

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATERIAIS PARA
ENGENHARIA**

Carlos Alberto de Albuquerque

**MODELAGEM MOLECULAR APLICADA AO
DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS
NANOSCÓPICOS BIOATIVOS**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Materiais para Engenharia
como parte dos requisitos para obtenção do
Título de Mestre em Ciências em Materiais para
Engenharia.**

**Área Concentração: Semicondutores e
Isolantes**

Orientador: Professora Doutora Mariza Grassi

**Co-orientador: Professor Doutor Álvaro Antônio de
Queiroz**

Fevereiro de 2008.

Itajubá - MG

Aos meus pais, Ligia Maria de Albuquerque (in memoria) e Elvécio Eptácio de Albuquerque por serem responsáveis pela minha formação intelectual e moral.

A minha esposa Angélica Heloísa da Silva Albuquerque pela paciência, compreensão e cumplicidade.

As minhas filhas Beatriz de Albuquerque e Patrícia Heloísa de Albuquerque pela energia e vitalidade que me passaram.

Agradecimentos:

A DEUS por sempre me orientar e proteger nos momentos mais críticos.

À Professora Doutora Mariza Grassi, pela orientação, ensinamentos, por me ensinar a usar o HyperChem, fundamental para esse trabalho, e que mesmo em momentos difíceis sempre me atendeu, tirando minhas dúvidas.

Ao Professor Doutor Álvaro Antônio Alencar de Queiroz, pela co-orientação, ensinamentos, dedicação e principalmente pela sua paciência nas orientações dadas a mim.

Aos meus amigos que demonstraram solidariedade e incentivo.

RESUMO

Os dendrímeros poli(amido amina) (PAMAM) são nanoestruturas que mimetizam as proteínas globulares e apresentam um grande potencial de aplicação na área biomédica. Sua estrutura globular indica que o PAMAM pode ter características biocompatíveis adequadas para o desenvolvimento de revestimentos hemocompatíveis para aplicações em próteses cardiovasculares. Nesse trabalho, a hemocompatibilidade e as propriedades eletrônicas do PAMAM de gerações 0 (G0) e 1 (G1) foram investigadas por estudos *in vitro* e métodos computacionais. A relação entre a estrutura e a compatibilidade sanguínea do PAMAM foi investigada através da modelagem molecular utilizando métodos da química quântica. Técnicas de microscopia e ensaios *in vitro*, foram utilizadas para investigar a compatibilidade entre o dendrímero PAMAM e o sangue. A microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e epifluorescência indicaram que o grau de hemocompatibilidade do PAMAM está intimamente relacionado com o número de sua geração, uma vez que os ensaios de adsorção protéica indicaram que o PAMAM de geração 1 adsorve preferencialmente a proteína fibrinogênio, presente no sangue humano. Os ensaios *in vitro* demonstraram que tanto o PAMAM G0 quanto o PAMAM G1, quando em contato com o sangue ativam a adesão de plaquetas, sugerindo assim que o dendrímero em estudo não é adequado para aplicações cardiovasculares. Essas propriedades também foram investigadas teoricamente através do método semi-empírico MNDO/d. Também foi possível relacionar a hemocompatibilidade do PAMAM com os orbitais de fronteiras (HOMO-LUMO). Através de cálculos das propriedades eletrônicas do PAMAM foi possível indicar as regiões do dendrímero que são mais eletronegativas e as regiões do dendrímero de diferentes afinidades eletrônicas. Os cálculos teóricos parecem estar em boa concordância com os dados experimentais sobre a compatibilidade sanguínea do PAMAM, sugerindo que os efeitos eletrônicos, sobretudo na periferia da macromolécula, são propriedades adequadas para caracterizar a hemocompatibilidade deste dendrímero.

