10^2$
14	0,003	$6,5631 \times 10^3$	$8,7544 \times 10$
15	0,002	$4,3754 \times 10^3$	$3,8908 \times 10$
16	0,0009	$1,9689 \times 10^3$	7,8790
17	0,0007	$1,5314 \times 10^3$	4,7663
18	0,0003	$6,5631 \times 10^2$	$8,7544 \times 10^{-1}$



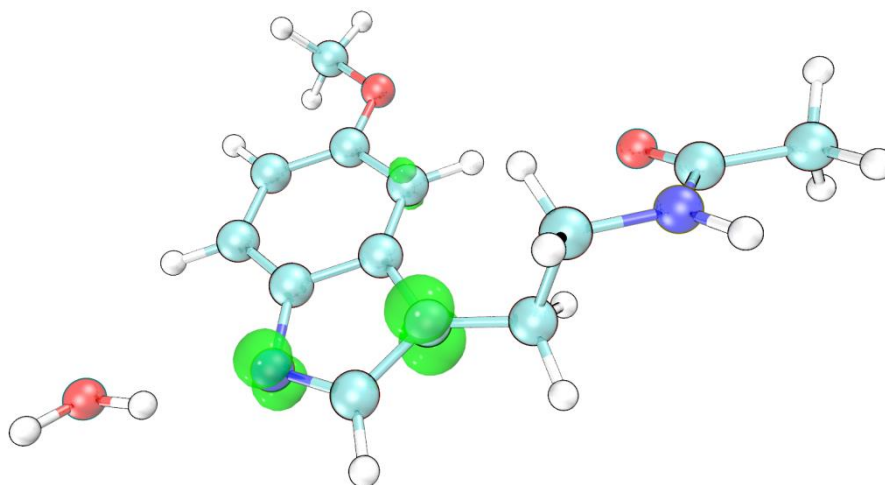
**Figura 10.** Evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e os átomos da molécula de melatonina durante a simulação de ataque radicalar ao átomo H22 acima do plano.



**Figura 11.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina acima do plano.

Observa-se que independente da direção do ataque, a reação do radical  $\bullet\text{OH}$  com o hidrogênio do grupo indol (H22) da melatonina continua a ocorrer. As velocidades passíveis de ocorrência de reação para este canal estão entre  $v=0,003\text{u.a.}$  a  $V=0,0003\text{u.a.}$  Os *snapshots* dos intervalos de velocidade nas quais a reação ocorre podem ser visualizadas na Figura A.4, em anexo. Os primeiros grandes picos de energia potencial mais evidentes estão nas velocidades  $0,003\text{u.a.}$  e  $0,002\text{u.a.}$  Assim como no ataque no plano, as regiões onde se encontram esses primeiros grandes picos é possível localizar o estado de transição para as reações. O radical  $\bullet\text{OH}$  se aproxima do hidrogênio do grupo indol da molécula de melatonina e o captura, formando uma molécula de água e um aduto radical (ver figura 12). Ao se aproximar, o radical  $\bullet\text{OH}$  perde velocidade a medida em que a energia potencial aumenta drasticamente, até

atingir um pico máximo de energia potencial e conseqüentemente um pico mínimo de energia cinética.

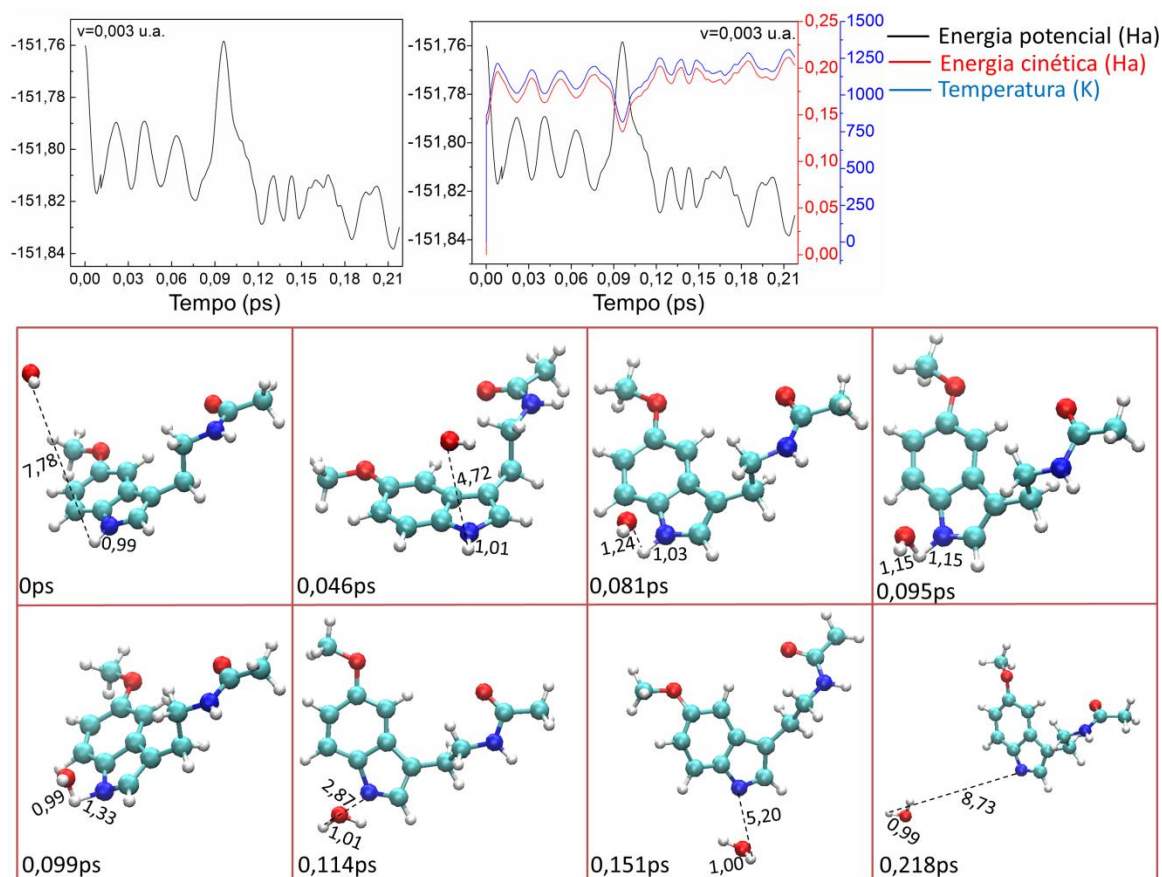


**Figura 12.** Formação de um aduto radical e uma molécula de água (abstração do H22). Diferença de densidade do elétron alpha e beta.

Nas trajetórias onde as velocidades são iguais ou superiores a 0,004u.a. a reação não ocorre. Ou seja, a energia cinética cedida ao radical  $\bullet\text{OH}$  é muito alta, a molécula de melatonina se quebra e o H do grupo indol é ejetado com alta velocidade, ou simplesmente a reação não ocorre, como no caso em que a velocidade é igual a 0,004u.a. As baixas velocidades atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$  não se tornam um impedimento para que a reação ocorra. Observa-se que mesmo que as velocidades sejam baixas, a reação continua a ocorrer, porém faz-se necessário um maior tempo de simulação.

Analisando o estado de transição para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao H22 percebe-se um único estado de transição para as trajetórias. O radical  $\bullet\text{OH}$  ao se aproximar desse grupo na molécula de melatonina se reorganiza de forma que a captura desse hidrogênio seja da melhor forma possível. O estado de transição foi retirado da trajetória 14 para o ataque ao H22 acima do plano. O *snapshot* com o perfil das curvas de energia potencial de KS, energia cinética e temperatura estão dispostos na Figura 13. A configuração no instante 0,09578ps corresponde ao estado de transição para a abstração do H22 pelo radical  $\bullet\text{OH}$ , quando o ataque ocorre fora do plano (Figura 13). O poço de mínimo da energia cinética e o primeiro grande pico da energia potencial se encontram em 0,09614ps. A temperatura correspondente a este instante é de

aproximadamente 815.596K, que equivale a 542,446°C, a energia cinética é de 0,13172Ha, e a energia potencial é de -151,758404Ha. Esses resultados sugerem que a reação do radical  $\bullet\text{OH}$  com este hidrogênio é bastante favorável neste local. Através dos estados de transição é possível determinar a cinética e a termodinâmica da reação para este canal.



**Figura 13.** Snapshot do ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina acima do plano para a trajetória 14. Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura.

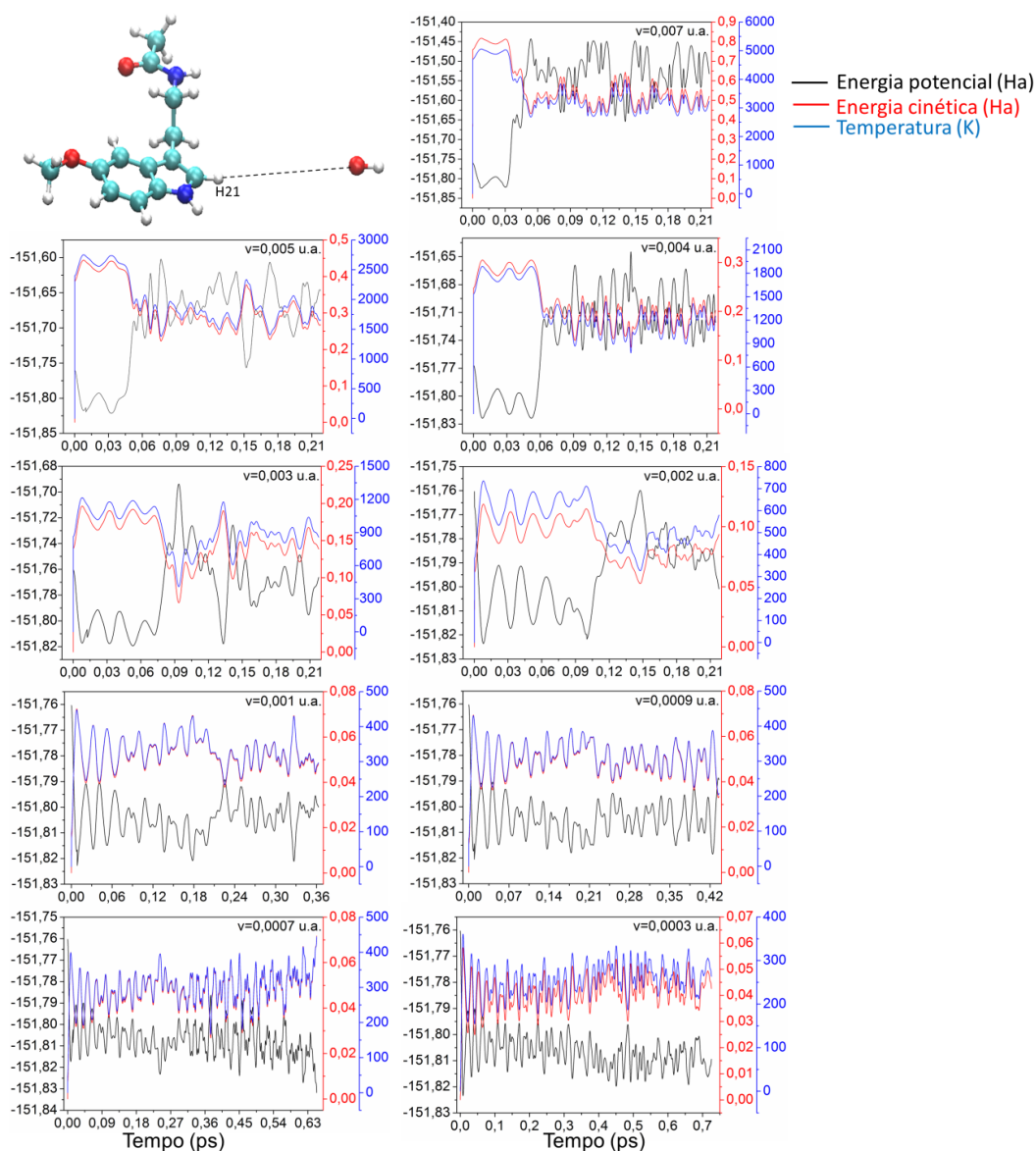
#### 4.2.2 - Canal de reação 2

Seguindo as orientações dos índices de Fukui, o radical  $\bullet\text{OH}$  foi posicionado no plano, a aproximadamente 7Å de distância do H21 da molécula de melatonina. Essa distância foi escolhida pois nesse ponto não existe interação entre os dois compostos, como podemos ver através do perfil das curvas da energia potencial de KS, dispostas na Figura 14. As velocidades e as energias cinéticas atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$  para cada trajetória estão dispostos na Tabela 3. A evolução temporal das distâncias de ligação entre os

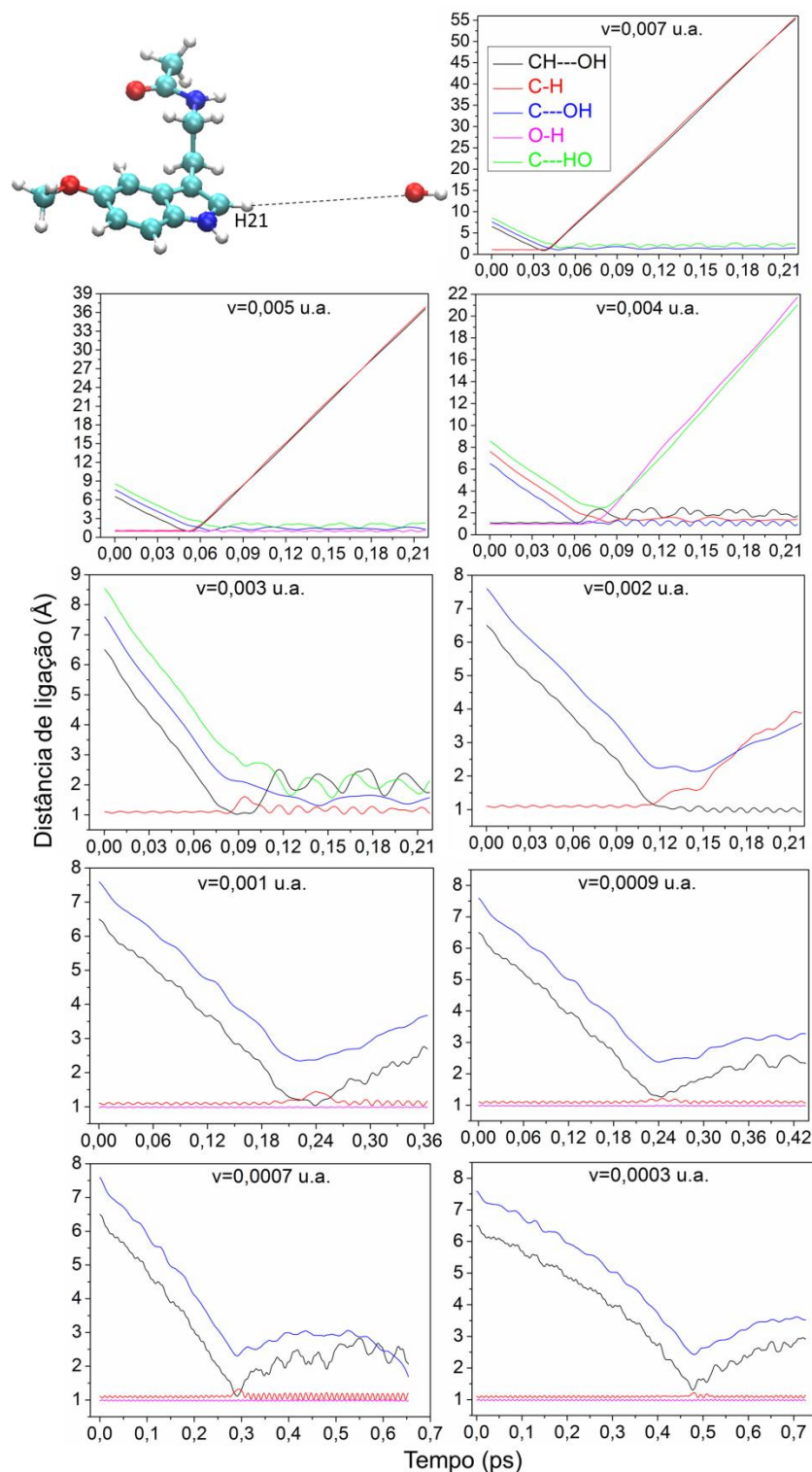
átomos do radical  $\bullet\text{OH}$  e a melatonina podem ser consultadas na Figura 15. O intervalo de velocidade de ataque estão na Figura A.5, em anexo.

**Tabela 3.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$ , de cada trajetória, para o ataque radicalar ao átomo H21 da molécula de melatonina.

Trajatórias	Velocidade (u.a)	Velocidades (m/s)	Energia Cinética (kcal/mol)
19	0,007	$1,5314 \times 10^4$	$4,7663 \times 10^2$
20	0,005	$1,0938 \times 10^4$	$2,4318 \times 10^2$
21	0,004	$8,7507 \times 10^3$	$1,5563 \times 10^2$
22	0,003	$6,5631 \times 10^3$	$8,7544 \times 10$
23	0,002	$4,3754 \times 10^3$	$3,8908 \times 10$
24	0,001	$2,1876 \times 10^3$	$9,7271 \times 10$
25	0,0009	$1,9689 \times 10^3$	7,8790
26	0,0007	$1,5314 \times 10^3$	4,7663
27	0,0003	$6,5630 \times 10^2$	$8,7544 \times 10^{-1}$



**Figura 14.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar ao átomo H21 da molécula de melatonina.

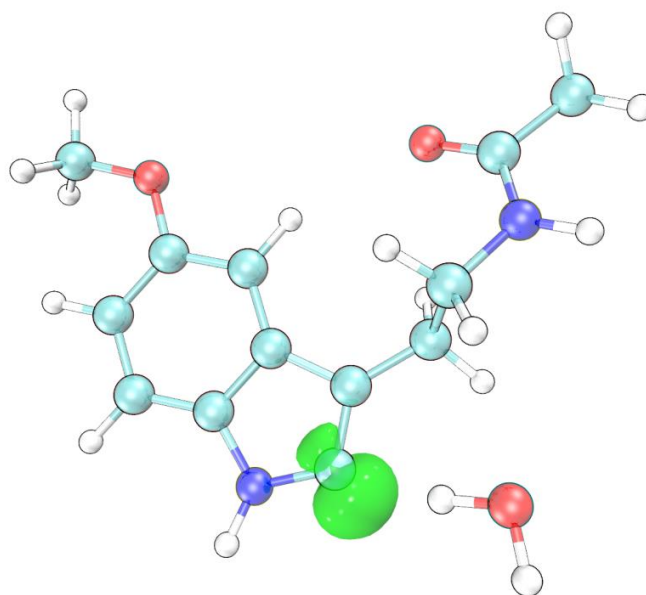


**Figura 15.** Evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e os átomos da molécula de melatonina durante a simulação de ataque radicalar ao átomo H21.

A reação do radical  $\bullet\text{OH}$  com o H21 da melatonina não parece ser muito favorável. A reação ocorre somente quando a velocidade atribuída ao radical  $\bullet\text{OH}$  é igual a 0,002u.a. Em todas as outras velocidades testadas, não se observa a captura do H21. Quando a velocidade atribuída ao radical  $\bullet\text{OH}$  é igual ou superior a 0,004u.a., a quantidade de energia leva à fragmentação da

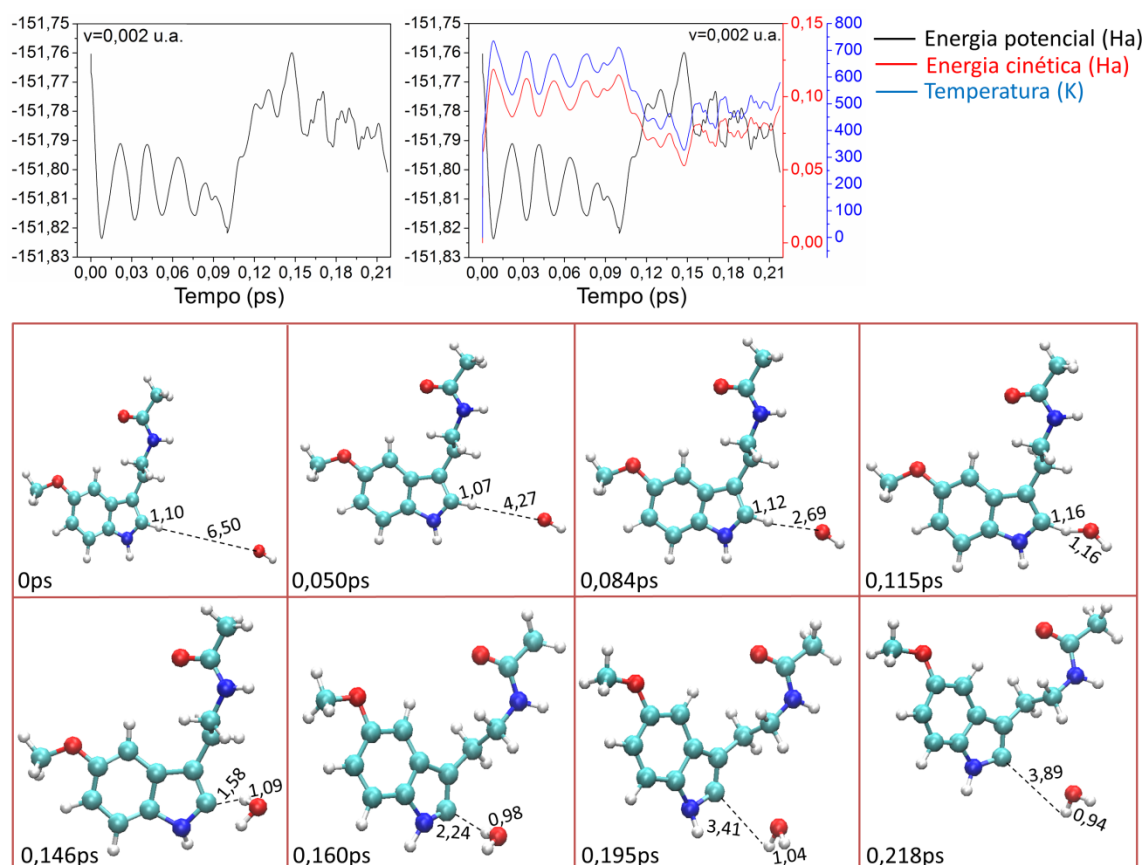
melatonina, deixando o sistema altamente instável. Nas velocidades inferiores a 0,002u.a., a energia cinética cedida ao sistema não é suficiente para que a reação ocorra. O radical  $\bullet\text{OH}$  ao se aproximar da melatonina provoca um leve alongamento na ligação C-H, a qual não é suficiente para romper essa ligação. A mesma medida em que se aproxima, o radical  $\bullet\text{OH}$  se afasta da melatonina sem provocar grandes mudanças na energia potencial no decorrer da trajetória. Na trajetória 22, a velocidade de 0,003u.a. não foi adequado para a abstração do H21. Percebe-se que o radical  $\bullet\text{OH}$  ao se aproximar da melatonina se liga ao carbono, diretamente ligado ao H21. No entanto, essa configuração é extremamente energética para ser estável.

A região onde se encontram os picos mais altos no perfil das curvas de energia potencial podem ser encontrados os estado de transição, se no caso, houver reação química. No entanto, observa-se que a energia potencial permanece mais alta após a reação ocorrer, o que indica uma certa instabilidade energética do produto formado. Tanto na trajetória 22, quanto na trajetória 23, as configurações retiradas levam á um mesmo caminho de reação, a abstração do hidrogênio (H21) (ver Figura 16), mesmo que não tenha sido possível ver a abstração na trajetória 22. Desta forma, a trajetória 23 foi escolhida para a análise do estado de transição, cuja velocidade atribuída ao radical  $\bullet\text{OH}$  é igual a 0,002u.a..



**Figura 16.** Formação de um adulto radical e uma molécula de água (abstração do H21). Diferença de densidade do elétron alpha e beta.