ABSTRACT

The poly(amido amine) (PAMAM) dendrimers are globular biomimetic nanostructures which high potential for biomedical applications. The highly branched PAMAM structure suggests interesting properties for the design of cardiovascular prosthesis with hemocompatible properties. In this work, the blood compatibility of PAMAM with 0 and 1 generation were carried out by *in vitro* conditions. The relationship between the PAMAM structure and the blood compatibility was studied by molecular modeling using quantum chemistry methods. The blood compatibility of the PAMAM dendrimers was investigated by microscopy and *in vitro* assays. The microscopy techniques such as scanning electron microscopy (SEM) and epifluorescence indicated that the blood compatibility of PAMAM dendrimer is dependent of their generation. The protein adsorption assays suggests that PAMAM with G=1 adsorbs preferentially fibrinogen relatively to human albumin. After blood contact with PAMAM it was verified by *in vitro* assays that both dendrimers, G=0 and G=1 activated the platelet adhesion and activation suggesting that PAMAM is not adequate for cardiovascular applications. The *in vitro* blood compatibility properties were theoretically analyzed by the semiempirical MNDO/d quantum chemistry methods. It was observed a relationship between the frontier orbitals (HOMO-LUMO) and blood compatibility of PAMAM. The local properties of PAMAM were calculated to describe the donor/acceptor character regions of the dendrimer. It was demonstrated a strong relationship between the blood compatibility experimental results and quantum chemistry calculations suggesting that the blood compatibility of PAMAM is characterized by electronic effects at dendrimer periphery.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EUA – Estados Unidos da América

NSF – *National Science foundation* – EUA

QSAR – Relação Quantitativa entre Estrutura Química e Atividade Biológica

MD – Dinâmica Molecular

MC – *Monte Carlo*

MM – Mecânica Molecular

DFT – Teoria do Funcional Densidade

MNDO – Modified Neglect of Diatomic Overlap Method

AM1 – *Austin Model 1*

PM3 – *Parametric Method 3*

MOPAC – *Molecular Orbital PACkage*

SCF – *Self-Consistent Field*

ZDO – *Zero Differential Overlap*

MINDO – *Modified Intermediary Neglect of Diatomic Overlap Method*

INDO – *Intermediate neglect of differential overlap*

CNDO – *Complect neglect of differential overlap*

NDDO – *Neglect of diatomic differential overlap*

UFF – *Universal Forcefield,*

OM – *Orbital molecular*

LCAO – *Linear Combination of Atomic Orbitals*

HOMO – Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia (último orbital ocupado)

LUMO – Orbital Molecular de Menor Energia Desocupado (primeiro orbital desocupado)

VHS – Velocidade de sedimentação das hemácias

PAMAM – poliamido amina

RG – Grupo reativo

TG – Grupo terminal

PG – Grupo protegido

EDA – Etileno diamina

FTIR – Espectroscopia Infravermelha utilizando Transformada de Fourier

H-NMR – Ressonância magnética nuclear de prótons

GPC – Cromatografia de permeação em gel
IR – Radiação infravermelha
RMN – Ressonância magnética nuclear
UV – Ultravioleta
PS – Poliestireno
PEG – Poli(etileno glicol)
UV/vis – Ultra Violeta/visível
OHS – Oscilador Harmônico Simples
IR – Infravermelho
HSA – Albumina do Soro Humano
RPS – Ressonância Plasmônica de Superfície
HFb – Fibrinogênio Humano
PRP – Plasma Rico em Plaquetas
PBS – Tampão Fosfato
ACD – Citrato de Sódio
PES - Superfície do Potencial Eletrônico

ÍNDICE DE SÍMBOLOS

Z_A – Número atômico do átomo A

R_{AB} – Distância inter-atômica entre os átomos A e B

\hat{T} – Operador energia cinética eletrônica

\hat{V}_{Ne} – Operador energia de interação atrativa entre o núcleo e o elétron

\hat{V}_{ee} – Operador energia de interação repulsiva eletrônica

ψ_{el} – Função de onda eletrônica

E_{el} – Energia eletrônica

E_{nuc} – Energia nuclear

E_{tot} – Energia total do sistema

(ψ_{SD}) – Diferencial de *Slater*

$\phi_i(\vec{x}_i)$ – Função de onda do elétron x_i .

E_{HF} – Energia de *Hartree-Fock*

ϕ_i – *Spin orbital*

ε_i – Autovalores do operador \hat{f}

\hat{f} – Operador de *Fock*

\hat{V}_{HF} – Operador potencial efetivo de *Hartree-Fock*

$\hat{J}_j(\vec{x}_1)$ – Operador potencial de Coulomb de um elétron na posição \vec{x}_1 gerado pela distribuição média de carga de outro elétron de orbital de spin ϕ_j

\hat{K} – Operador de troca em $\hat{J}_j(\vec{x}_1)$

S – Matriz de sobreposição

F_{ij} – Elementos da matriz de *Fock* F

Δt – Variação do tempo

k – Constante de *Boltzmann*

m – Massa atômica

XYZ – Coordenadas cartesianas

$g(v_x)dv_x$ – Distribuição gaussiana da velocidade da partícula x

v_x – Velocidade da partícula x

T_{ins} – Temperatura instantânea
 $\langle T \rangle$ – Média das temperaturas
 τ – Tempo de relaxamento característico
 μ – Momento de dipolo elétrico
 (C_0) – Capacitâncias de um capacitor, cujas placas estejam separadas pelo vácuo
 (C_S) – Capacitância de um capacitor, cujas placas estejam separadas por uma substância S
 σ – Orbital molecular sigma ligante
 σ_{1s}^* – Orbital molecular sigma anti-ligante
 C_{HOMO} – Os coeficientes das “n” orbitais atômicos da camada de valência do átomo “a” no HOMO
 C_{LUMO} – Os coeficientes das n orbitais atômicos da camada de valência do átomo “a” no orbital LUMO
 W – Trabalho realizado
 H – Entalpia
 ΔH - Variação da entalpia
 ΔH_f^0 – Entalpia de formação
 ΔG^0 – Energia de *Gibbs*
 ε_p – Potencial eletrostático
 M_c – Massa Molar Relativa do núcleo
 M_b – Massa Molar Relativa da unidade de repetição
 M_t – Massa Molar Relativa dos grupos terminais
 $|\psi|^2$ – Densidade de probabilidade
 $N_\mu(i)$ – População líquida de *Mulliken*
 V_R – Volume de retenção ou volume de eluição
 V_o – Volume intersticial
 V_i – Volume interno total do poro
 K_D – Coeficiente de partição entre V_i e a porção acessível para um dado soluto
 $[\eta]$ – Viscosidade intrínseca

ÍNDICE DE FIGURAS

Capítulo 1

- Figura 1.1** – Recursos governamentais para pesquisa e desenvolvimento em Nanotecnologia. Fonte: ROCO (2003) – NSF **19**
- Figura 1.2** – Crescimento do investimento governamental em nanotecnologia nos (A) Estados Unidos, (B) Japão, (C) Europa, (D) Outros e (E) Total. Fonte: Roco, M. M., *Conference to feature progress and plans from government agencies and nanotechnology research centers* (2003) – NSF **20**
- Figura 1.3** – Estrutura de um dendrímero PAMAM G2, G4 e G6 **26**

Capítulo 2

- Figura 2.1** – Três diferentes modelos de representação da estrutura do propano. **27**
- Figura 2.2** – Curva de energia potencial para estiramento de uma ligação química . **36**
- Figura 2.3** – Fluxograma geral dos programas computacionais de Mecânica Molecular. **42**
- Figura 2.4** – Diagrama do Orbital Molecular para o Etileno **48**
- Figura 2.5** – Orbital de cada átomo de hidrogênio (A) e o orbital molecular da molécula de H₂. (B). **57**

Figura 2.6 – Os átomos de hidrogênio e flúor isolados (A) e o orbital molecular de HF (B)	58
Figura 2.7 – Adição dos vetores momentos de dipolos elétricos para. a) H ₂ O; b) CO ₂ ; c) SO ₂ .	59
Figura 2.8 – Diagrama ilustrativo da formação dos orbitais moleculares σ e σ^* , a partir da interação dos orbitais atômicos 1s, da molécula H ₂ sobreposição (C) para a molécula BF ₃	61
Figura 2.9 – Representação esquemática da natureza dos materiais em função do gap energético.	62
Figura 2.10 – Gap > 4eV (a), sobreposição das bandas (b) e gap < 4eV (c)	63
Figura 2.11 – Ilustração dos orbitais moleculares HOMO (A) e LUMO (B) e a sobreposição (C) para a molécula BF ₃ .	64
Figura 2.12 – Mapa do potencial eletrostático do benzeno. O azul indica carga negativa e o vermelho carga positiva	68
Figura 2.13 – Potencial eletrostático para uma molécula com duas variáveis	69
Figura 2.14 – Exemplo de uma reação coordenada.	70
 Capítulo 3	
Figura 3.1 – Esquematização do crescimento em gerações num dendrímero PAMAM	75
Figura 3.2 – Representação esquemática do crescimento de um dendrímero PAMAM através da rota de síntese divergente.	76