A Figura 17 fornece *insights* a respeito da simulação computacional, além da energia potencial de KS, energia cinética e temperatura do sistema para a trajetória 23. A configuração que corresponde ao estado de transição para esta trajetória foi retirado do instante 0,115ps. A esta velocidade a energia potencial começa a ser percebida em aproximadamente 0,10ps, quando a distância entre o oxigênio e o hidrogênio da melatonina é de 1,9Å. O radical  $\bullet\text{OH}$  ao se aproximar da molécula de melatonina, captura o H21, momento o qual a energia potencial aumenta drasticamente, atingindo o primeiro pico máximo local aos 0,147ps. Neste instante, a energia potencial do sistema é de -151,7599Ha, a energia cinética é de 0,05272Ha, e a temperatura é de 326.425K, que corresponde a 53,275°C. A nova molécula de água formada se afasta do adulto radical ganhando energia cinética, e conseqüentemente com um abaixamento na energia potencial. No entanto, observa-se certa instabilidade no produto formado.



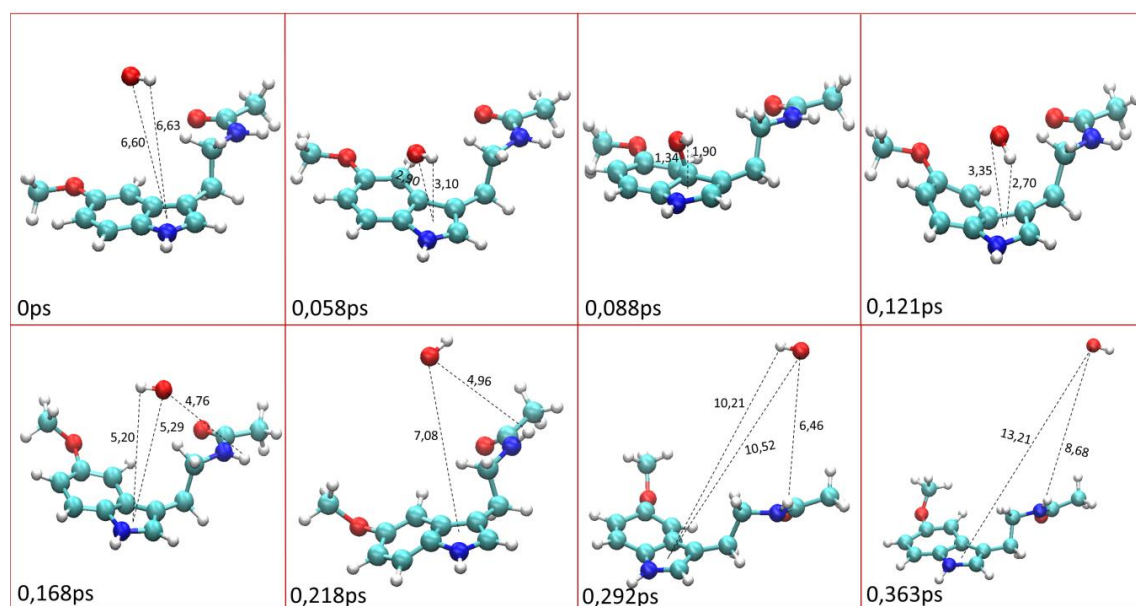
**Figura 17.** *Snapshot* do ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H21 da molécula de melatonina a para a trajetória 23. Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura.

### 4.2.3 - Canal de reação 3

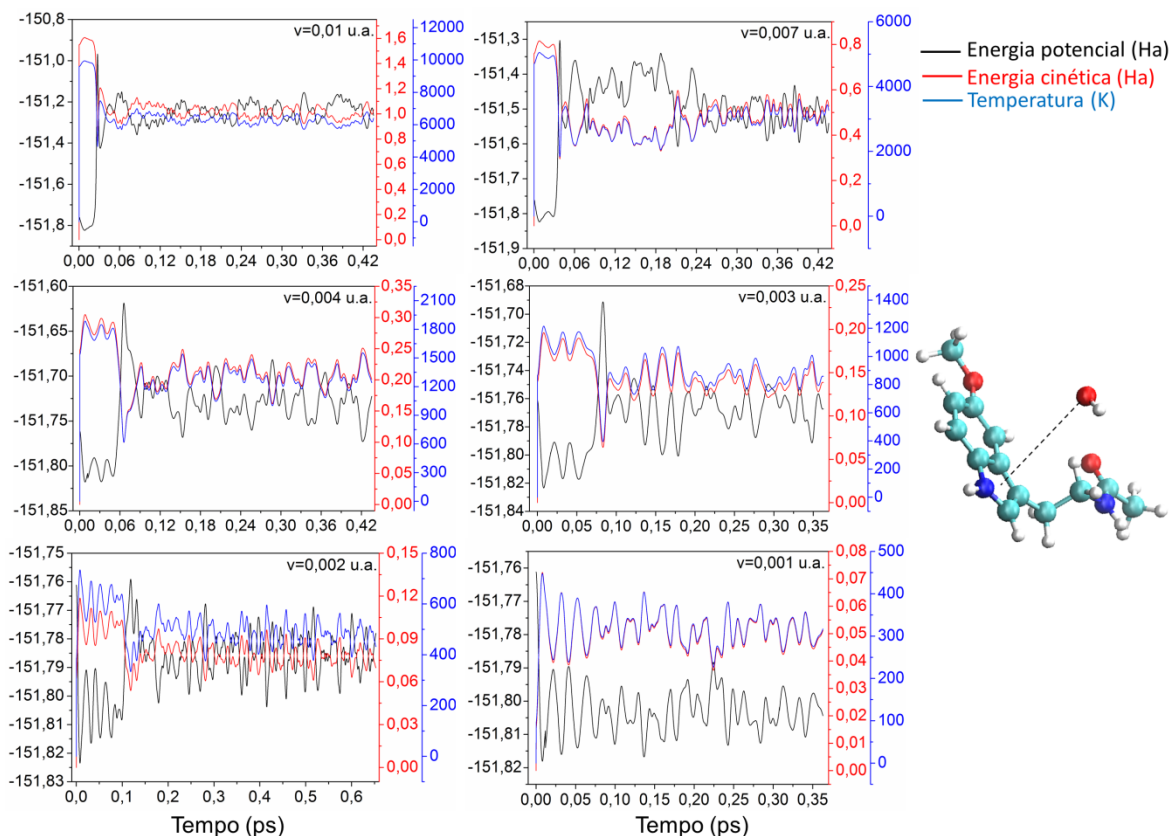
Um ataque no meio do anel do grupo indol foi realizado para saber quais as possíveis regiões de preferências do radical  $\bullet\text{OH}$  na molécula de melatonina utilizando a própria dinâmica molecular. A Tabela 4 mostra as velocidades e as energias cinéticas atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$  para cada trajetória. O radical  $\bullet\text{OH}$  foi posicionado a aproximadamente  $6\text{\AA}$  sob o anel que contém o grupo indol. A trajetória do sistema, de uma forma resumida, pode ser consultada na Figura 18, e o perfil da energia potencial de KS, energia cinética e temperatura podem ser visualizadas na Figura 19. O intervalo de velocidade de ataque do radical ao anel estão dispostos em anexo, na Figura A.6.

**Tabela 4.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$ , de cada trajetória, para o ataque radicalar ao átomo H21 da molécula de melatonina.

Trajelórias	Velocidade (u.a)	Velocidades (m/s)	Energia Cinética (kcal/mol)
28	0,01	$2,1877 \times 10^4$	$9,7271 \times 10^2$
29	0,007	$1,5314 \times 10^4$	$4,7663 \times 10^2$
30	0,004	$8,7507 \times 10^3$	$1,5563 \times 10^2$
31	0,003	$6,5631 \times 10^3$	$8,7544 \times 10$
32	0,002	$4,3754 \times 10^3$	$3,8908 \times 10$
33	0,001	$2,1876 \times 10^3$	$9,7271 \times 10$



**Figura 18.** Resumo da trajetória do sistema para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao anel de cinco membros na molécula de melatonina.



**Figura 19.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar ao anel do grupo indol na molécula de melatonina.

Nenhuma reação ocorre quando o radical  $\bullet\text{OH}$  é direcionado ao anel. O radical  $\bullet\text{OH}$  se aproxima da molécula de melatonina e logo se afasta novamente. Ao se aproximar, ele perde energia cinética ao mesmo tempo em que ocorre um ganho na energia potencial. Percebe-se um aumento brusco na energia potencial, que corresponde ao momento em que o radical  $\bullet\text{OH}$  encontra-se mais próximo do centro do anel, onde a energia cinética atinge o primeiro poço de mínimo. Logo após esta aproximação, o radical se afasta com uma alta energia cinética e consequentemente, uma baixa energia potencial, como esperado em um *ensemble* NVE.

Em praticamente todas as velocidades testadas, exceto para a velocidade 0,007u.a., percebe-se que o radical  $\bullet\text{OH}$  ao se afastar do anel do grupo indol, por si só, se aproxima da região do grupo amida. No entanto, o radical já está muito distante da molécula e não tem energia suficiente para se aproximar e causar algum efeito significativo na estrutura molecular. Se a velocidade proporcionada ao radical for igual ou superior a 0,007u.a., observa-se uma deformação na estrutura da molécula. Isso porque a energia cedida ao

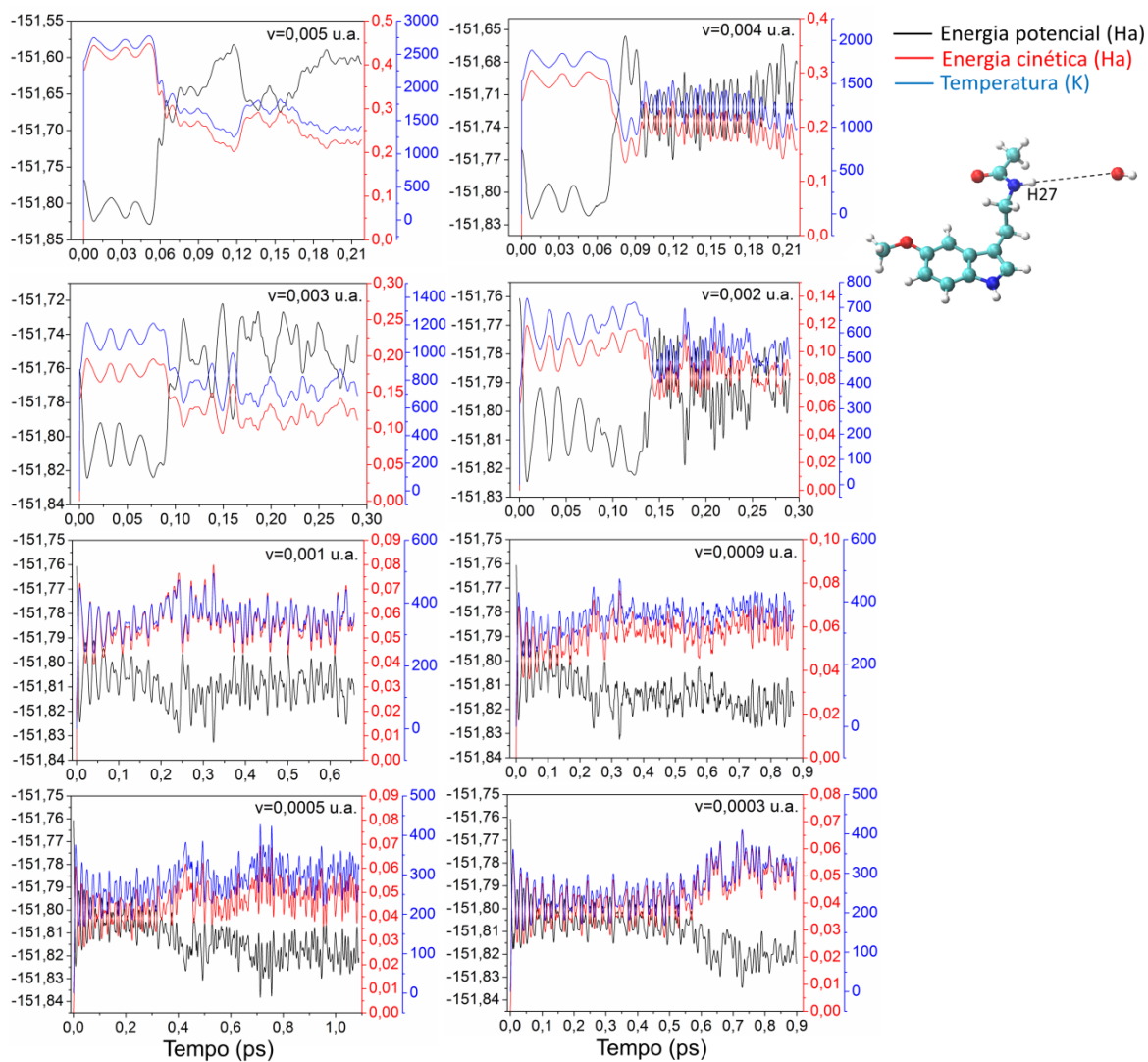
sistema é alta demais, causando uma “destruição” na molécula no momento da colisão entre as espécies.

#### 4.2.4 - Canal de reação 4

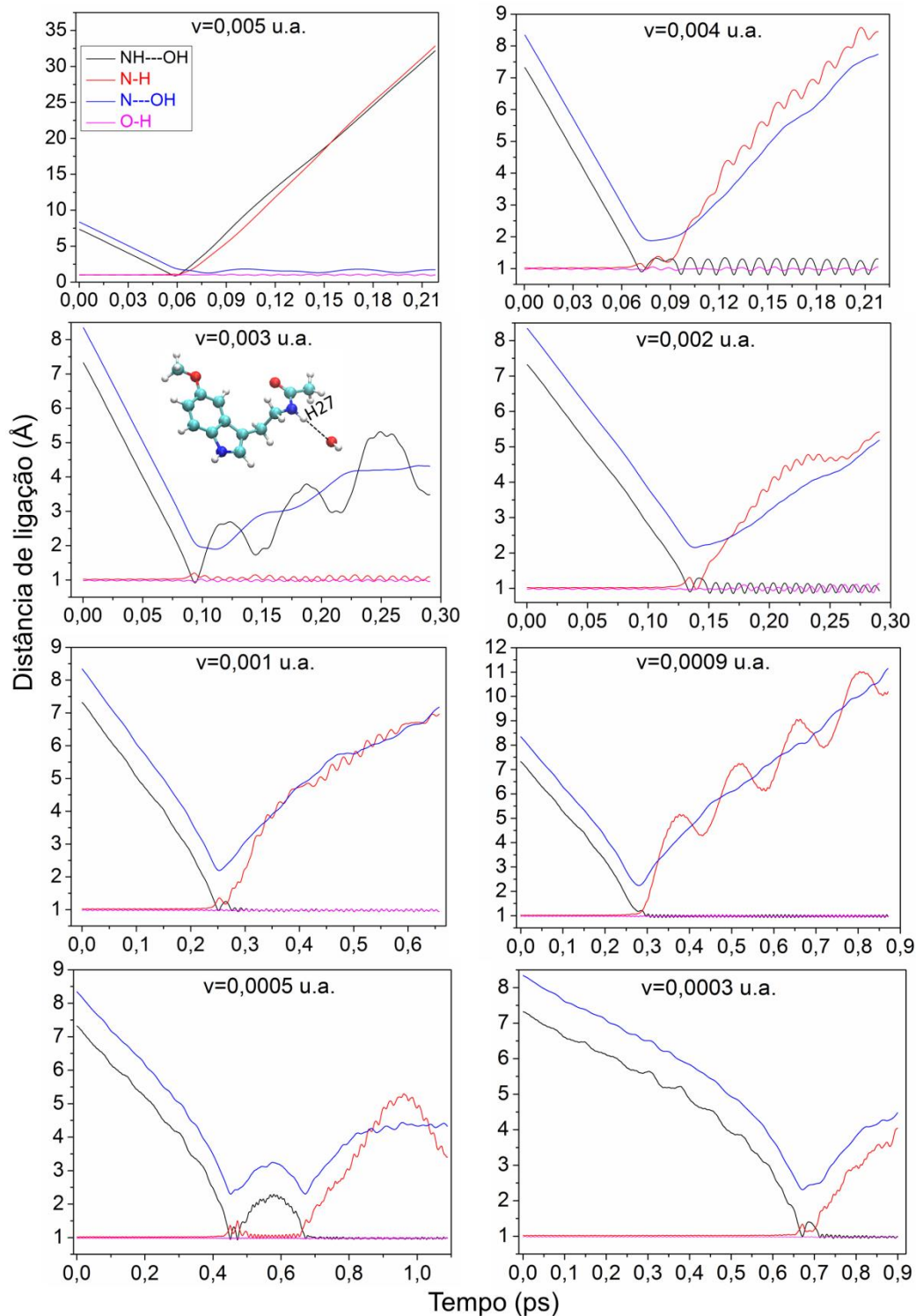
O radical  $\bullet\text{OH}$  foi posicionado á aproximadamente 7Å de distância do átomo H27 da molécula de melatonina. As velocidades atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$  para cada trajetória pode ser consultadas na Tabela 5. O perfil das curvas da energia potencial, cinética e temperatura podem ser visualizadas na Figura 20. Na Figura 21, podemos ver a variação da distância de ligação no decorrer das trajetórias.

**Tabela 5.** Velocidades e energias cinéticas atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$ , de cada trajetória, para o ataque radicalar ao átomo H27 da molécula de melatonina.

Trajelórias	Velocidade (u.a)	Velocidades (m/s)	Energia Cinética (kcal/mol)
34	0,005	$1,0938 \times 10^4$	$2,4318 \times 10^2$
35	0,004	$8,7507 \times 10^3$	$1,5563 \times 10^2$
36	0,003	$6,5631 \times 10^3$	$8,7544 \times 10$
37	0,002	$4,3754 \times 10^3$	$3,8908 \times 10$
38	0,001	$2,1876 \times 10^3$	$9,7271 \times 10$
39	0,0009	$1,9689 \times 10^3$	7,8790
40	0,0005	$1,0938 \times 10^3$	2,4318
41	0,0003	$6,5631 \times 10^2$	$8,7544 \times 10^{-1}$



**Figura 20.** Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura para o ataque radicalar ao átomo H27 da molécula de melatonina.

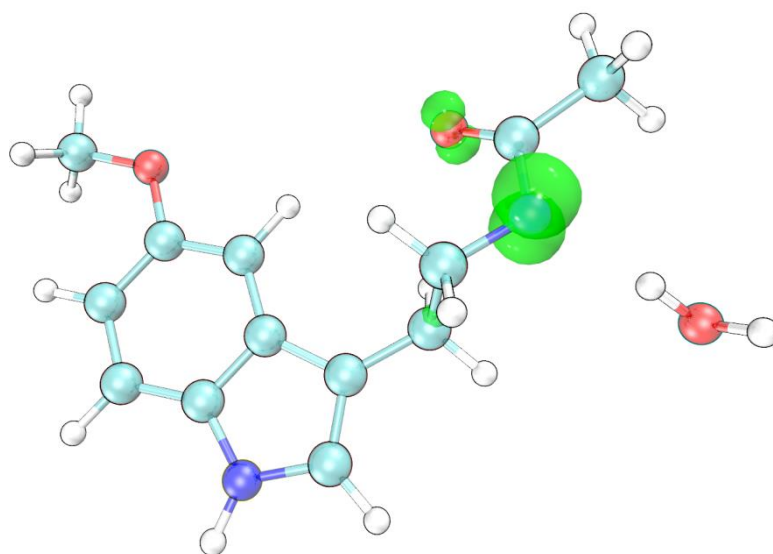


**Figura 21.** Evolução temporal das distâncias de ligação entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e os átomos da molécula de melatonina durante a simulação do ataque radicalar ao átomo H27.

Observa-se a formação de um adulto radical e uma molécula de água na maioria das velocidades atribuídas ao radical  $\bullet\text{OH}$  (Figura 22). A reação acontece em um intervalo de velocidade de 0,002 a 0,0003 u.a.. O radical  $\bullet\text{OH}$ , ao se aproximar da molécula de melatonina, captura o H27, momento em que a energia potencial aumenta drasticamente. Neste instante, o radical  $\bullet\text{OH}$  perde

velocidade, logo a energia cinética se encontra em um poço de mínimo. Após a abstração, a nova molécula de água formada se afasta da molécula (adulto radical) adquirindo velocidade, e conseqüentemente, com uma diminuição da energia potencial (Figura 20).

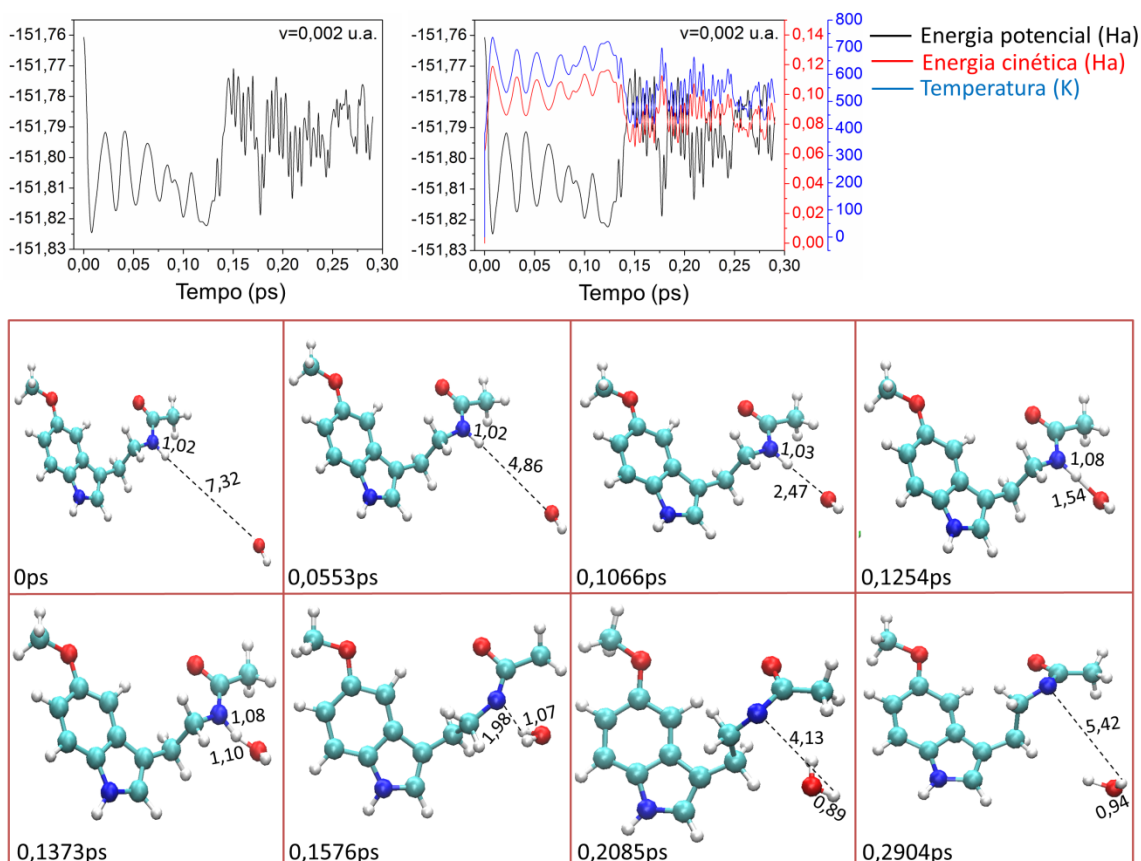
Quando a velocidade atribuída ao radical  $\bullet\text{OH}$  é igual a 0,005 u.a., a quantidade de energia leva à fragmentação da melatonina e o H é ejetado com alta velocidade. Isso faz com que o sistema fique altamente instável, com uma alta energia potencial (Figura 20). Na velocidade correspondente a 0,004 u.a. até se observa a captra do H27 com a formação da molécula de água, porém o adulto radical formado permanece fragmentado e com uma alta energia potencial. No ataque cuja a  $v=0,003$  u.a., o radical  $\bullet\text{OH}$  se aproxima da melatonina, no entanto, não se observa-se a captura do H27. A energia cedida ainda é alta, a melatonina se fragmenta e o radical  $\bullet\text{OH}$  fica próximo a molécula. O sistema permanece com uma alta energia potencial, mesmo que a reação não ocorra.