Figura 3.3 – Representação esquemática de uma síntese dendrímica convergente.	77
Figura 3.4 – Rota de síntese divergente do dendrímero PAMAM de Tomalia	80
Figura 3.5 – A incorporação seletiva das unidades na estrutura dendrítica.	81
Figura 3.6 – Núcleos e ramificações de monômeros	82
Figura 3.7 – Estrutura e correlação matemática para o dendrímero <i>poly(amido amine)</i>	83
Figura 3.8 – Esquema de um dendrímero com três (3.8a) e quatro (3.8b) ramos a partir do núcleo	83
Figura 3.9 – Relação entre a geração e o número de grupos funcionais do dendrímero PAMAM	84
Figura 3.10 – Relação entre a geração e o peso molecular do PAMAM.	85
Figura 3.11 – Relação entre a geração e o diâmetro (em Å) do PAMAM	85
 Capítulo 4	
Figura 4.1 – Sintetização, via rota divergente, do PAMAM partindo do núcleo de EDA (a), formando o PAMAM G0 (b) e finalmente o PAMAM G1 (c)	88
Figura 4.2 – Espectros obtidos por Microscopia-FTIR de filmes vazados de amostras de poliamida-6 virgem, reciclada não irradiada e irradiada a 500kGy. A) Poliamida-6 virgem; B) Poliamida-6 reciclada não irradiada; C) Poliamida-6 reciclada irradiada a 500kGy.	91

Figura 4.3 – Diagrama representativo do sistema ótico de um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de <i>Fourier</i> .	91
Figura 4.4 – Sumário das absorções em moléculas orgânicas, em números de onda (cm^{-1})	96
Figura 4.5 – Erro médio nos ângulos de ligações	96
Figura 4.6 – Erro médio nos comprimentos de ligações (Å)	97
Capítulo 5	
Figura 5.1 – Espectro UV-vis experimental do PAMAM G0 e do PAMAM G1.	107
Figura 5.2 – Espectros FTIR do dendrímero PAMAM G0. As bandas de absorção em 3210 cm^{-1} e 1647 cm^{-1} caracterizam as frequências características vibracionais das aminas primárias existentes na periferia do dendrímero PAMAM. Em (A) é observado o espectro experimental e em (B1), (B2) E (B3) o espectro teórico.	108
Figura 5.3 – Espectros vibracionais teóricos do dendrímero PAMAM G1. As Bandas de absorção em 3201 cm^{-1} (C) e 2079 cm^{-1} (B) caracterizam as frequências características vibracionais das aminas primárias existentes na periferia do dendrímero PAMAM.	109
Figura 5.4 – Distribuição espacial dos orbitais de fronteira do PAMAM G0 : HOMO (a) e LUMO (b).	111
Figura 5.5 – Distribuição espacial dos orbitais de fronteira do PAMAM G1: HOMO (a) e LUMO (b).	112

Figura 5.6 – Potencial eletrostático para o PAMAM G0.	114
Figura 5.7 – Potencial eletrostático para o PAMAM G1	114
Figura 5.8 – Distribuição de cargas (MNDO/d) do PAMAM G0 (A) e G1 (B)	115
Figura 5.9 – Identificação de cada átomo nas moléculas de PAMAM G0 (a) e G1(b)	119
Figura 5.10 – Adsorção de HSA (A) e HFb (B) nas superfícies dos dendrímeros PAMAM de geração 0 e 1.	120
Figura 5.11 - Micrografia MEV das superfícies do dendrímero PAMAM G0 (A) e G1 (B).	121
Figura 5.12 - Microscopia de epi-fluorescência dos dendrímeros PAMAM de geração G0 (A) e G1(B) após exposição ao sangue humano.	121

ÍNDICE DE TABELAS

Capítulo 2

Tabela 2.1 – Descrição dos Potenciais de alguns sistemas moleculares	32
-----------------------------------------------------------------------------	-----------

Capítulo 3

Tabela 3.1 – Propriedades do PAMAM por gerações.	84
---------------------------------------------------------	-----------

Capítulos 4

Tabela 4.1 – Absorções das ligações em moléculas orgânicas.	92
--------------------------------------------------------------------	-----------