**Figura 22.** Formação de um adulto radical e uma molécula de água (abstração do H27). Diferença de densidade do elétron alpha e beta.

A trajetória 37, cuja a  $v=0,002$  ua., foi escolhida para as análises do estado de transição. A Figura 23 mostra uma visão geral da simulação computacional, além da energia potencial de KS, energia cinética e temperatura envolvidos na simulação. A esta velocidade a energia potencial começa a ser percebida em aproximadamente 0,12ps, quando a distância entre o oxigênio e o hidrogênio da melatonina é de 1,8336Å. O poço de mínimo da

energia cinética e o primeiro grande pico de energia potencial se encontram em aproximadamente 0,150ps. A temperatura correspondente a este instante é de aproximadamente 402,25K, que equivale a 129,1°C, a energia cinética é de 0,06497Ha e a energia potencial é de -151,7709Ha. A configuração que corresponde ao estado de transição foi retirado do instante 0,137ps. Essa configuração selecionada, será utilizada para os cálculos cinéticos e termodinâmicos.

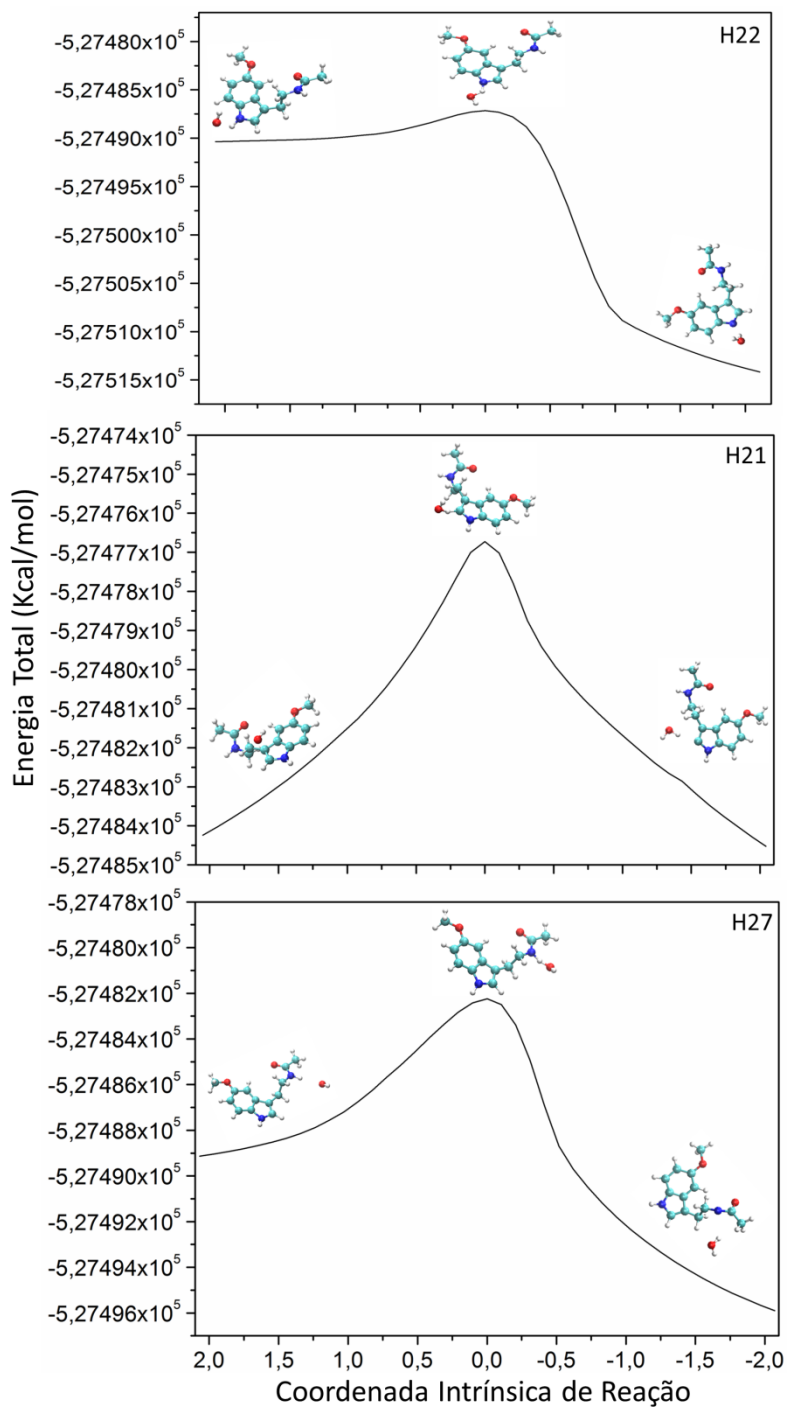


**Figura 23.** Snapshot do ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H27 da molécula de melatonina para a trajetória 35. Perfil das curvas de energia potencial de Kohn-Sham, energia cinética e temperatura.

### 4.3 - Coordenada intrínseca de reação/ termodinâmica

A coordenada intrínseca de reação (IRC) foi proposta por Fukui em 1970, com intuito de prever o caminho das reações químicas. O IRC fornece uma conexão única de um determinado estado de transição (TS) com os mínimos locais (MIN) dos reagentes e produtos [130]. Uma vez localizada a TS, o IRC pode ser calculado automaticamente usando um dos algoritmos do IRC.

O caminho de reação para os canais de abstração de hidrogênio estudados estão representados na Figura 24.

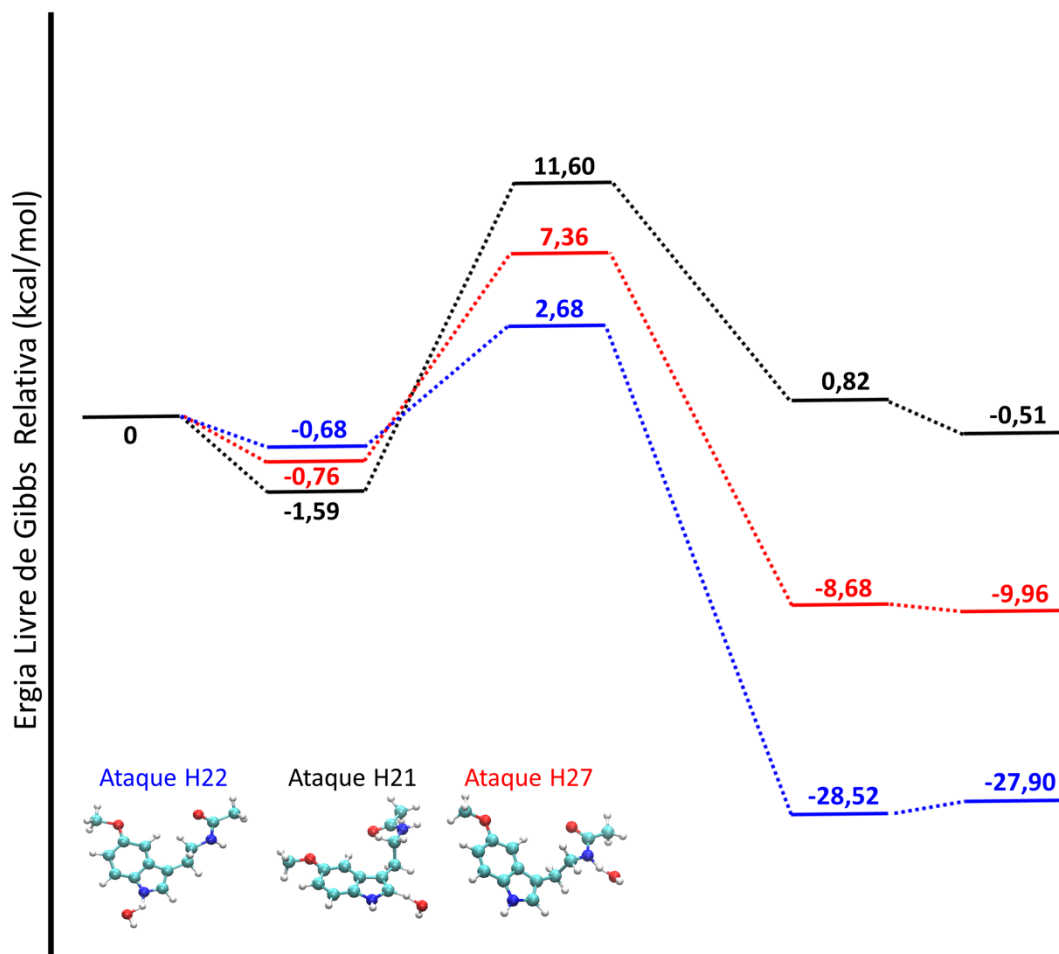


**Figura 24.** Coordenada intrínseca de reação para os canais de abstração de hidrogênio na melatonina pelo radical  $\bullet\text{OH}$ .

Observa-se um caminho de baixa energia para a reação do radical com o hidrogênio do grupo indol (H22). Em contra partida, há um gasto energético muito alto para que o radical  $\bullet\text{OH}$  remova o H21. O caminho de reação para o ataque radicalar ao átomo H27 tem uma maior barreira energética quando

comparado a reação com o H22, e uma barreira energética menor quando comparado a reação com o H21. Os reagentes e produtos encontrados através do IRC, são equivalentes, ao que chamamos na dinâmica de, complexo de van der Waals de entrada e complexo de van der Waals de saída, respectivamente. Uma vez fornecida uma conexão entre MIN-TS-MIN, a termodinâmica e uma constante de taxa cinética para as etapas elementares correspondentes podem ser avaliadas pela teoria do estado de transição.

A Figura 25 mostra as energias livres de Gibbs para cada canal de reação. Através das energias livre de Gibbs, podemos concluir que o produto mais estável formado é quando o H22 é removido da molécula (representado pela linha azul), seguido pelo produto formado quando o H27 é retirado (representado pela linha vermelha). O produto formado quando o H21 é removido é o mais energeticamente instável (representado pela linha preta).



**Figura 25.** Energia livre de Gibbs para a abstração do H21, H22 e H27 pelo radical  $\bullet\text{OH}$ .

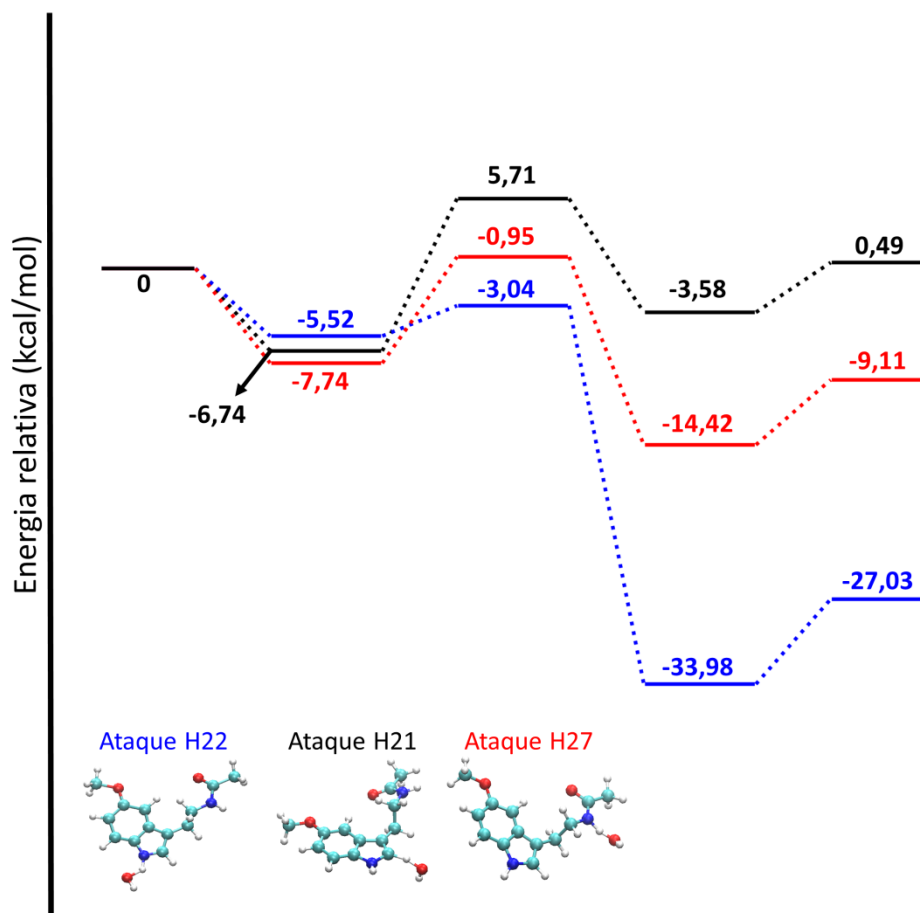
#### 4.4 - Cinética

A constante cinética foi calculada usando as formulações baseado na Teoria do Estado de Transição. Para contabilizar o efeito de tunelamento, a Teoria do Estrado de Transição Deformada foi empregada:

$$k_{d-TST} = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{TS^\ddagger}}{Q_{Reac}} \left(1 - \frac{dE_0}{RT}\right)^{1/d}, \quad (61)$$

onde  $h$  é a constante de Planck,  $k_B$  é a constante de Boltzmann,  $R$  é a constante dos gases universais,  $d$  é o parâmetro deformado,  $Q_{Reac}$  e  $Q_{TS^\ddagger}$  são as funções de partição dos reagentes e do estado de transição, respectivamente.

O perfil energético relativo da reação da melatonina com o radical  $\bullet\text{OH}$  está representado na Figura 26. Este perfil revela a favorabilidade cinética do ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  para a abstração de três hidrogênios distintos (H21, H22, H27) da molécula de melatonina. A partir do perfil de energia, é evidente que a abstração na posição H22 (linha azul) encontra a barreira de energia mais baixa, sugerindo que esta é a via de reação mais favorável. Por outro lado, a abstração na posição H21 (linha preta) encontra-se a barreira de energia mais alta, indicando que este é o caminho menos favorável.



**Figura 26.** Perfil de energia relativa correspondente à abstração inicial do átomo de hidrogênio da molécula de melatonina pelo radical  $\bullet\text{OH}$ .

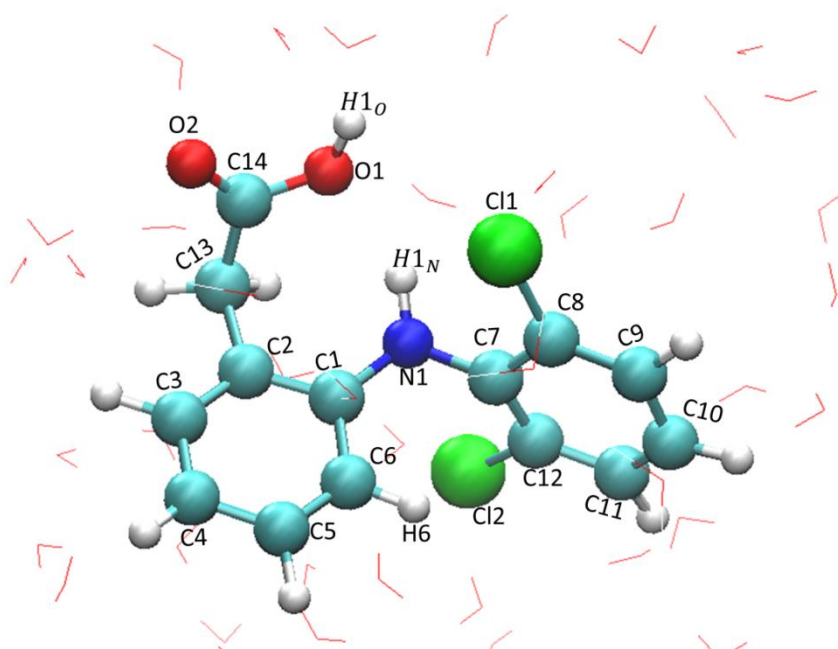
Os cálculos de química quântica usando o nível de teoria M062X/6-311++G(d,p) em conjunto com a teoria do estado de transição deformado foram empregados para calcular a constante de taxa para a reação de degradação da melatonina com o radical  $\bullet\text{OH}$ . As constantes de taxa de reação de degradação da melatonina pelo radical  $\bullet\text{OH}$  podem ser visualizadas na Tabela 6. Os resultados indicam que a constante de velocidade varia dependendo do átomo onde ocorre a abstração do radical  $\bullet\text{OH}$ . Por exemplo, a constante de taxa para o átomo H21 começa em  $2,43 \times 10^3$  e aumenta para  $4,08 \times 10^4$ . As constantes de taxa para os átomos H22 e H27 são significativamente mais altas, com a constante de taxa total ( $k_{\text{total}}$ ) sendo dominada pelo átomo H22, sugerindo que a abstração do radical  $\bullet\text{OH}$  é mais provável de ocorrer neste átomo. Esses resultados estão em concordância com os obtidos por meio de dinâmica molecular, demonstrando a consistência entre as abordagens.

**Tabela 6.** Constantes de taxa de reação de degradação da melatonina por ataque radicalar  $\bullet\text{OH}$  calculadas no nível M062X/6-311++G(d,p) usando a formulação da teoria do estado de transição deformado. Unidades em  $\text{cm}^3 \text{moléculas}^{-1} \text{s}^{-1}$ .

Temperature (Kelvin)	$k_{\text{H21}}$	$k_{\text{H22}}$	$k_{\text{H27}}$	$k_{\text{total}}$
273.15	$2,43 \times 10^3$	$3,69 \times 10^{10}$	$1,07 \times 10^7$	$3,69 \times 10^{10}$
298.15	$1,21 \times 10^4$	$4,93 \times 10^{10}$	$3,57 \times 10^7$	$4,93 \times 10^{10}$
300.00	$1,35 \times 10^4$	$5,03 \times 10^{10}$	$3,88 \times 10^7$	$5,03 \times 10^{10}$
310.00	$2,38 \times 10^4$	$5,58 \times 10^{10}$	$5,95 \times 10^7$	$5,58 \times 10^{10}$
320.00	$4,08 \times 10^4$	$6,15 \times 10^{10}$	$8,92 \times 10^7$	$6,16 \times 10^{10}$

#### 4.5 – Solvatação aquosa do diclofenaco

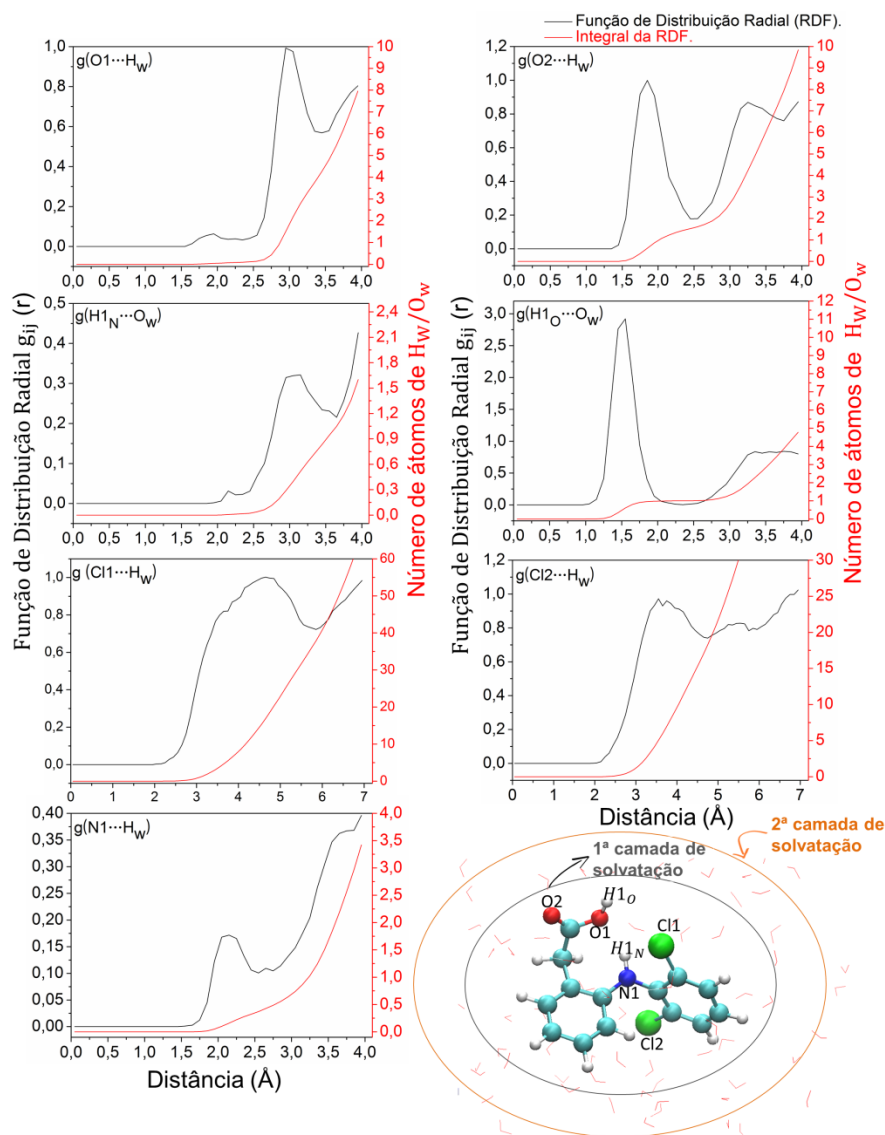
O tempo de simulação para esse sistema foi de 45,256ps. A estrutura molecular do diclofenaco em sistema solvatado, bem como a numeração atômica adotada nos cálculos são mostradas na Figura 27. As funções de distribuição radial (RDF, do inglês *radial distribution functions*) dos átomos de hidrogênio e oxigênio das moléculas de água (Hw e Ow) e a integral da função na primeira camada de solvatação centrado nos sítios O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1 da molécula de diclofenaco são mostrados na Figura 28. A Tabela 7 apresenta o intervalo correspondente a primeira camada de solvatação, o valor máximo da função de distribuição, e o número de átomos de moléculas de água presentes na primeira camada de solvatação.



**Figura 27.** Estrutura molecular do diclofenaco em sistema solvatado com a respectiva numeração atômica.

**Tabela 7.** Intervalo da primeira camada de solvatação, valor máximo da função de distribuição (pico), e número de átomos de moléculas de água presentes na primeira camada de solvatação centradas nos átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1 da molécula de diclofenaco.

Átomos	Intervalo da camada de solvatação (Å)	Pico (Å)	Número de átomos de H <sub>w</sub> e O <sub>w</sub>
O1	2,35 – 3,45	2,95	4,264 H <sub>w</sub>
O2	1,35 – 2,45	1,85	1,523 H <sub>w</sub>
H1 <sub>N</sub>	2,35 – 3,65	3,15	1,048 O <sub>w</sub>
H1 <sub>O</sub>	1,05 – 2,25	1,55	0,999 O <sub>w</sub>
Cl1	2,15 – 5,85	4,65	37,85 H <sub>w</sub>
Cl2	2,05 – 4,75	3,55	18,271 H <sub>w</sub>
N1	1,65 – 2,55	2,15	0,370 H <sub>w</sub>



**Figura 28.** RDF dos átomos de hidrogênio e oxigênio das moléculas de água (H<sub>w</sub> e O<sub>w</sub>), e integral da RDF na primeira camada de solvatação centrada nos átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1 da molécula de diclofenaco.

A RDF ou função de correlação de pares  $g_{ij}(\vec{r})$ , é uma medida estatística para descrever a distribuição espacial de átomos ou moléculas em relação a outros átomos ou moléculas presentes em um sistema. Esta função quantifica a probabilidade de encontrar um determinado átomo ou molécula ( $i$ ) a uma determinada distância radial ( $\vec{r}$ ) de um referido átomo ou molécula central ( $j$ ), conforme Equação 62 [52].

$$g_{ij}(\vec{r}) = \frac{N_{ij}(\vec{r}, \vec{r} + \Delta\vec{r})}{4\pi\vec{r}^2\Delta\vec{r}\rho_j}, \quad (62)$$

onde,  $N_{ij}(\vec{r}, \vec{r} + \Delta\vec{r})$  representa o número médio de partículas  $j$  encontradas numa casca esférica de raio interno  $\vec{r}$  e raio externo  $\vec{r} + \Delta\vec{r}$ . O volume da casca esférica é representado por  $4\pi\vec{r}^2\Delta\vec{r}$ , e  $\rho_j$  representa a média da densidade numérica de  $j$  na caixa de simulação [52].