Capítulo 5

Tabela 5.1 – Valores encontrados para o PAMAM G0 e G1 (gap)	110
--------------------------------------------------------------------	------------

Tabela 5.2 – Valores encontrados para o PAMAM G0 e G1	116
--------------------------------------------------------------	------------

Tabela 5.3 – Valor da carga de cada átomo para o PAMAM G0 calculado pelo HyperChem, através do método MNDO/d.	117
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	018
1.1	Modelagem molecular no projeto de nanomateriais	022
1.2	Dendrímeros	025
2	MODELAGEM MOLECULAR	026
2.1	Introdução	026
2.2	Métodos Clássicos – Mecânica Molecular	029
2.2.1	A Função de Energia Potencial para Cálculos de Mecânica Molecular	034
2.2.2	Localização da Energia Potencial Mínima	039
2.2.3	Importância e limitações da Mecânica Molecular	042
2.3	Tratamento Quântico de Moléculas	043
2.3.1	Teoria do Orbital Molecular	043
2.3.2	Método de Hartree-Fock	047
2.3.3	Métodos ab initio	051
2.3.4	Métodos Semi-empíricos	051
2.4	Propriedades Moleculares	056
2.4.1	Momento de dipolo elétrico	056
2.4.2	Orbitais de Fronteira	060
2.4.3	Cargas de Mülliken	065
2.4.4	Potencial Eletrostático	067
2.4.5	Calor de Formação	072
2.4.6	Volume Molecular	072
2.4.7	Interações de van der waals e pontes de átomos de Hidrogênio	073
3	O DENDRÍMERO DE POLI(AMIDO AMINA) (PAMAM)	075
3.1	Topologia de dendrímeros	075
3.1.1	Síntese de dendrímeros	078
4	MATERIAIS E MÉTODOS	087
4.1	Síntese e caracterização do dendrímero PAMAM	087

4.2	O método MNDO/d no cálculo das propriedades moleculares de um sistema.....	095
4.2.1	Hyperchem	098
4.3	Cálculos teóricos	099
4.4	Fundamentos das técnicas de caracterização utilizadas neste trabalho	100
4.4.1	Caracterização espectroscópica: UV-Vis, FTIR	100
4.5	Estudo das Propriedades Biocompatíveis do Dendrímero PAMAM	101
4.6	Estudo das propriedades biocampátveis do dendrímero PAMAM	104
4.6.1	Adsorção protéica	104
4.6.2	Adesão plaquetária	105
4.6.3	Adesão de trombos	106
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	107
5.1	Caracterização dos Dendrímeros PAMAM G0 e G1	107
5.1.1	Caracterização por Espectroscopia Eletrônica (UV/Vis) e por Espectroscopia `Vibracional (FTIR)	107
5.2	Modelagem Molecular	110
5.2.1	Orbitais de Fronteira HOMO-LUMO	110
5.2.2	Potencial Eletrostático	113
5.2.3	Distribuição das cargas de Mulliken	115
5.3	Estudo das propriedades biocompatíveis do dendímero PAMAM	120
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	123
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125

INTRODUÇÃO

O universo da nanotecnologia se expande em ritmo crescente, com um fluxo de investimentos intenso. Países como os EUA têm destinado a esse ramo de pesquisa mais dinheiro do que aplicaram em qualquer outra iniciativa desde o programa Apollo, na década de 60, que levou o homem à Lua [1]. Em 2007 estima-se que os Estados Unidos tenham gastos cerca de 1,2 bilhões de dólares em pesquisa de desenvolvimento de nanomateriais. O Japão tem investido em proporção quase equivalente. Os pesquisadores chineses aderiram de tal forma a essa nova dimensão da ciência que, no ano passado, a China assumiu a liderança na publicação de artigos científicos sobre o tema. A Fundação Nacional de Ciência dos Estados Unidos estima que em 2015 o mercado mundial de nanotecnologia movimentará 1 trilhão de dólares [1].

Todas as nações desenvolvidas ou em desenvolvimento têm programas de desenvolvimento e pesquisa em nanotecnologia, com orçamentos crescentes (Figuras 1.1 e 1.2) em biotecnologia, tecnologia da informação e meio ambiente [1]. O resultado destes investimentos para a sociedade vem em forma de melhoria na qualidade de vida, e principalmente na geração de novos e melhores empregos. Embora ainda não haja a prevalência dos setores tecnologicamente mais avançados na geração de empregos e no dinamismo regional, a sinalização nos segmentos mais dinâmicos é justamente no sentido de que estes irão adquirir papel cada vez mais relevante nas próximas décadas. Os países mais desenvolvidos estão se preparando ativamente para isso [2].