A integral do RDF é uma medida numérica que representa a soma cumulativa da função de distribuição radial dentro de uma faixa de distâncias. Ao calcular a integral em uma faixa específica, é possível obter uma medida quantitativa da densidade de átomos ou moléculas nas proximidades de um átomo ou molécula central (Equação 63) [52].

$$N_w = \frac{N_j}{V} 4\pi \int_0^{r_{min}} g_{ij}(\vec{r}) \vec{r}^2 dr, \quad (63)$$

$N_w$  representa o número de átomos de água presentes em um raio mínimo ( $r_{min}$ ),  $N_j$  o número médio de átomos  $j$  encontrados, e  $V$  o volume total da esfera.

Através do RDF percebe-se que a primeira camada de solvatação centrada nos sítios O1, H1<sub>N</sub>, Cl1 e Cl2 da molécula de diclofenaco já estão um pouco distantes, entre 2,05 a 5,85Å. Não há picos bem definidos nos locais H1<sub>N</sub>, Cl1 e Cl2. Porém, o sítio O1 apresenta um pico bem definido, apesar da longa distância da primeira camada de solvatação, com valor máximo de distribuição em 2,95Å. Nos sítios O1, Cl1 e Cl2, um grande número de átomos de moléculas de água é observado, particularmente nos sítios Cl1 e Cl2, onde são encontradas os maiores intervalos de distâncias para a primeira camada de solvatação. Percebe-se que durante a simulação, os átomos de cloro

permanecem mais próximos dos hidrogênios da própria molécula, que dos hidrogênios das moléculas de água.

Nos sítios H1<sub>O</sub> e O2 observam-se picos muito bem definidos, com valores máximos de distribuição em 1,55Å e 1,85Å, respectivamente. A integral da RDF indica um total de aproximadamente 1 átomo de oxigênio das moléculas de água presentes na primeira camada de solvatação para H1<sub>O</sub>, e 1,5 átomos de hidrogênio das moléculas de água presentes na primeira camada de solvatação para O2. Para o N1, observa-se um pico não muito bem definido e um número muito baixo de átomos de moléculas de água, há aproximadamente 0,37 átomos de hidrogênio de moléculas de água presentes na primeira camada de solvatação.

O tempo médio de residência (MRT, do inglês *mean residence time*), também conhecido como tempo de vida médio ( $\tau$ ), refere-se ao período de tempo durante o qual os átomos das moléculas de água se associam ao soluto por meio da coordenação, representado pela Equação 64 [52].

$$\tau = \frac{n_s t_{sim}}{N_{troca}}, \quad (64)$$

sendo,  $n_s$  o número médio de moléculas do solvente na camada de solvatação,  $t_{sim}$  o tempo total de simulação, e  $N_{troca}$  o número de troca, que corresponde ao número de vezes em que a moléculas do solvente entram e saem da camada de solvatação [52].

Segundo Impey *et al.* (1983), o tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio no solvente é de 0,5ps, tempo suficiente para que ocorra a troca entre o interior e o exterior da primeira camada de solvatação [143]. Esta medida é relevante para compreender a interação entre os componentes de uma solução e caracterizar a estabilidade das interações entre solutos e solventes. Na Tabela 8 são apresentados os valores médios para o MRT, a frequência de troca e o número de coordenação de todos os átomos das moléculas de água nos locais O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1 da molécula de diclofenaco. A Figura 29 mostra o número de coordenação dos átomos de hidrogênio e oxigênio das moléculas de água (Hw e Ow) com os átomos da

molécula de diclofenaco na primeira camada de solvatação nos locais O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1.

**Tabela 8.** MRT ( $\tau$ ), frequência de troca e número de coordenação de todos os átomos das moléculas de água nos locais O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, Cl1, Cl2 e N1 da molécula de diclofenaco.

Átomos	$\tau$ (ps)	Frequência de troca	Número médio de coordenação
<b>O1</b>	0,2492 ps	33,0267	3,9164 (Hw)
<b>O2</b>	0,1910 ps	4,5539	1,4532 (Hw)
<b>H1<sub>N</sub></b>	0,0503 ps	6,9413	0,9828 (Ow)
<b>H1<sub>O</sub></b>	4,5177 ps	0,2211	0,9987 (Ow)
<b>Cl1</b>	5,3807 ps	95,8083	34,3573 (Hw)
<b>Cl2</b>	1,1304 ps	64,4175	16,8280 (Hw)
<b>N1</b>	0,0555 ps	3,1612	0,3458 (Hw)

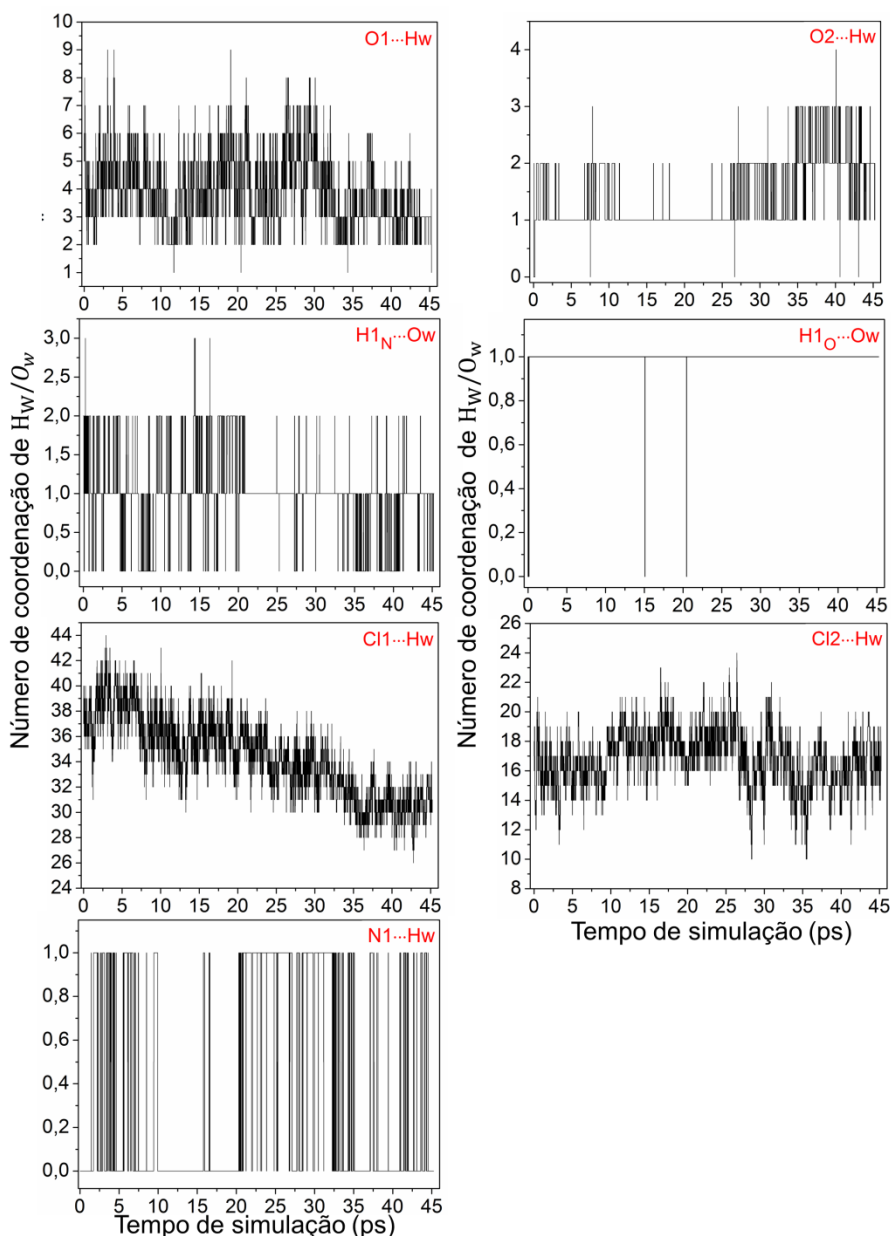
Observa-se que nos sítios Cl1 e Cl2 existem vários átomos de hidrogênio de moléculas de água dentro das primeiras camadas de solvatação, isso porque essas camadas já estão bem distantes. Quando analisamos a frequência de troca, podemos observar um número muito elevado. Ou seja, além de possuírem muitos átomos, eles entram e saem desta camada muitas vezes. Analisando cada átomo individualmente, percebe-se que muitos permanecem por muito pouco tempo, entrando e saindo diversas vezes, totalizando um MRT inferior a 0,5ps, valor mínimo para o tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio. Porém, existem átomos que permanecem dentro da casca por muito tempo e com uma frequência de troca muito baixa, resultando em um tempo de vida médio para uma ligação de hidrogênio muito superior a 0,5ps. O MRT e a frequência de troca de alguns átomos de hidrogênio das moléculas de água, em particular aqueles que entraram nas camadas de solvatação centradas nos locais Cl1 e Cl2, estão listados na Tabela A.1, em anexo.

No sítio O1 observa-se um baixo MRT e uma alta frequência de troca, quando considerados todos os átomos de hidrogênio das moléculas de água presentes no sistema. Neste local, vários átomos de hidrogênio de moléculas de água entram e saem da primeira camada de solvatação, no entanto, apenas uma molécula de água interage com este local por um tempo total de simulação significativo (ver *snapshot* da Figura 30). O Hw<sub>7a</sub> permaneceu na

primeira camada de solvatação por 44,9930ps, entrando e saindo 17 vezes, totalizando um MRT de 2,6466ps. Outro átomo de hidrogênio da mesma molécula de água, o Hw<sub>7b</sub>, permaneceu na primeira camada por 44,8249ps, entrou e saiu 31 vezes, resultando em um MRT de 1,4459ps.

Nos sítios H1<sub>N</sub> e N1, observam-se os valores mais baixos para o MRT e uma frequência de troca relativamente alta. Isso ocorre porque esses átomos estão localizados entre dois anéis, por isso impede que os átomos das moléculas de água se aproximem e se coordenem com esses locais. Em nenhum desses locais foram observados átomos de moléculas de água dentro da primeira camada de solvatação por um período de tempo suficiente para permitir uma interação de hidrogênio, ou seja, por pelo menos 0,5ps. Analisando esses locais, observa-se uma aproximação dos átomos O1 e Cl1 ao átomo H1<sub>N</sub> da própria molécula de diclofenaco, sugerindo interações de hidrogênio intramoleculares (ver *snapshot* da Figura 30).

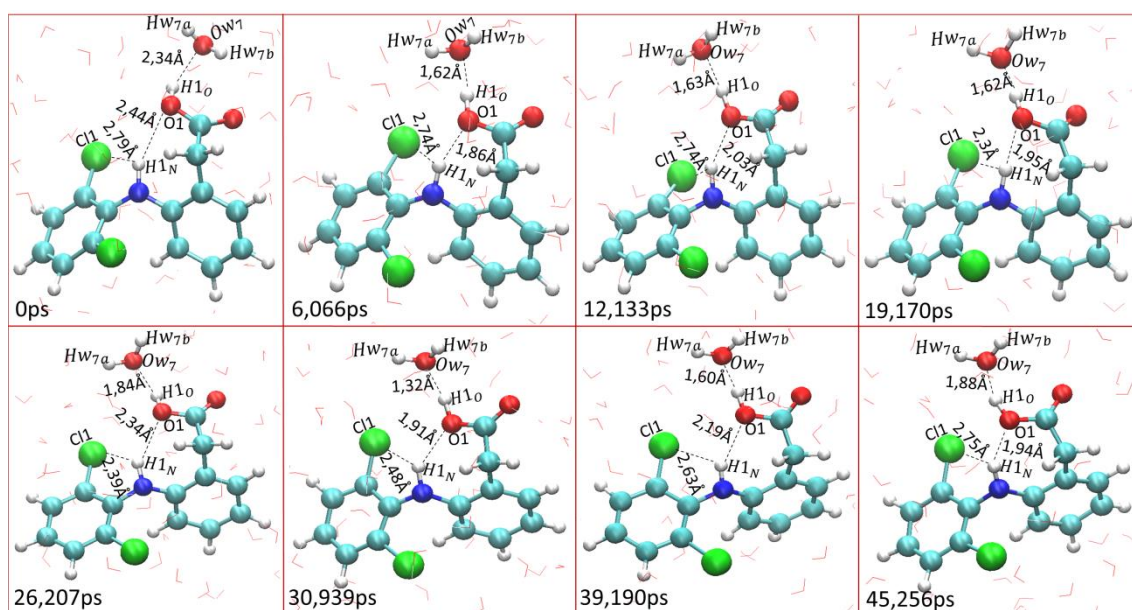
O número de coordenação para o sítio O2 é de aproximadamente 1,45 átomos de hidrogênio de moléculas de água, a frequência de troca é consideravelmente alta e o tempo médio de residência baixo. Analisando especificamente os átomos de hidrogênio das moléculas de água neste local, observa-se que três átomos de hidrogênio das moléculas de água entraram nesta camada (ver *snapshot* da Figura 31). No entanto, apenas um Hw permaneceu por um tempo superior a 0,5 ps. O tempo médio de residência e a frequência de troca destes três átomos de hidrogênio das moléculas de água estão listados na tabela A.1, em anexo. O Hw<sub>22a</sub> permaneceu na primeira camada de solvatação por 41,5873ps, entrando e saindo 56 vezes, resultando em um tempo médio de residência de 0,7426 ps. O sítio H1<sub>O</sub> é o átomo com o maior tempo médio de residência e a menor frequência de troca. Neste local, apenas um átomo de oxigênio da água está presente dentro da primeira camada de solvatação (ver *snapshot* da Figura 30). O átomo Ow<sub>7</sub> permaneceu na primeira camada por aproximadamente todo o tempo de simulação, 45,1775 ps, entrou e saiu apenas 10 vezes, totalizando um tempo médio de residência de 4,5177 ps, muito maior que o tempo de vida médio para uma ligação de hidrogênio.



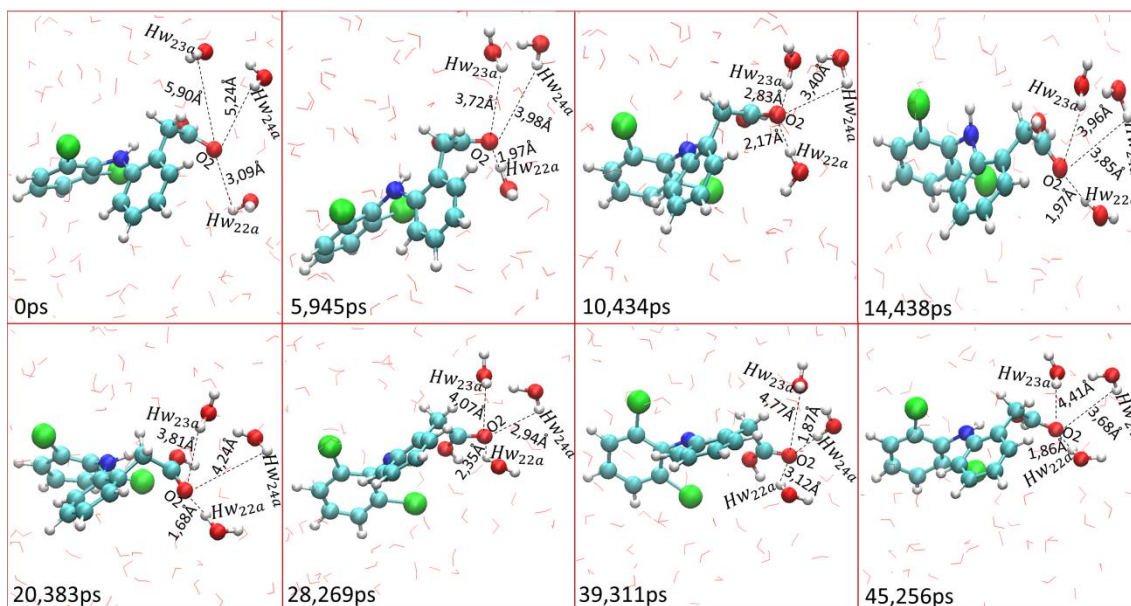
**Figura 29.** Número de coordenação dos átomos de hidrogênio e oxigênio das moléculas de água (Hw e Ow) com os átomos da molécula de diclofenaco na primeira camada de solvatação centrada nos átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub>, C1, C2 e N1.

Analisando a Figura 29, pode-se observar uma variação significativa no número de coordenação nos sítios O1, H1<sub>N</sub>, N1, C1 e C2 da molécula de diclofenaco. Esta variação significativa ocorre devido à grande distância da primeira camada de solvatação nesses locais. Conseqüentemente, há mais átomos de moléculas de água nessas camadas de solvatação, e uma dificuldade na coordenação desses átomos com a molécula de diclofenaco. Nos sítios H1<sub>N</sub> e N1, observa-se que em pequenos intervalos de tempo eles estão coordenados com pelo menos um átomo das moléculas de água, e em outros pequenos intervalos de tempo, eles não se coordenam com nenhum outro

átomo, gerando uma certa instabilidade. Há também uma variação considerável no sítio O2, com o número de coordenação variando de 0 a 3. A grande variação no número de coordenação indica que os átomos das molécula de água ficam entrando e saindo da primeira camada de solvatação, sugerindo que a possível interação de hidrogênio seja instável. No sítio H1<sub>O</sub>, quase nenhuma variação no número de coordenação é observada. Em pequenos intervalos de tempo, logo no início da simulação, observa-se que não há coordenação. Porém, na maior parte do tempo o número de coordenação é igual a 1, sugerindo um tempo médio de residência infinito.



**Figura 30.** Snapshot das interações intramoleculares de hidrogênio do H1<sub>N</sub> com átomos de O1 e Cl1 da molécula de diclofenaco, e interação intermolecular dos átomos H1<sub>O</sub> e O1 com os átomos de uma molécula de água.



**Figura 31.** Snapshot da interação intermolecular do O2 da molécula de diclofenaco com os átomos de hidrogênio de moléculas de água.

É possível estimar a força e a estabilidade de uma ligação de hidrogênio levando em consideração parâmetros geométricos, energéticos e eletrônicos. As ligações de hidrogênio variam de muito fortes, comparáveis às ligações covalentes, á muito fracas, comparáveis às forças de Van der Waals. No entanto, consideraremos um certo limite para o comprimento da ligação H...A, de 3,0Å até no máximo de 3,2Å, e o ângulo entre X-H...A deve ser maior que 90°, com preferência para ângulos lineares (180,0°) [144]. Jeffrey (1997), classificou as ligações de hidrogênio com comprimento entre H...A maior que 2,0Å e o ângulo interatômico maior que 90° como fracas; as ligações com comprimento entre 1,5Å e 2,2Å e ângulo maior que 130° como moderadas; e as ligações com comprimento entre 1,2Å e 1,5Å e ângulo interatômico entre 175° e 180° como fortes [145].

A energia livre de Helmholtz ( $F$ ) indica a estabilidade da interação, quanto mais profundo o “poço” mais estável é a interação [52]. A energia livre de Helmholtz pode ser calculada de acordo com a seguinte equação:

$$F = -K_b T \ln[P(\Delta r)], \quad (65)$$

onde  $K_b$  é a constante de Boltzmann,  $T$  é a temperatura e  $P(\Delta r)$  representa a função de distribuição da probabilidade de encontrar uma partícula a uma certa distância  $r$  de outra partícula [52].

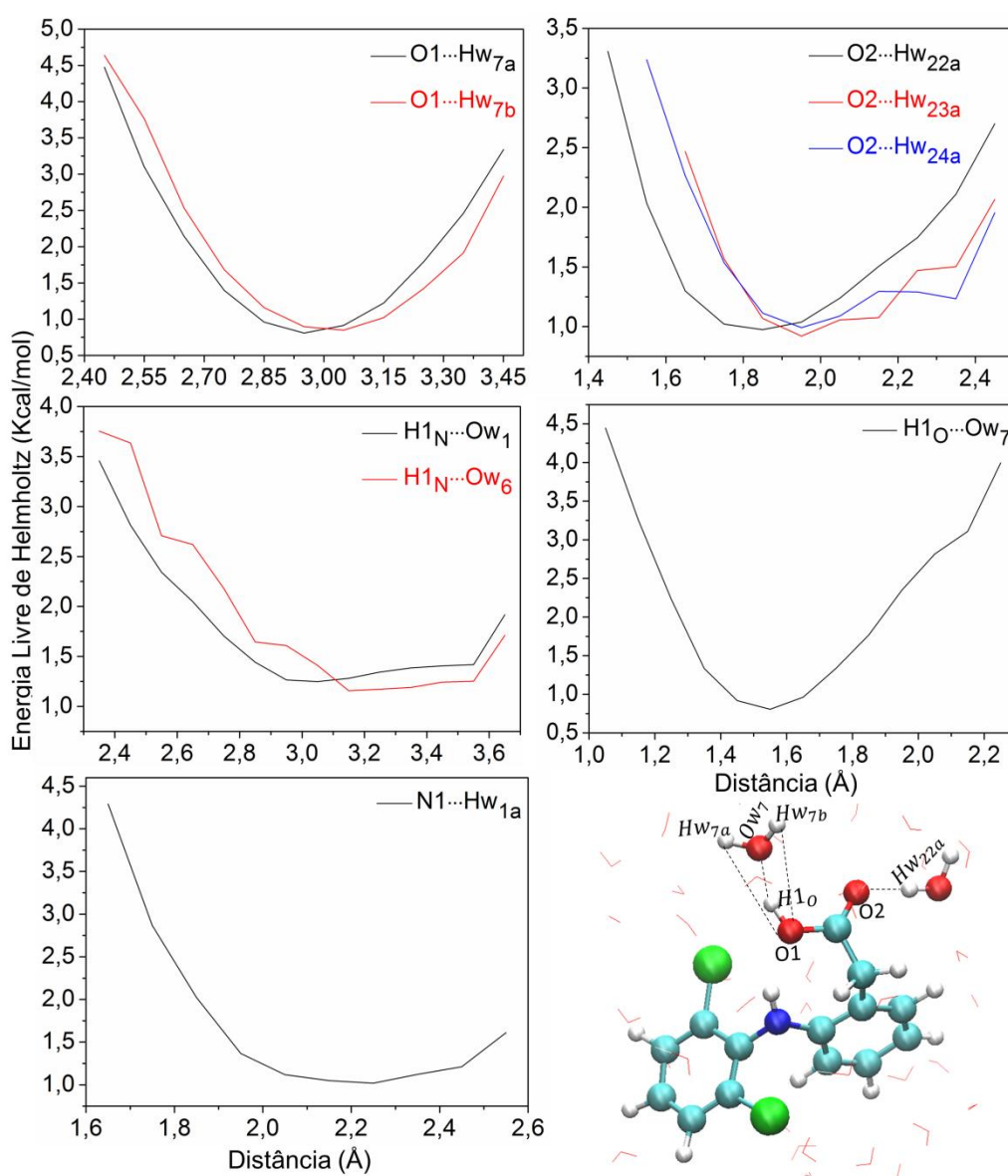
Considerando o MRT, selecionamos para análise as interações de hidrogênio com os maiores tempos médios de residência. A Tabela 9 mostra os valores médios do comprimento e dos ângulos de ligação com seus respectivos desvios padrão entre os átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub> e N1 do diclofenaco e os átomos das moléculas de água durante a simulação. A energia livre de Helmholtz (*F*) para as interações de hidrogênio selecionadas são exibidas na Figura 32. Para os cloros Cl1 e Cl2, observamos uma longa distância para as primeiras camadas de solvatação, resultando na presença de muitos átomos de moléculas de água nesta camada. Além disso, não foram encontradas interações com átomos de moléculas de água. Apesar disso, a análise dos parâmetros geométricos e energéticos das interações do hidrogênio com os cloros é apresentada na Tabela A.2 e Figura A.8 em anexo.

**Tabela 9.** Valores médios de comprimentos e ângulos de ligação entre os átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub> e N1 do diclofenaco e os átomos das moléculas de água, com seus respectivos desvios padrão, considerando a primeira esfera de hidratação. Os valores das distâncias são dados em angstroms (Å) e dos ângulos em graus (°).

Parâmetros Geométricos	Valores médios	Intensidade
O1...Hw <sub>7a</sub>	2,9705 ± 0,1528 (Å)	Nenhuma interação
O1...Hw <sub>7a</sub> -Ow <sub>7</sub>	58,9410 ± 7,9063 (°)	
O1...Hw <sub>7b</sub>	3,0250 ± 0,1578 (Å)	Nenhuma interação
O1...Hw <sub>7b</sub> -Ow <sub>7</sub>	55,9951 ± 8,4975 (°)	
O2...Hw <sub>22a</sub>	1,9071 ± 0,1985 (Å)	Moderada
O2...Hw <sub>22a</sub> -Ow <sub>22</sub>	159,8707 ± 10,6925 (°)	
O2...Hw <sub>23a</sub>	2,0386 ± 0,1852 (Å)	Fraca
O2...Hw <sub>23a</sub> -Ow <sub>23</sub>	148,5330 ± 14,9073 (°)	
O2...Hw <sub>24a</sub>	2,0530 ± 0,2039 (Å)	Fraca
O2...Hw <sub>24a</sub> -Ow <sub>24</sub>	153,8176 ± 13,2130 (°)	
H1 <sub>N</sub> ...Ow <sub>1</sub>	3,1427 ± 0,2857 (Å)	Nenhuma interação
N1-H1 <sub>N</sub> ...Ow <sub>1</sub>	88,5618 ± 13,2756 (°)	
H1 <sub>N</sub> ...Ow <sub>6</sub>	3,2371 ± 0,2554 (Å)	Nenhuma interação
N1-H1 <sub>N</sub> ...Ow <sub>6</sub>	124,9317 ± 12,9326 (°)	
H1 <sub>O</sub> ...Ow <sub>7</sub>	1,5709 ± 0,1638 (Å)	Moderada
O1-H1 <sub>O</sub> ...Ow <sub>7</sub>	166,1827 ± 7,6379 (°)	
N1...Hw <sub>1a</sub>	2,2142 ± 0,1867 (Å)	Fraca
N1...Hw <sub>1a</sub> -Ow <sub>1</sub>	146,0328 ± 13,8531 (°)	

Os valores médios dos parâmetros geométricos observados ao longo da simulação mostraram que as moléculas de água interagem apenas com determinados locais na molécula de diclofenaco, como os sítios O2 e H1<sub>O</sub>. De acordo com a classificação de Jeffrey, os valores médios dos comprimentos e ângulos de ligação observados para O2...Hw<sub>22a</sub> e H1<sub>O</sub>...Ow<sub>7</sub> são característicos de ligações de hidrogênio moderadas. As interações de

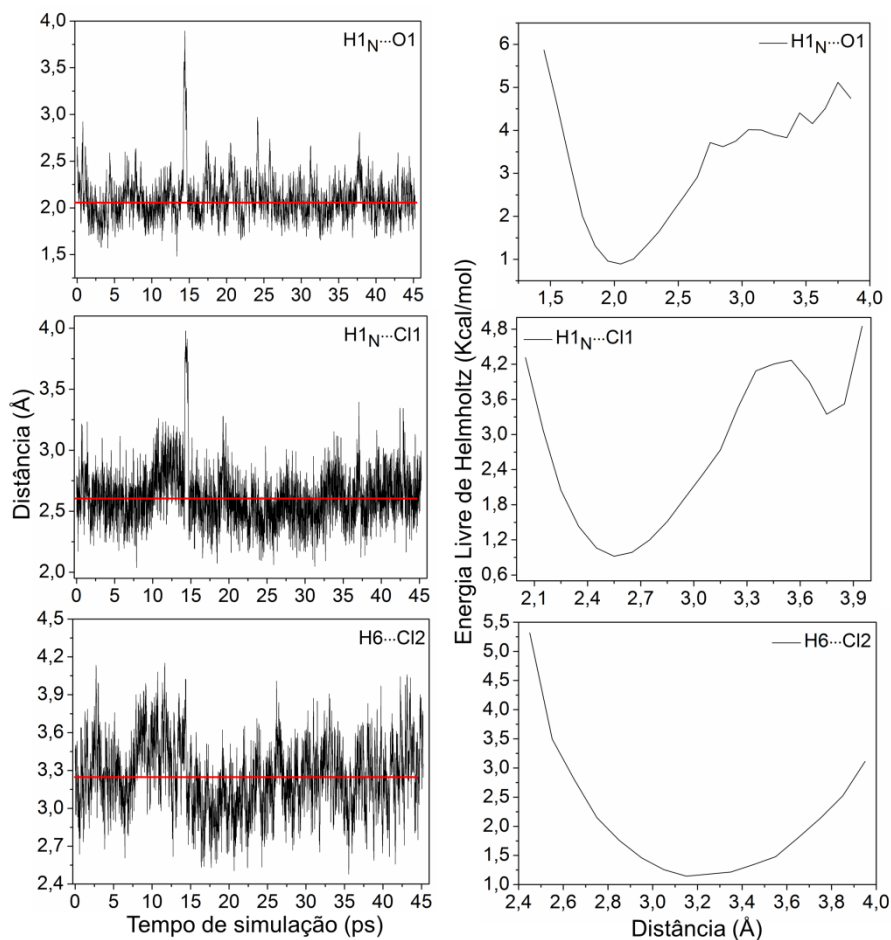
hidrogênio nos locais H1<sub>N</sub> e N1 são classificadas como muito fracas, o que já era esperado devido à longa distância que as moléculas de água estão desses átomos. No sítio O1, os átomos de hidrogênio de uma mesma molécula de água (Hw<sub>7a</sub> e Hw<sub>7b</sub>) estão próximos apenas por “oportunidade”, uma vez que o oxigênio desta molécula de água (Ow<sub>7</sub>) interage moderadamente com H1<sub>O</sub>, diretamente ligado ao O1 (ver Figura 32). Assim, nenhuma interação de hidrogênio é observada entre os átomos da molécula de água (Hw<sub>7a</sub> e Hw<sub>7b</sub>) e o átomo de O1 da molécula de diclofenaco, de acordo com a classificação de Jeffrey.



**Figura 32.** Energia livre de Helmholtz em função do comprimento de ligação entre as interações de hidrogênio selecionadas, formadas entre os átomos O1, O2, H1<sub>N</sub>, H1<sub>O</sub> e N1 do diclofenaco e os átomos das moléculas de água.

As energias livres de Helmholtz demonstram estabilidade entre as interações  $O2 \cdots Hw_{22a}$  e  $H1_O \cdots Ow_7$ . O mínimo da energia livre de Helmholtz ocorre próximo aos valores médios do comprimento da ligação de hidrogênio. Considerando os parâmetros energéticos, a ligação de hidrogênio mais intensa observada é para a interação  $H1_O \cdots Ow_7$ . Apesar da ausência das interações entre  $Hw_{7a}$  e  $Hw_{7b}$  com o átomo  $O1$ , é possível observar uma certa estabilidade do ponto de vista energético, porque esses átomos de hidrogênio permanecem na mesma posição durante quase todo o tempo de simulação (ver *snapshot* da Figura 30). As energias livres de Helmholtz para as interações de hidrogênio nos átomos  $H1_N$  e  $N1$  mostram grande instabilidade, confirmando as fracas interações de hidrogênio classificadas pelos parâmetros geométricos.

A Figura 33 mostra a variação do comprimento de ligação entre  $H1_N \cdots O1$ ,  $H1_N \cdots Cl1$  e  $H6 \cdots Cl2$  durante a simulação da MD e a energia livre de Helmholtz em função do comprimento de ligação. As interações intramoleculares entre os átomos  $H1_N \cdots O1$  e  $H1_N \cdots Cl1$  demonstram maior estabilidade quando comparadas à interação entre  $H6 \cdots Cl2$ . O valor mínimo de energia está próximo do comprimento médio das ligações de hidrogênio intramoleculares. Os comprimentos médios de ligação durante a simulação para  $H1_N \cdots O1$  é de 2,09Å,  $H1_N \cdots Cl1$  é de 2,62Å e para  $H6 \cdots Cl2$  é de 3,25Å. Essas interações intramoleculares causam certa rigidez na estrutura molecular, o que provavelmente dificulta as interações intermoleculares entre os átomos  $H1_N$ ,  $N1$ ,  $O1$ ,  $Cl1$  e  $Cl2$  da molécula de diclofenaco com os átomos da molécula de água.

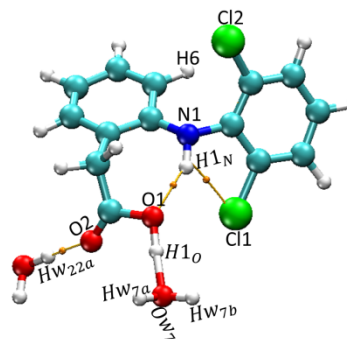


**Figura 33.** Variação do comprimento das ligações entre H1<sub>N</sub>...O1, H1<sub>N</sub>...Cl1 e H6...Cl2 durante a simulação de dinâmica molecular, e energia livre de Helmholtz em função do comprimento da ligação.

Para analisar a natureza das interações interatômicas, foram realizados cálculos topológicos no ponto crítico de ligação (BCP) entre os átomos da molécula de diclofenaco e os átomos das moléculas de água utilizando a QTAIM. As propriedades topológicas no BCP dependem do comprimento da ligação, e o comprimento da ligação varia durante a execução da simulação. Assim, frames não correlacionados foram selecionados para as extremidades das ligações de hidrogênio (comprimento mais longo e mais curto) entre os átomos O1...Hw<sub>7a</sub>, O1...Hw<sub>7b</sub>, O2...Hw<sub>22a</sub>, H1<sub>O</sub>...Ow7, H1<sub>N</sub>...O1, H1<sub>N</sub>...Cl1 e H6...Cl2, considerando a primeira camada de solvatação (ver Figura 34).

O Laplaciano da densidade eletrônica  $\nabla^2[\rho(\vec{r})]$  fornece informações sobre a concentração da densidade eletrônica em uma determinada região do espaço.  $\nabla^2[\rho(\vec{r})] < 0$  indica que existe uma alta concentração da densidade eletrônica entre os átomos, caracterizando uma ligação polarizada ou covalente,  $\nabla^2[\rho(\vec{r})] > 0$  indica uma densidade eletrônica relativamente baixa,

como no caso das ligações de hidrogênio [146]. A densidade total de energia eletrônica é a soma da densidade de energia potencial e da densidade de energia cinética  $E[\rho(\vec{r})] = V + G$  [147]. Nesse sentido, os parâmetros  $\nabla^2[\rho(\vec{r})]$  and  $E[\rho(\vec{r})]$  caracterizam a força de uma interação. Para interações fracas o  $\nabla^2[\rho(\vec{r})] > 0$  e a  $E[\rho(\vec{r})] > 0$ ; para interações moderadas o  $\nabla^2[\rho(\vec{r})] > 0$  e a  $E[\rho(\vec{r})] < 0$ ; e para interações fortes com qualquer grau de covalência o  $\nabla^2[\rho(\vec{r})] < 0$  e a  $E[\rho(\vec{r})] < 0$  [146].



	Distância de ligação	$\rho(\vec{r})$ ebohr	$E[\rho(\vec{r})]$	$\nabla^2[\rho(\vec{r})]$	$G[\rho(\vec{r})]$	$V[\rho(\vec{r})]$	Intensidade
O1...Hw <sub>7a</sub>	2,4313*	-	-	-	-	-	-
	3,4494**	-	-	-	-	-	-
O1...Hw <sub>7b</sub>	2,4529*	-	-	-	-	-	-
	3,4499**	-	-	-	-	-	-
O2...Hw <sub>22a</sub>	1,4158*	0,0807	-0,0248	0,2113	0,0775	-0,1023	Moderada
	2,4499**	0,0136	0,0013	0,0478	0,0107	-0,0094	Fraca
H1 <sub>O</sub> ...Ow <sub>7</sub>	1,0020*	0,2887	-0,5663	-1,9201	0,0862	-0,6525	Forte
	2,2912**	0,0121	0,0013	0,0426	0,0093	-0,0080	Fraca
H1 <sub>N</sub> ...O1	1,4827*	0,0744	-0,0208	0,1938	0,0692	-0,0900	Moderada
	3,8945**	-	-	-	-	-	-
H1 <sub>N</sub> ...Cl1	2,0370*	0,03665	-0,0023	0,1089	0,0295	-0,0318	Moderada
	3,9776**	-	-	-	-	-	-
H6...Cl2	2,4783*	0,0199	0,0022	0,0795	0,0176	-0,0154	Fraca
	4,1519**	-	-	-	-	-	-

\* - Menor comprimento de ligação.  
\*\* - Maior comprimento de ligação.

**Figura 34.** Propriedades topológicas no ponto crítico de ligação (BCP) para interações de hidrogênio entre os átomos O1...Hw<sub>7a</sub>, O1...Hw<sub>7b</sub>, O2...Hw<sub>22a</sub>, H1O...Ow<sub>7</sub>, H1<sub>N</sub>...O1, H1<sub>N</sub>...Cl1 e H6...Cl2, considerando a primeira camada de solvatação.

O QTAIM confirma os resultados obtidos através da simulação de dinâmica molecular. De fato, nenhuma interação de hidrogênio é observada entre os átomos O1...Hw<sub>7a</sub> e O1...Hw<sub>7b</sub>, a densidade eletrônica no BCP para estes átomos é zero. Como esperado, os átomos Hw<sub>7a</sub> e Hw<sub>7b</sub> estão próximos do O1 meramente por oportunidade, uma vez que o H1<sub>O</sub> (que está diretamente ligado ao O1) interage fortemente com o oxigênio (Ow<sub>7</sub>) desta mesma molécula de água (ver Figura 34). A interação de hidrogênio entre H1<sub>O</sub>...Ow<sub>7</sub> varia de fraca a forte, caracterizando uma ligação polarizada ou covalente. As densidades eletrônicas no BCP para O2...Hw<sub>22a</sub> são todas diferentes de zero e variam de fraca a moderada. As distâncias de ligação para H1<sub>N</sub>...O1 e H1<sub>N</sub>...Cl1 variam muito durante a simulação de dinâmica molecular. O aumento da distância entre as entidades moleculares resulta numa diminuição da densidade eletrônica  $[\rho(r^*)]$  até que ela desapareça completamente. Entretanto,

observa-se que para distâncias de curto alcance entre  $H1_N \cdots O1$  e  $H1_N \cdots Cl1$ , as ligações de hidrogênio são consideradas moderadas. Para a interação entre  $H6 \cdots Cl2$ , é observada uma interação fraca de hidrogênio, mesmo para o menor comprimento de ligação.

A relação entre energia potencial e energia cinética indica o grau de covalência de uma ligação. Quando  $1 < \frac{|V[\rho(\vec{r})]|}{G[\rho(\vec{r})]} < 2$  indica uma interação com caráter parcialmente covalente, quando  $\frac{|V[\rho(\vec{r})]|}{G[\rho(\vec{r})]} > 2$  indica uma interação com caráter predominantemente covalente e, por fim, quando  $\frac{|V[\rho(\vec{r})]|}{G[\rho(\vec{r})]} < 1$  indica uma interação com caráter predominantemente iônico [148]. Apenas a menor distância de ligação entre os átomos  $H1_O \cdots O_{w7}$  exibe uma interação predominantemente covalente. As distâncias de ligação mais curtas para as interações  $O2 \cdots H_{w22a}$ ,  $H1_N \cdots O1$  e  $H1_N \cdots Cl1$  são consideradas parcialmente covalentes. Todas as outras ligações de hidrogênio onde os átomos em interação estavam em distâncias maiores, incluindo a distância de ligação mais curta entre  $H6 \cdots Cl2$ , exibem um caráter predominantemente iônico.

Estes resultados indicam a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares entre os átomos de  $O2$  e  $H1_O$  do diclofenaco com os átomos das moléculas de água. Observa-se a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares entre  $H1_N \cdots O1$  e  $H1_N \cdots Cl1$ .  $Cl2$  interage fracamente com  $H6$ . Esse arranjo estrutural (protonação do diclofenaco) provoca certa rigidez na molécula, impedindo que novas interações do hidrogênio sejam formadas com outras moléculas de água, o que explicaria a baixa solubilidade do diclofenaco. Simulações clássicas de MD de diclofenaco em água mostraram que o diclofenaco desprotonado é mais solúvel em água [53]. A existência da referida ligação intramolecular  $NH \cdots O$  no diclofenaco é utilizada para modificar o fármaco e assim aumentar sua solubilidade em água e biodisponibilidade oral [76].

## CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO

Os resultados provenientes das dinâmicas das reações entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e a melatonina oferecem uma compreensão detalhada das diversas condições envolvidas, destacando a influência da velocidade, temperatura e local (região) de ataque na ocorrência e estabilidade dessas reações. Ataques realizados em estratégias distintas (plano e acima do plano), em ambos os casos, resultam em reações com o hidrogênio do grupo indol (H22). Esses achados sugerem que variações na direção do ataque não interferem na ocorrência da reação química, uma vez que o sistema se ajusta automaticamente para uma configuração mais favorável. No entanto, dependendo da velocidade atribuída ao radical  $\bullet\text{OH}$  a reação pode ocorrer, simplesmente não ocorrer, e também causar a fragmentação da molécula.

A reação com o hidrogênio (H21) não demonstra a mesma favorabilidade, requerendo condições específicas para sua ocorrência. A abstração do átomo H27 apresenta uma barreira energética, sendo mais propensa do que a reação com H21, porém menos favorável do que a reação com H22. As energias livres de Gibbs indicam que a abstração do H22 resulta no produto mais estável, seguido por H27, enquanto H21 é o menos estável. O perfil de energia revela a favorabilidade cinética da abstração do hidrogênio (H22) como o caminho mais provável. As constantes de taxa confirmam que a ocorrência é mais provável no átomo H22, seguido por H27 e, por último, H21, alinhando-se com as dinâmicas observadas nos sistemas em estudo. Essas análises fornecem uma visão abrangente das características cinéticas e termodinâmicas das reações entre o radical  $\bullet\text{OH}$  e a melatonina em diferentes cenários.

Em relação a investigação sobre a solubilidade do diclofenaco em água, as simulações de MD revelaram que as ligações de hidrogênio intermoleculares entre os átomos de O2 e H1<sub>O</sub> do diclofenaco e as moléculas de água são especialmente notáveis. A ligação em H1<sub>O</sub> é excepcionalmente forte, quase parecendo uma ligação covalente. Também observamos ligações intramoleculares significativas dentro da molécula do diclofenaco, incluindo interações entre H1<sub>N</sub> e O1, H1<sub>N</sub> e Cl1, e uma ligação mais fraca entre Cl2 e H6,

que contribuem para a rigidez geral da molécula e afetam sua solubilidade em água. Combinando insights da MD e da análises de QTAIM, não apenas aprofundamos nossa compreensão da solubilidade do diclofenaco, mas também identificamos caminhos potenciais para melhorar sua solubilidade e biodisponibilidade oral. Estas informações são inestimáveis para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas mais eficazes de diclofenaco.

## 6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] LEWARS, E. G. **An Outline of What Computational Chemistry Is All About.** In: **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics.** 3.ed. Springer, Cham, 2016. p. 1-8.
- [2] FREEMAN, D. L.; DOLL, J. D. Computational studies of clusters: Methods and results. **Annual review of physical chemistry**, v. 47, n. 1, p. 43-80, 1996.
- [3] ALCAMÍ, M.; MÓ, O.; YÁÑEZ, M. Computational chemistry: A useful (sometimes mandatory) tool in mass spectrometry studies. **Mass spectrometry reviews**, v. 20, n. 4, p. 195-245, 2001.
- [4] LEWARS, E. G. **Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics**, 3.ed. Springer, Cham, 2016.
- [5] BACHRACH, S. M. Computational organic chemistry. **Annual Reports Section "B"(Organic Chemistry)**, v. 104, p. 394-426, 2008.
- [6] MCARDLE, S. *et al.* Quantum computational chemistry. **Reviews of Modern Physics**, v. 92, n. 1, p. 015003, 2020.
- [7] GUNASEKARAN, S. *et al.* Experimental and theoretical investigations of spectroscopic properties of N-acetyl-5-methoxytryptamine. **Can. J. Anal. Sci. Spectrosc**, v. 53, n. 4, p. 149-162, 2008.
- [8] BOULEBD, H. *et al.* Synthesis and radical scavenging activity of new phenolic hydrazone/hydrazide derivatives: Experimental and theoretical studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1249, p. 131546, 2022.
- [9] MANCIU, F. S. *et al.* Simultaneous detection of dopamine and serotonin—A comparative experimental and theoretical study of neurotransmitter interactions. **Biosensors**, v. 9, n. 1, p. 3, 2019.
- [10] DEVI, R. N. *et al.* Topological and electrostatic properties of diclofenac molecule as a non-steroidal anti-inflammatory drug: An experimental and theoretical study. **Journal of Molecular Structure**, v. 1196, p. 42-53, 2019.
- [11] SHISHKINA, A. V. *et al.* Diclofenac Ion Hydration: Experimental and Theoretical Search for Anion Pairs. **Molecules**, v. 27, n. 10, p. 3350, 2022.
- [12] HARTMANN, J. M.; BOULET, C.; ROBERT, D. **Collisional effects on molecular spectra: laboratory experiments and models, consequences for applications.** 2.ed. Amsterdam, Elsevier, 2021.
- [13] BOEYENS, J. C. A.; COMBA, P. Molecular mechanics: theoretical basis, rules, scope and limits. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 212, n. 1, p. 3-10, 2001.
- [14] ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Studies in molecular dynamics. I. General method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 31, n. 2, p. 459-466, 1959.
- [15] ALLEN, M. P. *et al.* Introduction to molecular dynamics simulation. **Computational soft matter: from synthetic polymers to proteins**, v. 23, n. 1, p. 1-28, 2004.
- [16] KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical review**, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965.

- [17] PARR, R. G. Density functional theory. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 631-656, 1983.
- [18] ARGAMAN, N.; MAKOV, G. Density functional theory: An introduction. **American Journal of Physics**, v. 68, n. 1, p. 69-79, 2000.
- [19] MARX, D.; HUTTER, J. Ab initio molecular dynamics: Theory and implementation. **Modern methods and algorithms of quantum chemistry**, v. 1, p. 301-460, 2000.
- [20] MARX, D.; HUTTER, J. *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*; Cambridge University Press, 2009.
- [21] Car, R.; Parrinello, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and DensityFunctional Theory. **Physical Review Letters**, v. 55, n. 22, p. 2471-2474, 1985.
- [22] BARNETT, R. N.; LANDMAN, U. Born-Oppenheimer molecular-dynamics simulations of finite systems: Structure and dynamics of (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>. **Physical review B**, v. 48, n. 4, p. 2081-2097, 1993.
- [23] FRENKEL, D.; SMIT, B. **Understanding molecular simulation: from algorithms to applications**. San Diego: Academic Press, 2002.
- [24] RINO, J. P.; STUDART, N. Um potencial de interação para o estudo de materiais e simulações por dinâmica molecular. **Química Nova**, v. 24, p. 838-845, 2001.
- [25] CAVASOTTO, C. N.; AUCAR, M. G.; ADLER, N. S. Computational chemistry in drug lead discovery and design. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 119, n. 2, p. e25678, 2019.
- [26] KASSAL, I. *et al.* Simulating chemistry using quantum computers. **Annual review of physical chemistry**, v. 62, p. 185-207, 2011.
- [27] GOH, G. B.; HODAS, N. O.; VISHNU, A. Deep learning for computational chemistry. **Journal of computational chemistry**, v. 38, n. 16, p. 1291-1307, 2017.
- [28] ARUTE, F. *et al.* Quantum supremacy using a programmable superconducting processor. **Nature**, v. 574, n. 7779, p. 505-510, 2019.
- [29] KEITH, J. A. *et al.* Combining machine learning and computational chemistry for predictive insights into chemical systems. **Chemical reviews**, v. 121, n. 16, p. 9816-9872, 2021.
- [30] MARTÍN-SANTAMARÍA, S. (Ed.). **Computational tools for chemical biology**. Madrid Spain. Royal Society of Chemistry, 2017.
- [31] HEALY, A. M.; WORKU, Z. A.; KUMAR, D.; MADI, A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals, **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 117, p. 25-46, 2017.
- [32] EL SEOUD, O. A. Understanding solvation. **Pure and Applied Chemistry**, v. 81, n. 4, p. 697-707, 2009.
- [33] ZHANG, M. *et al.* Solvation structure and molecular interactions of ibuprofen with ethanol and water: a theoretical study. **Fluid Phase Equilibria**, v. 510, p. 112454, 2020.

- [34] BODART, L. *et al.* Taking advantage of solvate formation to modulate drug–drug ratio in clofaziminium diclofenac salts. **CrystEngComm**, v. 23, n. 1, p. 185-201, 2021.
- [35] EL-BAHR, S. M. Biochemistry of free radicals and oxidative stress. **Biochemistry**, v. 1, p. 111-117, 2013.
- [36] KUNWAR, A.; PRIYADARSINI, K. I. Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. **Journal of Medical & Allied Sciences**, v. 1, n. 2, p. 53-60, 2011.
- [37] VALKO, M. *et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 1, p. 44–84, 2007.
- [38] PHAM-HUY, L. A.; HE, H.; PHAM-HUY, C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. **Int. J. Biomed. Sci.**, v. 4, p. 89–96, 2008.
- [39] PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. **Indian J Clin Biochem**, v. 30, n. 1, p. 11-26, 2015.
- [40] PURUSHOTHAMAN, A.; SHEEJA, A. A.; JANARDANAN, D. Hydroxyl radical scavenging activity of melatonin and its related indolamines. **Free radical research**, v. 54, n. 5, p. 373-383, 2020.
- [41] ERKOÇ, S.; ERKOÇ, F.; KESKIN, N. Theoretical investigation of melatonin and its hydroxy isomers. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 587, n. 1-3, p. 73-79, 2002.
- [42] TURJANSKI, G. A.; ROSENSTEIN, E. R.; ESTRIN, A. D. Reactions of Melatonin and Related Indoles with Free Radicals: A Computational Study. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 19, p. 3684-3689, 1998.
- [43] STASICA, P.; PANETH, P.; ROSIAK, J. M. Hydroxyl radical reaction with melatonin molecule: A computational study. **Journal of Pineal Research**, v. 29, n. 2, p. 125-127, 2000.
- [44] TURJANSKI, G. A. *et al.* Nitrosation of melatonin by nitric oxide: a computational study. **Journal of Pineal Research**, v. 31, n. 2, p. 97-101, 2001.
- [45] REINA, M.; MARTÍNEZ, A. A new free radical scavenging cascade involving melatonin and three of its metabolites (3OHM, AFMK and AMK). **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1123, n. 1, p. 111-118, 2018.
- [46] GALANO, A.; TAN, X. D.; REITER, J. R. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. **Journal of Pineal Research**, v. 54, n. 3, p. 245-257, 2012.
- [47] GALANO, A.; TAN, X. D.; REITER, J. R. Cyclic 3-hydroxymelatonin, a key metabolite enhancing the peroxy radical scavenging activity of melatonin. **RSC Advances**, v. 4, n. 10, p. 5220-5227, 2014.
- [48] BOCKRIS, J. O'M. Ionic solvation. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, v. 3, n. 2, p. 173-180, 1949.

- [49] AMIS, E. **Solvent effects on chemical phenomena**. New York and London, Elsevier, 2012.
- [50] HAYES, R.; WARR, G. G.; ATKIN, R. Structure and nanostructure in ionic liquids. **Chemical reviews**, v. 115, n. 13, p. 6357-6426, 2015.
- [51] TELEKI, A.; NYLANDER, O.; BERGSTRÖM, C. A. S. Intrinsic dissolution rate profiling of poorly water-soluble compounds in biorelevant dissolution media. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 6, p. 493, 2020.
- [52] RODRIGUES, A. C. C. *et al.* Aqueous solvation study of melatonin using ab initio molecular dynamics. **Journal of Molecular Liquids**, v. 343, p. 117451, 2021.
- [53] KOZLOWSKA, M. *et al.* Solvation of diclofenac in water from atomistic molecular dynamics simulations—interplay between solute–solute and solute–solvent interactions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 20, n. 13, p. 8629-8639, 2018.
- [54] HILDEBRAND, Joel H. Solubility. **Journal of the American Chemical Society**, v. 38, n. 8, p. 1452-1473, 1916.
- [55] HANSEN, C. M. The three dimensional solubility parameter. **Danish Technical: Copenhagen**, v. 14, 1967.
- [56] BARTON, A. F. M. Solubility parameters. **Chemical Reviews**, v. 75, n. 6, p. 731-753, 1975.
- [57] TANTISHAIYAKUL, V. Prediction of aqueous solubility of organic salts of diclofenac using PLS and molecular modeling. **International journal of pharmaceutics**, v. 275, n. 1-2, p. 133-139, 2004.
- [58] REN, P. *et al.* Biomolecular electrostatics and solvation: a computational perspective. **Quarterly reviews of biophysics**, v. 45, n. 4, p. 427-491, 2012.
- [59] OROZCO, M.; LUQUE, F. J. Theoretical methods for the description of the solvent effect in biomolecular systems. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 11, p. 4187-4226, 2000.
- [60] BALL, P. Water as an active constituent in cell biology. **Chemical reviews**, v. 108, n. 1, p. 74-108, 2008.
- [61] KONSTANDINIDOU, M. *et al.* Anti-inflammatory properties of diclofenac transition metalloelement complexes. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 70, n. 1, p. 63-69, 1998.
- [62] GALISTEO, A. *et al.* Diclofenac N-derivatives as therapeutic agents with anti-inflammatory and anti-cancer effect. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5067, 2021.
- [63] OBOŘILOVÁ, A. *et al.* Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. **Journal of pain and symptom management**, v. 24, n. 6, p. 608-615, 2002.
- [64] ALFARO, R. A.; DAVIS, D. D. **Diclofenac**. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 32491802.

- [65] GOH, C. F.; LANE, M. E. Formulation of diclofenac for dermal delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 473, n. 1-2, p. 607-616, 2014.
- [66] GUHMANN, M. *et al.* Development of oral taste masked diclofenac formulations using a taste sensing system. **International journal of pharmaceutics**, v. 438, n. 1-2, p. 81-90, 2012.
- [67] PANCHAL, N. *et al.* Development, characterization and evaluation of parenteral formulation of diclofenac sodium. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, p. 1-13, 2020.
- [68] SULTAN, T. *et al.* Development and evaluation of immediate release diclofenac sodium suppositories. **Pak. J. Pharm. Sci**, v. 31, n. 5, p. 1791-1795, 2018.
- [69] GAN, T. J. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. **Current medical research and opinion**, v. 26, n. 7, p. 1715-1731, 2010.
- [70] NARAYANAN, D. *et al.* Effect of formulation parameters on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of diclofenac nanomedicine. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 9, p. 867-878, 2019.
- [71] JESUS, A. R. *et al.* Enhancement of water solubility of poorly water-soluble drugs by new biocompatible N-acetyl amino acid N-alkyl cholinium-based ionic liquids. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 137, p. 227-232, 2019.
- [72] FANUN, M. Conductivity, viscosity, NMR and diclofenac solubilization capacity studies of mixed nonionic surfactants microemulsions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 135, n. 1-3, p. 5-13, 2007.
- [73] O'CONNOR, K. M.; CORRIGAN, O. I. Preparation and characterisation of a range of diclofenac salts. **International journal of pharmaceutics**, v. 226, n. 1-2, p. 163-179, 2001.
- [74] NETO, A. P. V. *et al.* Explicit Aqueous Solvation Treatment of Epinephrine from Car-Parrinello Molecular Dynamics: Effect of Hydrogen Bonding on the Electronic Absorption Spectrum. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 122, n. 35, p. 8439-8450, 2018.
- [75] CAMARGO, L. T. F. M. *et al.* Ab Initio Molecular Dynamics Simulations of Aqueous Glucosamine Solutions: Solvation Structure and Mechanism of Proton Transfer from Water to Amino Group. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 124, n. 32, p. 6986-6997, 2020.
- [76] KOZLOWSKA, M.; RODZIEWICZ, P.; KACZMAREK-KEDZIERA, A. Structural stability of diclofenac vs. inhibition activity from ab initio molecular dynamics simulations. Comparative study with ibuprofen and ketoprofen. **Structural Chemistry**, v. 28, p. 999-1008, 2017.
- [77] HALLIWELI, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Arch Biochem Biophys**, v. 246, n. 2, p. 501-14, 1986.
- [78] LUSHCHAK, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. **Chemico-biological interactions**, v. 224, p. 164-175, 2014.

- [79] GIULIVI, C. Functional implications of nitric oxide produced by mitochondria in mitochondrial metabolism. **Biochemical Journal**, v. 332, n. 3, p. 673-679, 1998.
- [80] GHAFOURIFAR, P.; CADENAS, E. Mitochondrial nitric oxide synthase. **Trends in pharmacological sciences**, v. 26, n. 4, p. 190-195, 2005.
- [81] HUSSAIN, F. *et al.* Aging-Oxidative stress, antioxidants and computational modeling. **Heliyon**, v. 6, n. 5, 2020.
- [82] LIGUORI, I. *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical interventions in aging**, v.13, p. 757-772, 2018.
- [83] ZHANG, H. M.; ZHANG, Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. **Journal of pineal research**, v. 57, n. 2, p. 131-146, 2014.
- [84] WIECHMANN, F. A.; SUMMERS, A. J. Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 27, n. 2, p. 137–160, 2008.
- [85] Conti, A. *et al.* Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. **Journal of Pineal Research**, v. 28, n. 4, p. 193-202, 2000.
- [86] TAMURA, H. *et al.* Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. **Fertility and sterility**, v. 92, n. 1, p. 328-343, 2009.
- [87] SLOMINSKI, A. *et al.* Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 19, n. 1, p. 17-24, 2008.
- [88] CHEN, C. Q. *et al.* Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 17, n. 34, p. 3888, 2011.
- [89] HARDELAND, R. Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. **Biofactors**, v. 35, n. 2, p. 183-192, 2009.
- [90] ACUÑA-CASTROVIEJO, D. *et al.* Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. **Cellular and molecular life sciences**, v. 71, p. 2997-3025, 2014.
- [91] SRINIVASAN, V. *et al.* Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2011, p. 1-16, 2011.
- [92] GALANO, A.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage. **Molecules**, v. 23, n. 3, p. 530, 2018.
- [93] VIELMA, J. R. *et al.* Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: a review. **Acta tropica**, v. 137, p. 31-38, 2014.
- [94] CARRILLO-VICO, A. *et al.* A Review of the Multiple Actions of Melatonin on the Immune. **System Endocrine**, v. 27, n. 2, p. 189–200, 2005.
- [95] ALGHAMDI, B. S. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. **Journal of neuroscience research**, v. 96, n. 7, p. 1136-1149, 2018.

- [96] TENGATTINI, S. *et al.* Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. **Journal of Pineal Research**, v. 44, n. 1, p. 16-25, 2008.
- [97] HUANG, S. H. *et al.* Inhibitory effect of melatonin on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice. **Journal of Pineal Research**, v. 48, p. 109-116, 2010.
- [98] WU, X. *et al.* Melatonin alleviates radiation-induced lung injury via regulation of miR-30e/NLRP3 axis. **Oxidative Med. Cell. Longev.**, v. 2019, p. 1-14, 2019.
- [99] GIMÉNEZ, V. M. M. *et al.* Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. **Life Sciences**, v. 254, p. 117808, 2020.
- [100] ZHANGA, R. *et al.* COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. **Life Sciences**, v. 250, p. 117583, 2020.
- [101] CANCES, E. *et al.* Computational quantum chemistry: a primer. **Handbook of numerical analysis**, v. 10, p. 3-270, 2003.
- [102] NAGASAWA, M. **Schrödinger equations and diffusion theory**. Springer Science & Business Media, 1993.
- [103] SZABO, A.; OSTLUND, N. S. Modern Quantum Chemistry: introduction to advanced electronic structure theory. **New York, Dover**. 1996.
- [104] LEVINE, I.N. Quantum Chemistry. **New Jersey: Prentice-Hall, Inc.** Vol. 5. 2000.
- [105] THOMAS, L. H. The calculation of atomic fields. **Proc. Cam. Phil. Soc.** v. 23, p. 542-548, 1927.
- [106] FERMI, E. A statistical method for the determination of some atomic properties and the application of this method to the theory of the periodic system of elements. **Z. Phys.** Vol.48, p.73-79, 1928.
- [107] RAPAPORT, C. D. The Art of Molecular Dynamics Simulation. **Cambridge University Press. Second Edition**, 2004.
- [108] HOLLINGSWORTH, S. A.; DROR, R. O. Molecular dynamics simulation for all. **Neuron**, v. 99, n. 6, p. 1129-1143, 2018.
- [109] COUTINHO, N. D.; CAMARGO, L. T. F. M.; CAMARGO, A. J. Fundamentos da Dinâmica Molecular Ab Initio. **Revista Processos Químicos**, v. 17, n. 33, p. 39-48, 2023.
- [110] ALDER, B. J.; WAINWRIGTH, T. E. Phase transition for a hard sphere system. **Journal of Chemical Physics**. v. 27, p. 1207-1209, 1957.
- [111] TUCKERMAN, M.; LAASONEN, K.; SPRIK, M. Ab initio molecular dynamics simulation of the solvation and transport of hydronium and hydroxyl ions in water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 103, n. 1, p. 150-161, 1995.

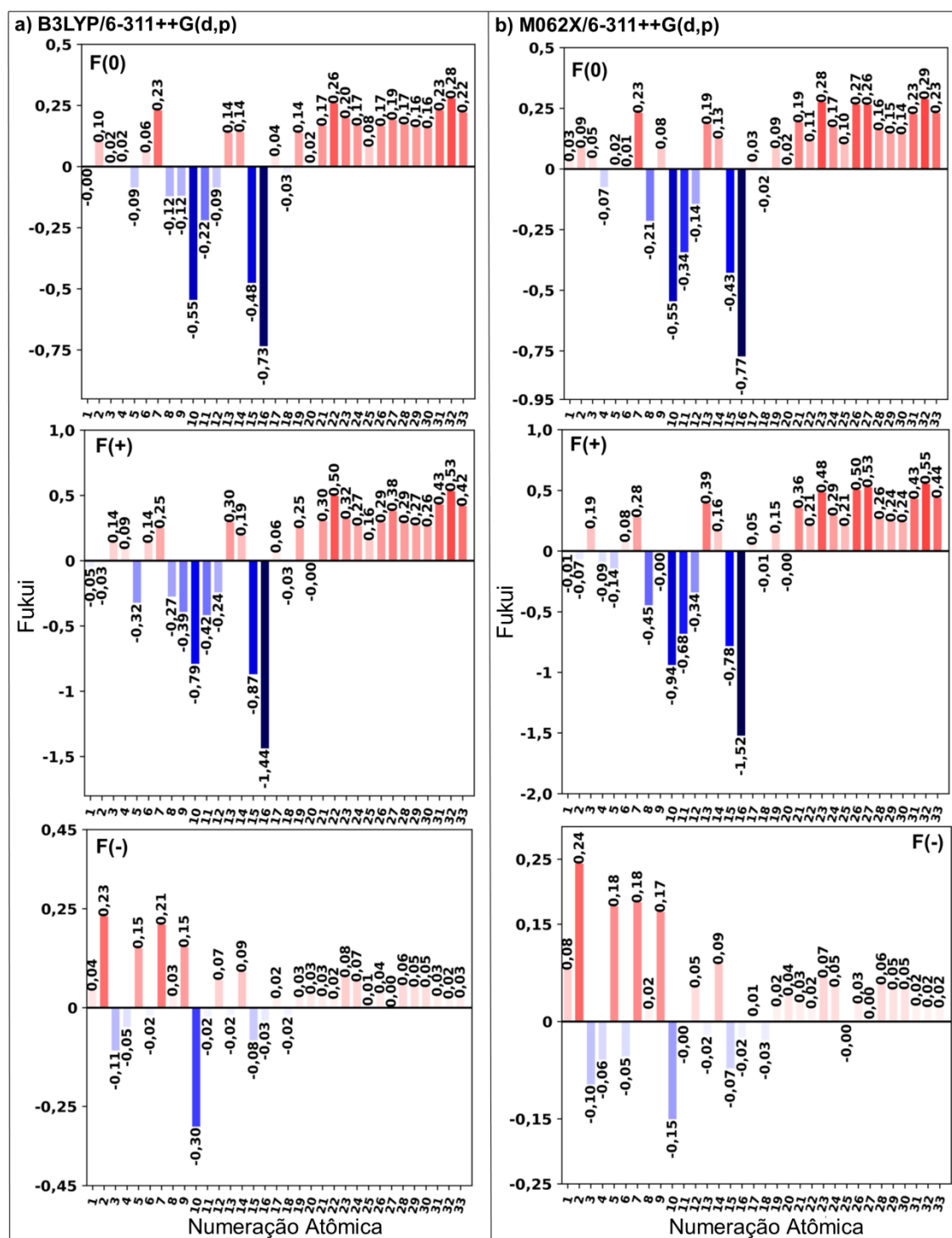
- [112] KIRRANDER, A.; VACHER, M. Ehrenfest methods for electron and nuclear dynamics. **Quantum Chemistry and Dynamics of Excited States: Methods and Applications**, p. 469-497, 2020.
- [113] NIKLASSON, A. M. N. Extended Lagrangian Born–Oppenheimer molecular dynamics: from density functional theory to charge relaxation models. **The European Physical Journal B**, v. 94, n. 8, p. 164, 2021.
- [114] TUCKERMAN, E. M.; PARRINELLO, M. Integrating the Car-Parrinello equations. II. Multiple time scale techniques. **Journal of Chemical Physics**. v. 101, n. 2, p. 1316-1329, 1994.
- [115] VERLET, L. Computer “Experiments” on Classical Fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. **Physical Review**, v. 159, n. 1, p. 98- 103, 1967.
- [116] SWOPE, W. C. *et al.* A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters. **Journal of Chemical Physics**, v. 76, issue 1, p. 637-649, 1982.
- [117] HOCKNEY, R. W. The potential calculation and some applications. **Methods of Computational Physics**, v. 9, p. 136, 1970.
- [118] BEEMAN, D. Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations. **Journal of Computational Physics**, v. 20, n. 2, p.130-139, 1976.
- [119] BECKE, D. A. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**. v. 38, n. 6, p. 3098-3100, 1988.
- [120] PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**. v. 77, n. 18, p. 3865-3868, 1996.
- [121] ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical chemistry accounts**, v. 120, p. 215-241, 2008.
- [122] CHAI, J. D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. **The Journal of chemical physics**, v. 128, n. 8, 2008.
- [123] CHAI, J. D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008.
- [124] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M. a. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. a. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, a. V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P.

Hratchian, J. V. Ortiz, a. F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. a. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J.J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. a. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, a. P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox, G16\_C01, (2016) Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallin.

- [125] HIRSHFELD, F. L. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. **Theoretica chimica acta**, v. 44, p. 129-138, 1977.
- [126] BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361-373, 1990.
- [127] PARR, R. G.; YANG, W. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 14, p. 4049–4050, 1984.
- [128] LU, T.; CHEN, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of computational chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580-592, 2012. <http://sobereva.com/multiwfn>
- [129] GRABOWSKI, S. J. Hydrogen bonding strength—measures based on geometric and topological parameters. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 18-31, 2004.
- [130] GRABOWSKI, S. J. What is the covalency of hydrogen bonding?. **Chemical reviews**, v. 111, n. 4, p. 2597-2625, 2011.
- [131] MAEDA, S. *et al.* Intrinsic reaction coordinate: Calculation, bifurcation, and automated search. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 115, n. 5, p. 258-269, 2015.
- [132] LUCHINI, G. *et al.* GoodVibes: automated thermochemistry for heterogeneous computational chemistry data. **F1000Research**, v. 9, n. 291, p. 291, 2020.
- [133] GRIMME, S.; EHRlich, S.; GOERIGK, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. **Journal of computational chemistry**, v. 32, n. 7, p. 1456-1465, 2011.
- [134] MACHADO, H. G. *et al.* “Transitivity”: a code for computing kinetic and related parameters in chemical transformations and transport phenomena. **Molecules**, v. 24, n. 19, p. 3478, 2019.
- [135] CPMD, <http://www.cpmid.org/>, Copyright IBM Corp 1990-2015, Copyright MPI für Festkörperforschung Stuttgart 1997-2001. <http://www.cpmid.org/>.

- [136] CSÁSZÁR, P.; PULAY, P. Geometry optimization by direct inversion in the iterative subspace. **Journal of Molecular Structure**, v. 114, p. 31-34, 1984.
- [137] HUTTER, J.; LÜTHI, H. P.; PARRINELLO, M. Electronic structure optimization in plane-wave-based density functional calculations by direct inversion in the iterative subspace. **Computational Materials Science**, v. 2, n. 2, p. 244–248, 1994.
- [138] VANDERBILT, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. **Physical Review B**, v. 41, p. 7892-7895, 1990.
- [139] NOSÉ, S. A unified formulation of the constant temperature molecular- dynamics methods. **Journal of Chemical Physics**, v. 81, p. 511–519, 1984.
- [140] HOOVER, G. W. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. **Physical Reviews A**, v. 31, p. 1695–1697, 1985.
- [141] OLÁH, J.; ALSENOY, C. V.; SANNIGRAHI, A. B. Condensed Fukui functions derived from stockholder charges: assessment of their performance as local reactivity descriptors. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 106, n. 15, p. 3885-3890, 2002.
- [142] OMER, REBAZ ANWAR *et al.* Computational and spectroscopy study of melatonin. **Indian Journal of Chemistry-Section B (IJC-B)**, v. 60, n. 5, p. 732-741, 2021.
- [143] IMPEY, R. W.; MADDEN, P. A.; MCDONALD, I. R. Hydration and mobility of ions in solution. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 87, n. 25, p. 5071-5083, 1983.
- [144] STEINER, T. The hydrogen bond in the solid state. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 1, p. 48-76, 2002.
- [145] JEFFREY, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press: New York and Oxford, 1997.
- [146] GRABOWSKI, S. J. Hydrogen bonding strength—measures based on geometric and topological parameters. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 18-31, 2004.
- [147] GRABOWSKI, S. J. What is the covalency of hydrogen bonding?. **Chemical reviews**, v. 111, n. 4, p. 2597-2625, 2011.
- [148] BOYD, R. J.; MATTA, F. *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*. 1. ed. Weinheim, Germany: Wiley, 2007.

## ANEXOS



**Figura A.1.** Índices de fukui via cargas ChellPG para ataques radiculares ( $f^0$ ), nucleofílicos ( $f^+$ ) e eletrofílicos ( $f^-$ ) da melatonina nos níveis teóricos: a) B3LYP/6-311++G(d,p) e b) M062X/6-311++G(d,p).

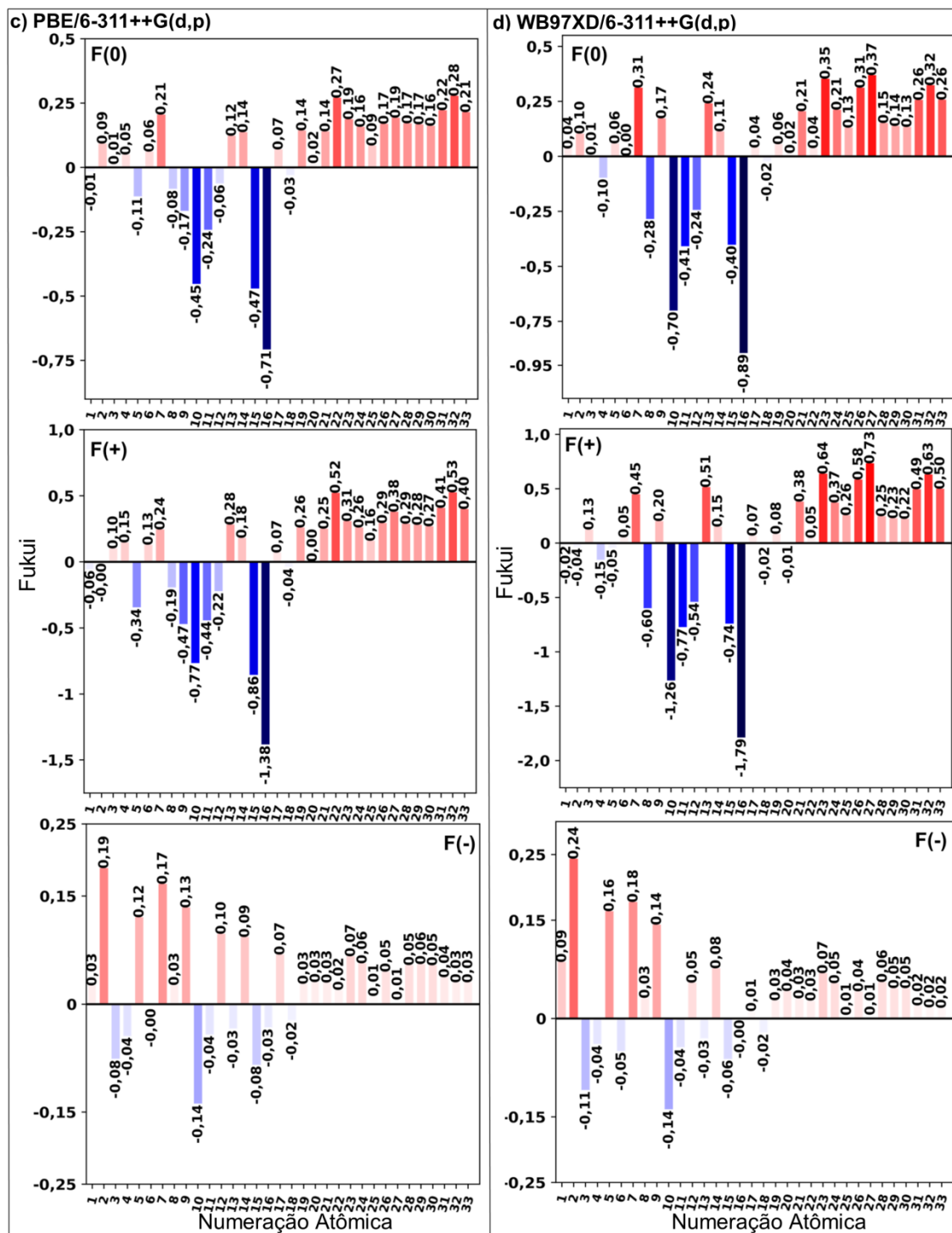
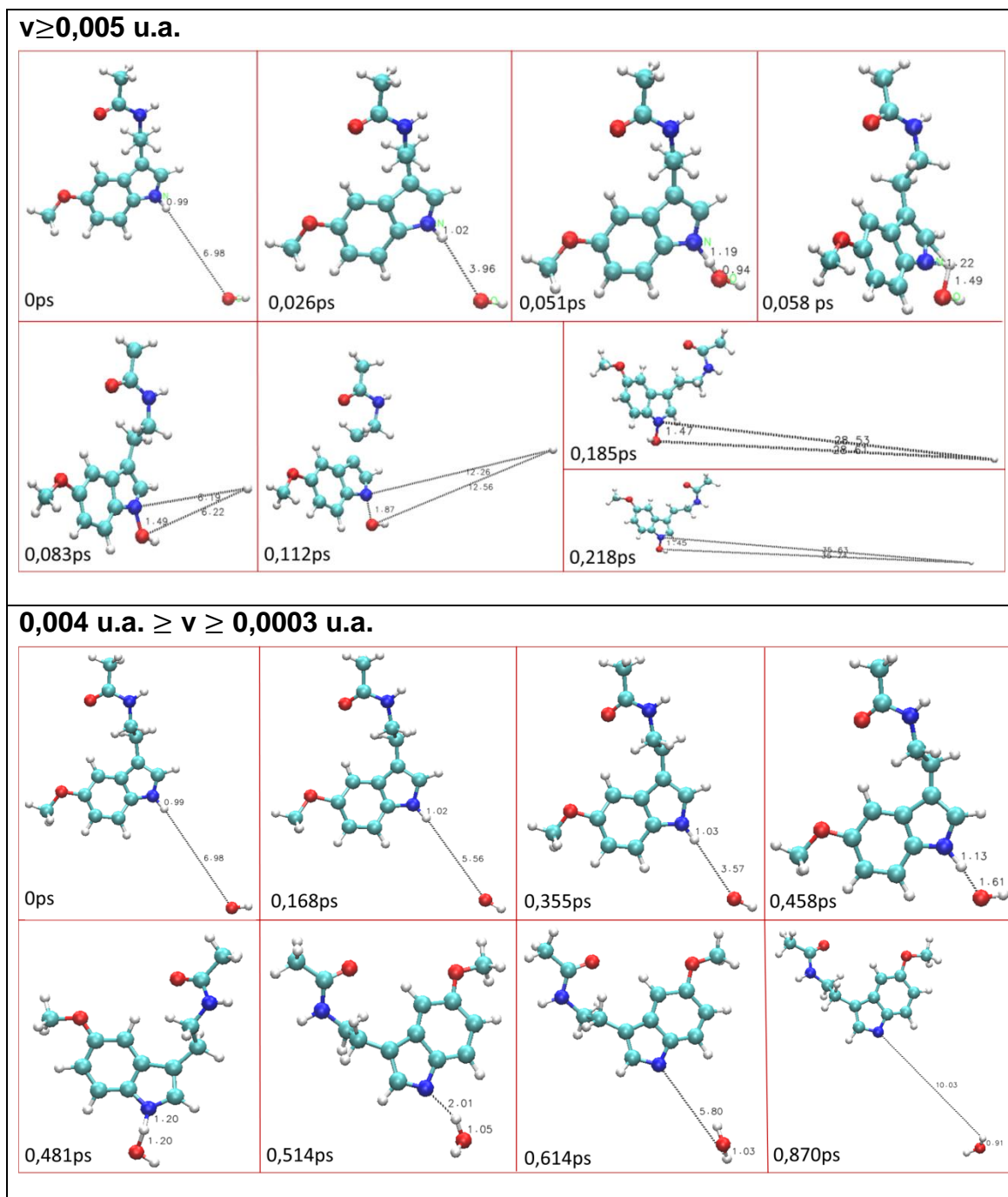
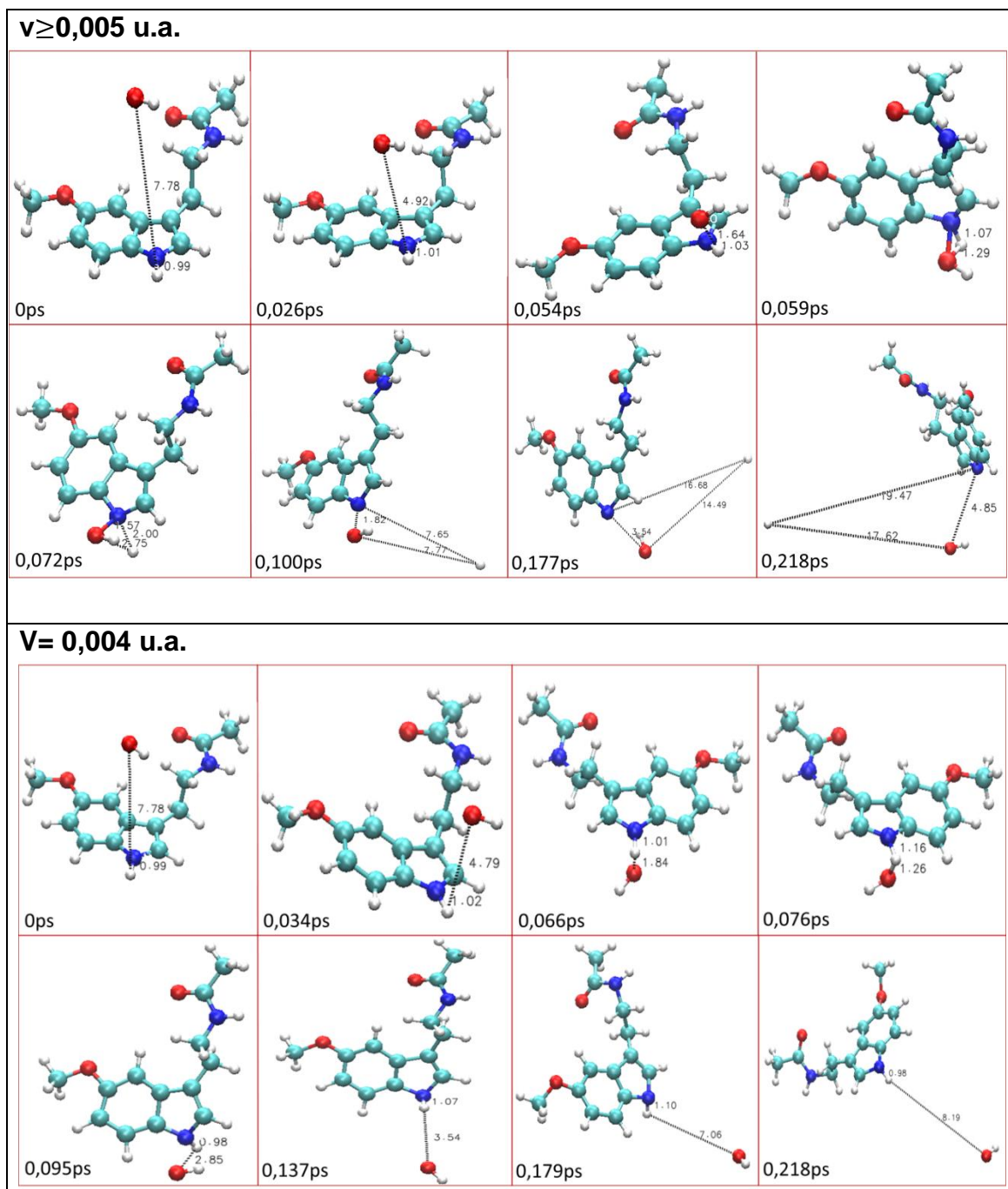


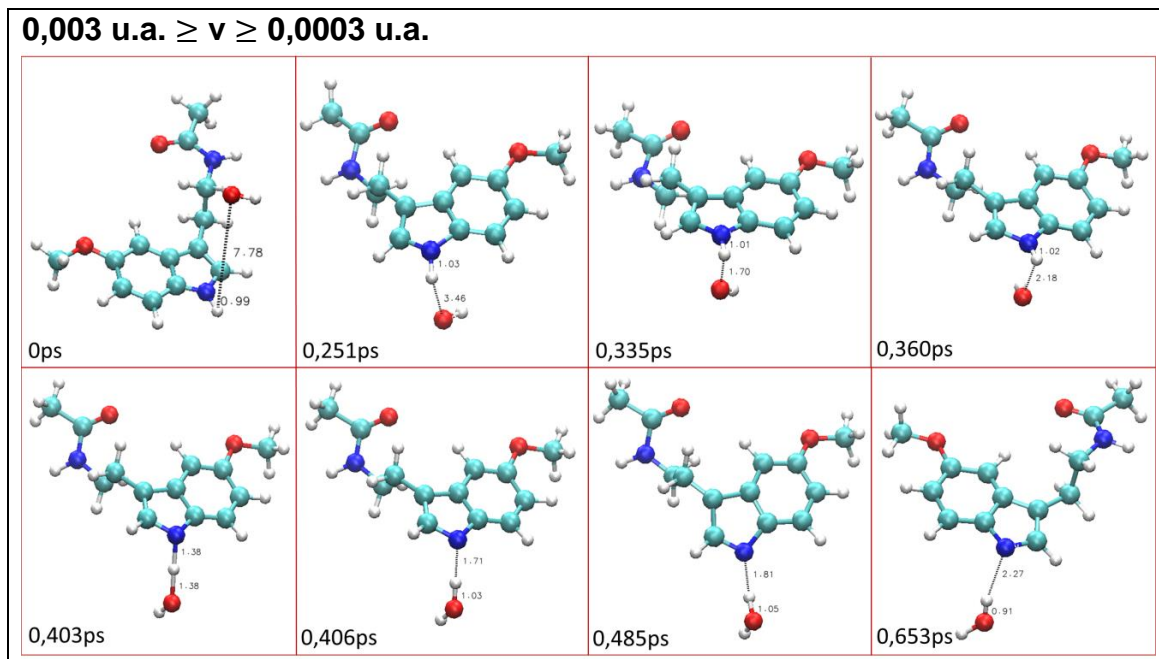
Figura A.2. Índices de fukui via cargas ChellPG para ataques radiculares ( $f^0$ ), nucleofílicos ( $f^+$ ) e eletrofílicos ( $f^-$ ) da melatonina nos níveis teóricos: c)PBE/6-311++G(d,p), e d) WB97XD/6-311++G(d,p).



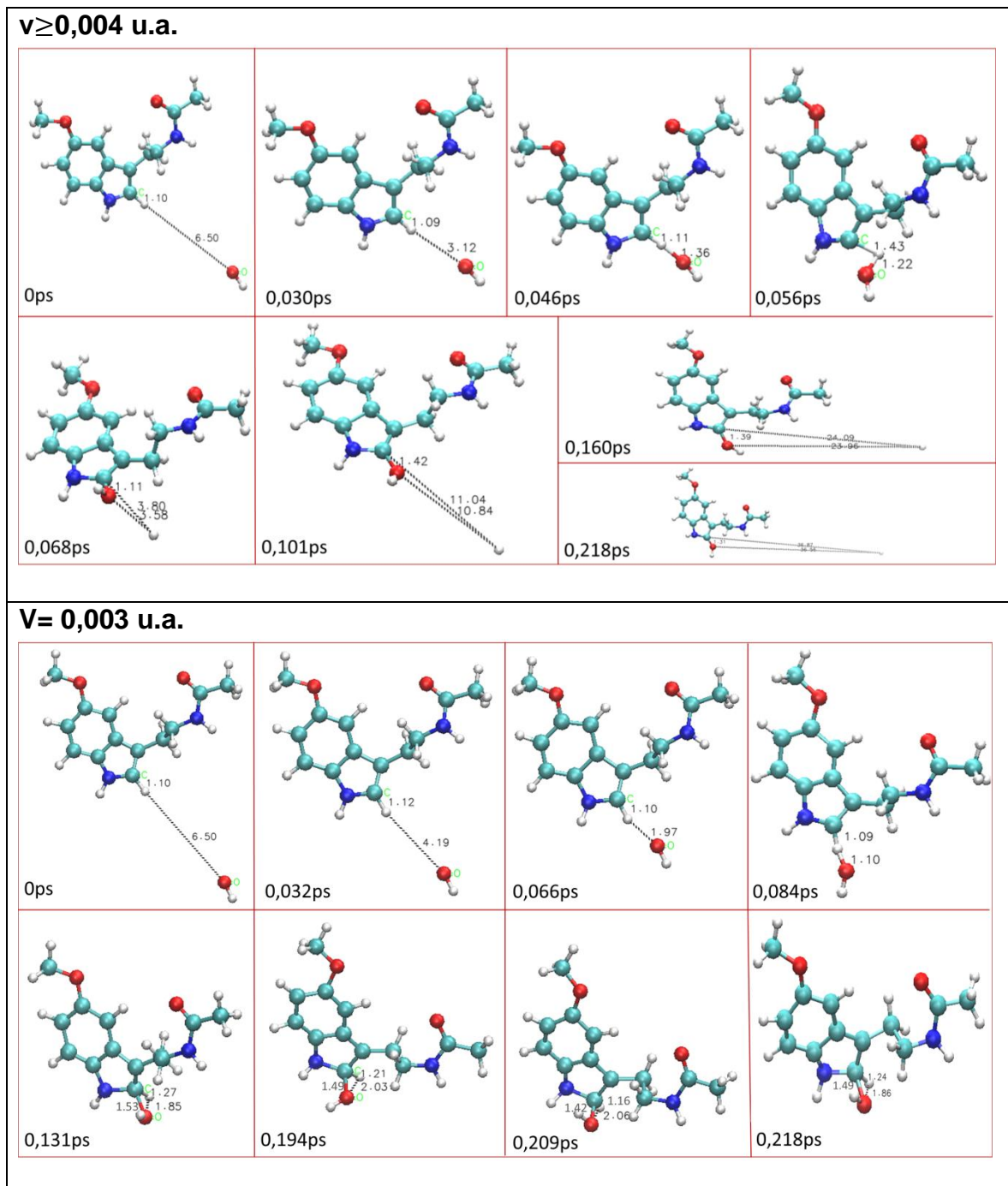
**Figura A.3 - Snapshots dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina no plano.**



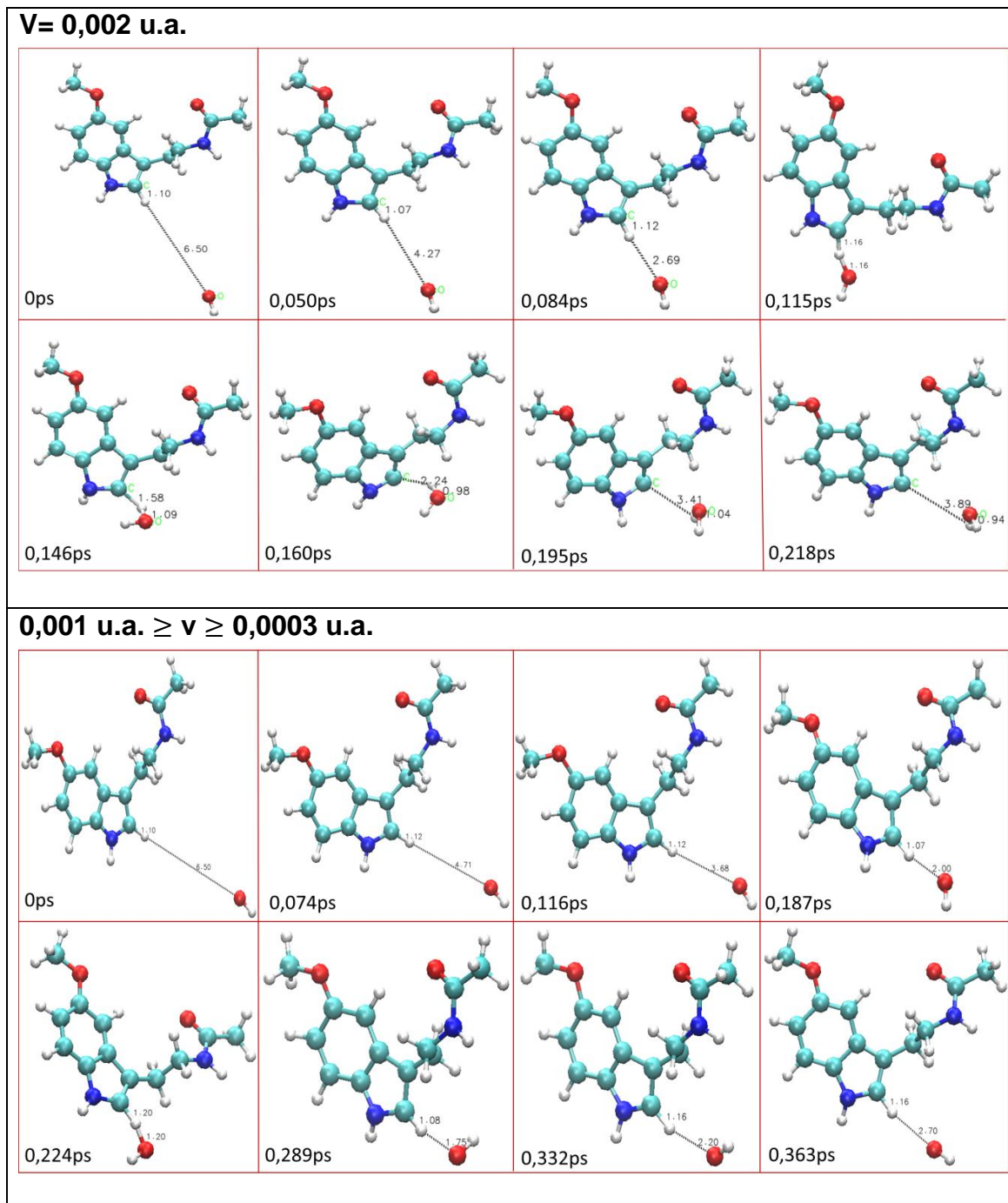
**Figura A.4** - *Snapshots* dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina acima do plano.



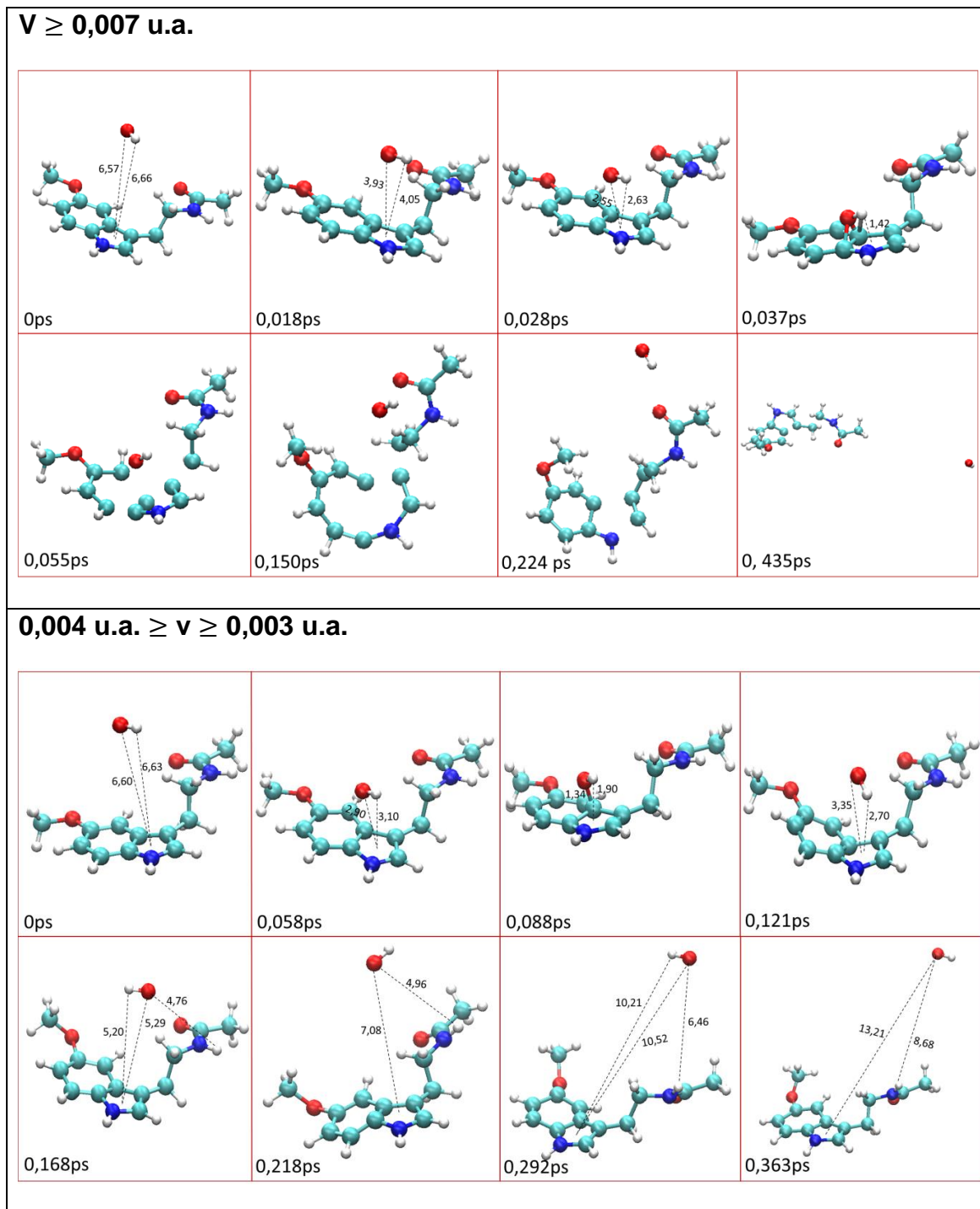
**Figura A.4** - *Snapshots* dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H22 da molécula de melatonina acima do plano.



**Figura A.5** - *Snapshots* dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H21 da molécula de melatonina.

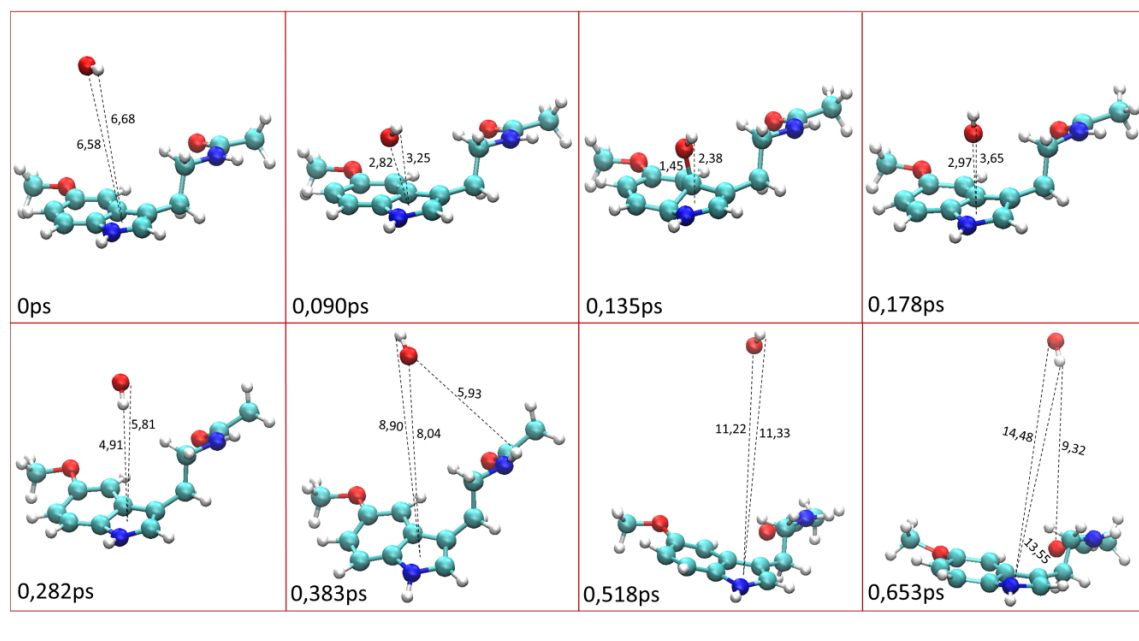


**Figura A.5** - *Snapshots* dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H21 da molécula de melatonina.

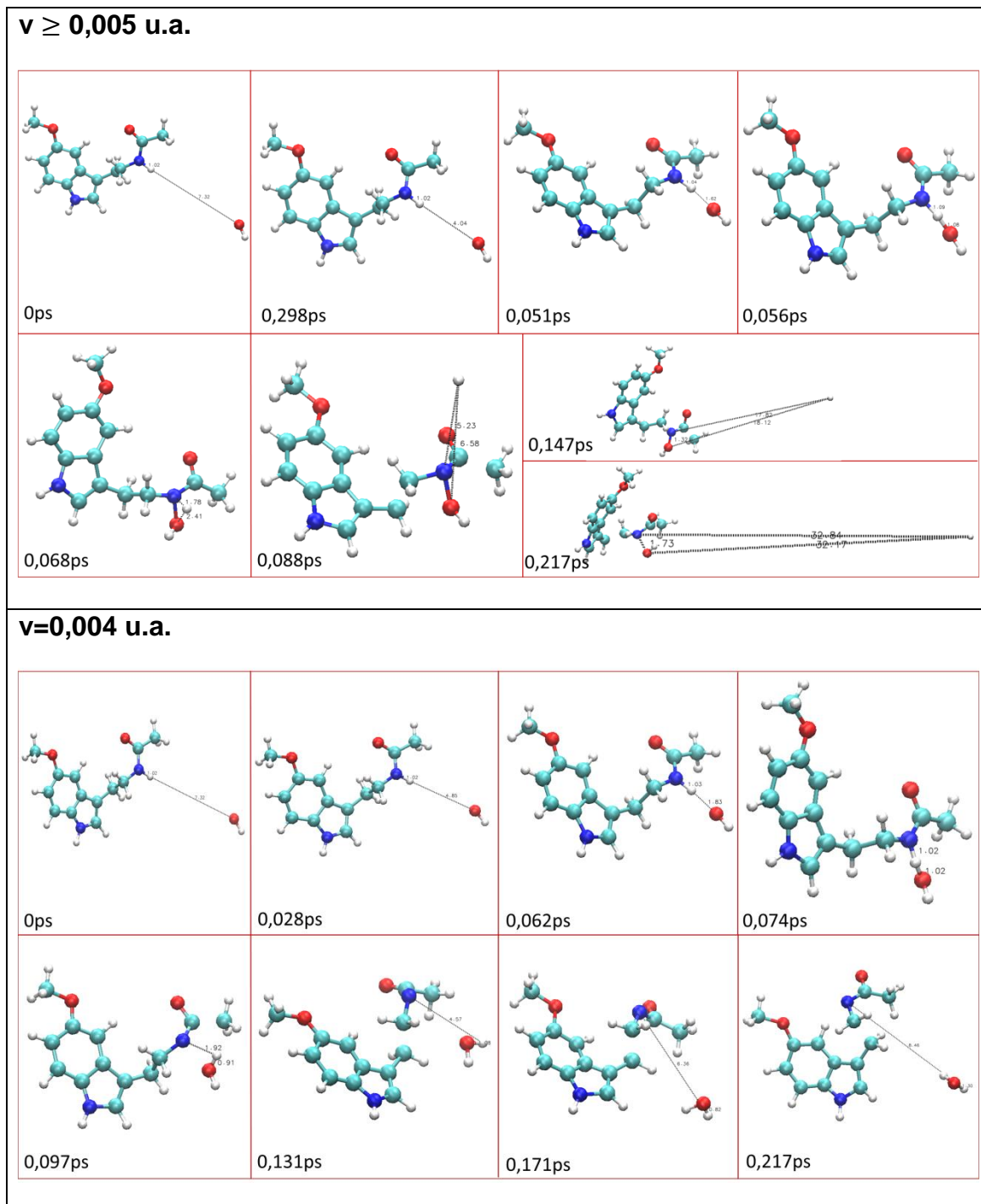


**Figura A.6** - *Snapshots* dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao anel do grupo indol da molécula de melatonina.

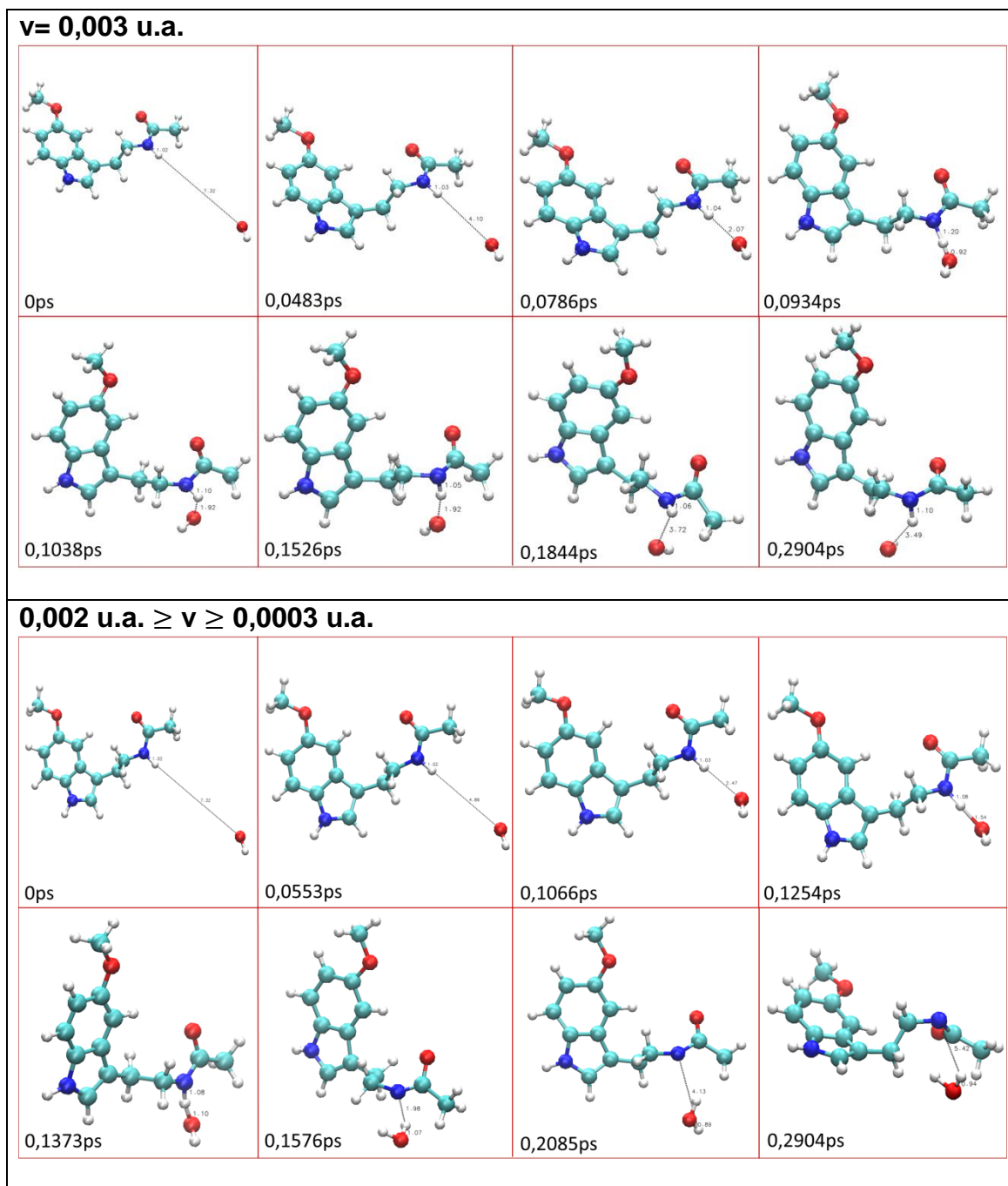
$0,002 \text{ u.a.} \geq v \geq 0,001 \text{ u.a.}$



**Figura A.6** - *Snapshots* dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao anel do grupo indol da molécula de melatonina.



**Figura A.7 - Snapshots dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H27 da molécula de melatonina.**



**Figura A.7 - Snapshots dos intervalos de velocidades para o ataque do radical  $\bullet\text{OH}$  ao átomo H27 da molécula de melatonina.**

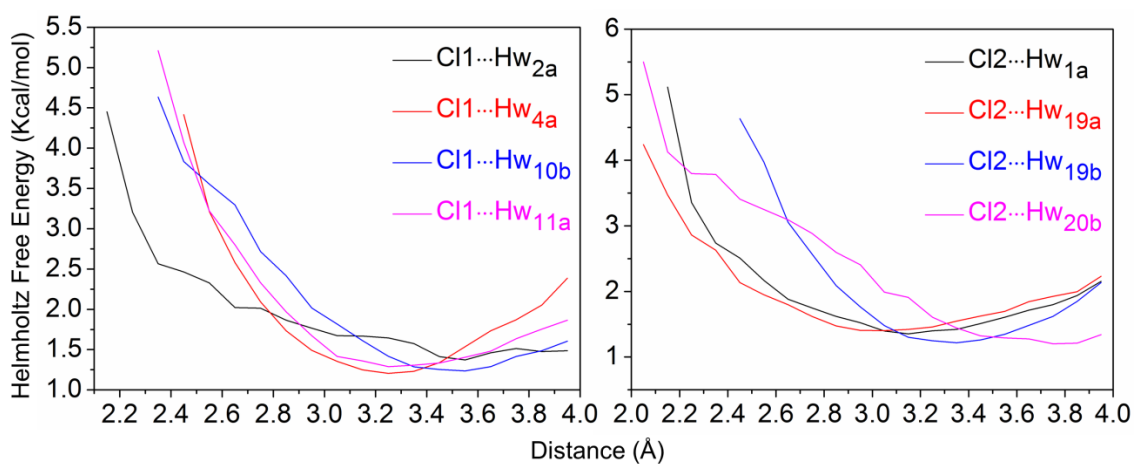
**Table A.1.** Tempo total de residência, frequência de troca e tempo médio de residência ( $\tau$ ) dos átomos das moléculas de água nos locais CI1, CI2 O1, O2 e H1<sub>O</sub> da molécula de diclofenaco.

<b>CI1</b>	<b>Tempo total de residência(ps)</b>	<b>Frequência de troca</b>	<b>Tempo médio de residência (ps)</b>
CI1---HW <sub>1a</sub>	36.2016	54	0.6704
CI1---HW <sub>2a</sub>	45.2319	2	22.6159
CI1---HW <sub>2b</sub>	45.2283	3	15.0761
CI1---HW <sub>3a</sub>	44.9906	9	4.9989
CI1---HW <sub>4a</sub>	45.2361	1	45.2361
CI1---HW <sub>4b</sub>	45.1720	2	22.5860
CI1---HW <sub>5a</sub>	44.0817	34	1.2965
CI1---HW <sub>6a</sub>	43.5532	50	0.8710
CI1---HW <sub>6b</sub>	43.9717	49	0.8974
CI1---HW <sub>7a</sub>	43.9299	60	0.7321
CI1---HW <sub>7b</sub>	45.2361	1	45.2361
CI1---HW <sub>8a</sub>	45.2361	1	45.2361
CI1---HW <sub>8b</sub>	43.4740	56	0.7763
CI1---HW <sub>9a</sub>	44.8552	16	2.8034
CI1---HW <sub>9b</sub>	45.2301	2	22.6150
CI1---HW <sub>10a</sub>	45.2361	1	45.2361
CI1---HW <sub>10b</sub>	45.2361	1	45.2361
CI1---HW <sub>11a</sub>	45.2361	1	45.2361
CI1---HW <sub>11b</sub>	45.1811	4	11.2953
CI1---HW <sub>12a</sub>	28.9347	20	1.4467
CI1---HW <sub>12b</sub>	26.4215	41	0.6444
CI1---HW <sub>13a</sub>	43.7715	52	0.8417
CI1---HW <sub>14a</sub>	45.2361	1	45.2361
CI1---HW <sub>15a</sub>	43.0670	26	1.6564
CI1---HW <sub>15b</sub>	43.6463	21	2.0784
<b>CI2</b>	<b>Tempo total de residência (ps)</b>	<b>Frequência de troca</b>	<b>Tempo médio de residência (ps)</b>
CI2---HW <sub>1a</sub>	45.1382	2	22.5690
CI2---HW <sub>1b</sub>	43.2962	62	0.6983
CI2---HW <sub>16a</sub>	15.2516	32	0.4766
CI2---HW <sub>17a</sub>	44.1295	28	1.5760
CI2---HW <sub>18a</sub>	43.5768	54	0.8069
CI2---HW <sub>19a</sub>	44.9664	10	4.4966
CI2---HW <sub>19b</sub>	45.2313	2	22.6156
CI2---HW <sub>20a</sub>	41.0339	84	0.4884
CI2---HW <sub>20b</sub>	38.6374	33	1.1708
CI2---HW <sub>21a</sub>	44.7523	28	1.5982
<b>O1</b>	<b>Tempo total de residência (ps)</b>	<b>Frequência de troca</b>	<b>Tempo médio de residência (ps)</b>
O1---HW <sub>7a</sub>	44.9930	17	2.6466
O1---HW <sub>7b</sub>	44.8249	31	1.4459
<b>O2</b>	<b>Tempo total de residência (ps)</b>	<b>Frequência de troca</b>	<b>Tempo médio de residência (ps)</b>
O2---HW <sub>22a</sub>	41.5872	56	0.7426
O2---HW <sub>23a</sub>	0.9464	3	0.3154
O2---HW <sub>24a</sub>	7.3116	28	0.2611
<b>H1<sub>O</sub></b>	<b>Tempo total de residência (ps)</b>	<b>Frequência de troca</b>	<b>Tempo médio de residência (ps)</b>
H1 <sub>O</sub> ---Ow <sub>7</sub>	45.1775	10	4.5177

**Table A.2.** Valores médios para comprimentos e ângulos de ligação com seus respectivos desvios padrão para as interações de hidrogênio selecionadas formadas entre os átomos Cl1 e Cl2 do diclofenaco e os átomos da molécula de água.

<b>Parâmetros Geométricos</b>	<b>Valores Médios</b>	<b>Intensidade</b>
Cl1...HW <sub>1a</sub>	4.6441 ± 0.5940 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>1a</sub> -OW <sub>1</sub>	97.8082 ± 17.7504 (°)	interação
Cl1...HW <sub>2a</sub>	3.5652 ± 0.5412 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>2a</sub> -OW <sub>2</sub>	114.3358 ± 23.0325 (°)	interação
Cl1...HW <sub>2b</sub>	4.0507 ± 0.4454 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>2b</sub> -OW <sub>2</sub>	81.8456 ± 20.6122 (°)	interação
Cl1...HW <sub>3a</sub>	4.6119 ± 0.4659 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>3a</sub> -OW <sub>3</sub>	116.1161 ± 20.3262 (°)	interação
Cl1...HW <sub>4a</sub>	3.3054 ± 0.3307 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>4a</sub> -OW <sub>4</sub>	99.4898 ± 12.1889 (°)	interação
Cl1...HW <sub>4b</sub>	4.5127 ± 0.3234 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>4b</sub> -OW <sub>4</sub>	19.6580 ± 9.4924 (°)	interação
Cl1...HW <sub>5a</sub>	4.5753 ± 0.5747 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>5a</sub> -OW <sub>5</sub>	135.1896 ± 21.6848 (°)	interação
Cl1...HW <sub>6a</sub>	4.8679 ± 0.5217 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>6a</sub> -OW <sub>6</sub>	99.4665 ± 21.4541 (°)	interação
Cl1...HW <sub>6b</sub>	4.8194 ± 0.6041 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>6b</sub> -OW <sub>6</sub>	105.3398 ± 31.1812 (°)	interação
Cl1...HW <sub>7a</sub>	5.0155 ± 0.3706 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>7a</sub> -OW <sub>7</sub>	20.5491 ± 8.8799 (°)	interação
Cl1...HW <sub>7b</sub>	3.9409 ± 0.4456 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>7b</sub> -OW <sub>7</sub>	93.9192 ± 9.3447 (°)	interação
Cl1...HW <sub>8a</sub>	4.2707 ± 0.5206 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>8a</sub> -OW <sub>8</sub>	73.5908 ± 11.2550 (°)	interação
Cl1...HW <sub>8b</sub>	4.9769 ± 0.4108 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>8b</sub> -OW <sub>8</sub>	20.2445 ± 8.9021 (°)	interação
Cl1...HW <sub>9a</sub>	4.2604 ± 0.5104 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>9a</sub> -OW <sub>9</sub>	93.7297 ± 11.2628 (°)	interação
Cl1...HW <sub>9b</sub>	3.9391 ± 0.4722 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>9b</sub> -OW <sub>9</sub>	114.9451 ± 11.3288 (°)	interação
Cl1...HW <sub>10a</sub>	4.6684 ± 0.3436 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>10a</sub> -OW <sub>10</sub>	19.1204 ± 10.5196 (°)	interação
Cl1...HW <sub>10b</sub>	3.5759 ± 0.3822 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>10b</sub> -OW <sub>10</sub>	92.9201 ± 12.5701 (°)	interação
Cl1...HW <sub>11a</sub>	3.4376 ± 0.4087 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>11a</sub> -OW <sub>11</sub>	107.2528 ± 13.9755 (°)	interação
Cl1...HW <sub>11b</sub>	4.1484 ± 0.6673 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>11b</sub> -OW <sub>11</sub>	63.2374 ± 33.1234 (°)	interação
Cl1...HW <sub>12a</sub>	4.8882 ± 0.4338 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>12a</sub> -OW <sub>12</sub>	105.9110 ± 12.4619 (°)	interação
Cl1...HW <sub>12b</sub>	4.9296 ± 0.4472 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>12b</sub> -OW <sub>12</sub>	101.6725 ± 17.1554 (°)	interação
Cl1...HW <sub>14a</sub>	4.2871 ± 0.4408 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>14a</sub> -OW <sub>14</sub>	114.9751 ± 11.3327 (°)	interação
Cl1...HW <sub>15a</sub>	4.6278 ± 0.5131 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>15a</sub> -OW <sub>15</sub>	120.1030 ± 11.2349 (°)	interação
Cl1...HW <sub>15b</sub>	4.7515 ± 0.4394 (Å)	Nenhuma
Cl1...HW <sub>15b</sub> -OW <sub>15</sub>	112.0272 ± 12.7691 (°)	interação
Cl2...HW <sub>1a</sub>	3.2804 ± 0.4483 (Å)	Muito fraca
Cl2...HW <sub>1a</sub> -OW <sub>1</sub>	122.7969 ± 23.6778 (°)	
Cl2...HW <sub>1b</sub>	3.9471 ± 0.3959 (Å)	Nenhuma
Cl2...HW <sub>1b</sub> -OW <sub>1</sub>	75.8095 ± 19.7317 (°)	interação

Parâmetros Geométricos	Valores Médios	Intensidade
Cl2...Hw <sub>16a</sub>	3.8036 ± 0.5654 (Å)	Nenhuma
Cl2...Hw <sub>16a</sub> -Ow <sub>16</sub>	116.3601 ± 32.4273 (°)	interação
Cl2...Hw <sub>17a</sub>	3.7346 ± 0.3977 (Å)	Nenhuma
Cl2...Hw <sub>17a</sub> -Ow <sub>17</sub>	92.2478 ± 21.6698 (°)	interação
Cl2...Hw <sub>18a</sub>	3.8348 ± 0.4270 (Å)	Nenhuma
Cl2...Hw <sub>18a</sub> -Ow <sub>18</sub>	108.3926 ± 12.6714 (°)	interação
Cl2...Hw <sub>19a</sub>	3.2046 ± 0.4691 (Å)	Muito fraca
Cl2...Hw <sub>19a</sub> -Ow <sub>19</sub>	107.1654 ± 18.8918 (°)	
Cl2...Hw <sub>19b</sub>	3.4023 ± 0.3293 (Å)	Nenhuma
Cl2...Hw <sub>19b</sub> -Ow <sub>19</sub>	93.6563 ± 13.3853 (°)	interação
Cl2...Hw <sub>20a</sub>	3.8656 ± 0.4345 (Å)	Nenhuma
Cl2...Hw <sub>20a</sub> -Ow <sub>20</sub>	98.9051 ± 19.9616 (°)	interação
Cl2...Hw <sub>20b</sub>	3.6924 ± 0.4171 (Å)	Nenhuma
Cl2...Hw <sub>20b</sub> -Ow <sub>20</sub>	105.0863 ± 13.5024 (°)	interação
Cl2...Hw <sub>21a</sub>	3.9093 ± 0.3904 (Å)	Nenhuma
Cl2...Hw <sub>21a</sub> -Ow <sub>21</sub>	118.5250 ± 14.9637 (°)	interação



**Figure A.8.** Energia livre de Helmholtz em função do comprimento da ligação entre as interações de hidrogênio selecionadas formadas entre os átomos Cl1 e Cl2 do diclofenaco e os átomos da molécula de água.