A nanotecnologia já vem sendo empregada em muitas indústrias [1]. A indústria de tecidos, através de alterações na estrutura molecular de fibras, consegue produzir tecidos que dificilmente se molham, pois repelem a água.

A indústria de eletro-eletrônico (celulares, câmeras, etc.) usa visores mais econômicos, e com propriedades mais brilhantes graças à nanotecnologia. Um exemplo é o nanocristal, um nanodispositivo que funciona como lâmpada

fluorescente, potencialmente muito eficiente. Este dispositivo desenvolvido por um projeto conjunto entre dois laboratórios norte-americanos, o Los Alamos e o Sandia [3], se usado em substituição às lâmpadas fluorescentes convencionais reduzirá significativamente o impacto ambiental evitando a contaminação por mercúrio quando do descarte das lâmpadas atuais.

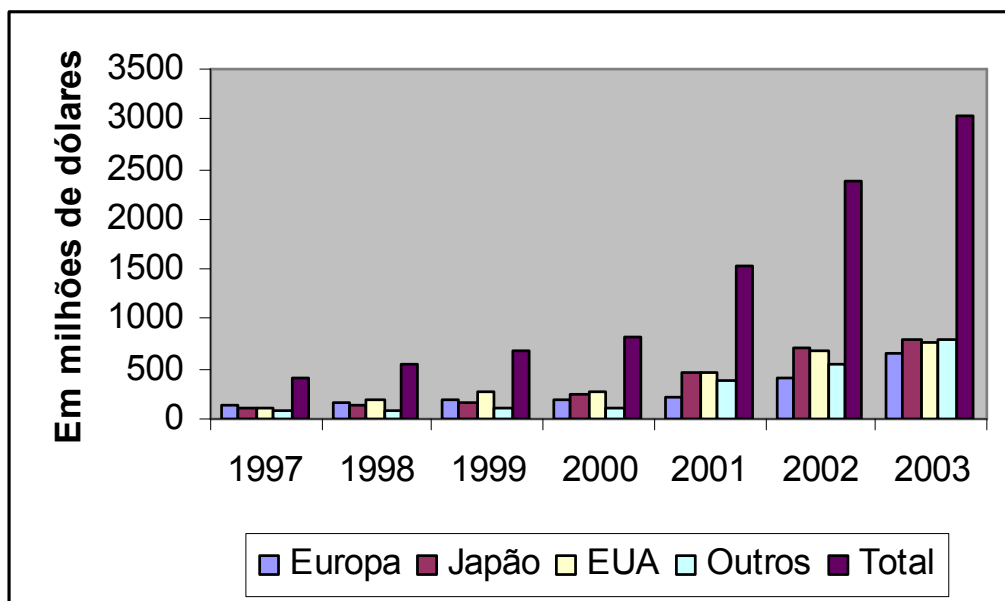


Figura 1.1: Recursos governamentais para pesquisa e desenvolvimento em Nanotecnologia.

Fonte: Roco, M. M., *Conference to feature progress and plans from government agencies and nanotechnology research centers* (2003) – NSF

Indústrias automobilísticas como a Mercedes Benz usam a técnica em diversos componentes, quer em espelhos retrovisores que escurecem ao receber a luz de outro veículo, quer em pinturas resistentes a pequenos riscos. A lista de pesquisas inclui ainda gigantes como HP, Xerox, Kodak, General Electric e 3M.

Com todos estes exemplos fica claro que o Brasil não pode repetir os mesmos erros do passado, atuando como mero exportador de matéria prima e importador de manufaturados. É função da universidade atualizar tecnologicamente a indústria nacional com a finalidade de gerar mais empregos e bem estar para sua população. Uma área estratégica é a tecnologia de fármacos, não apenas pelo montante de recursos envolvidos, como também pelo forte impacto na saúde pública do país.

O custo de desenvolvimento de uma nova droga envolve investimento de cerca de U\$ 350 milhões e requer de 10 a 15 anos de

pesquisa até a sua introdução no mercado [4].

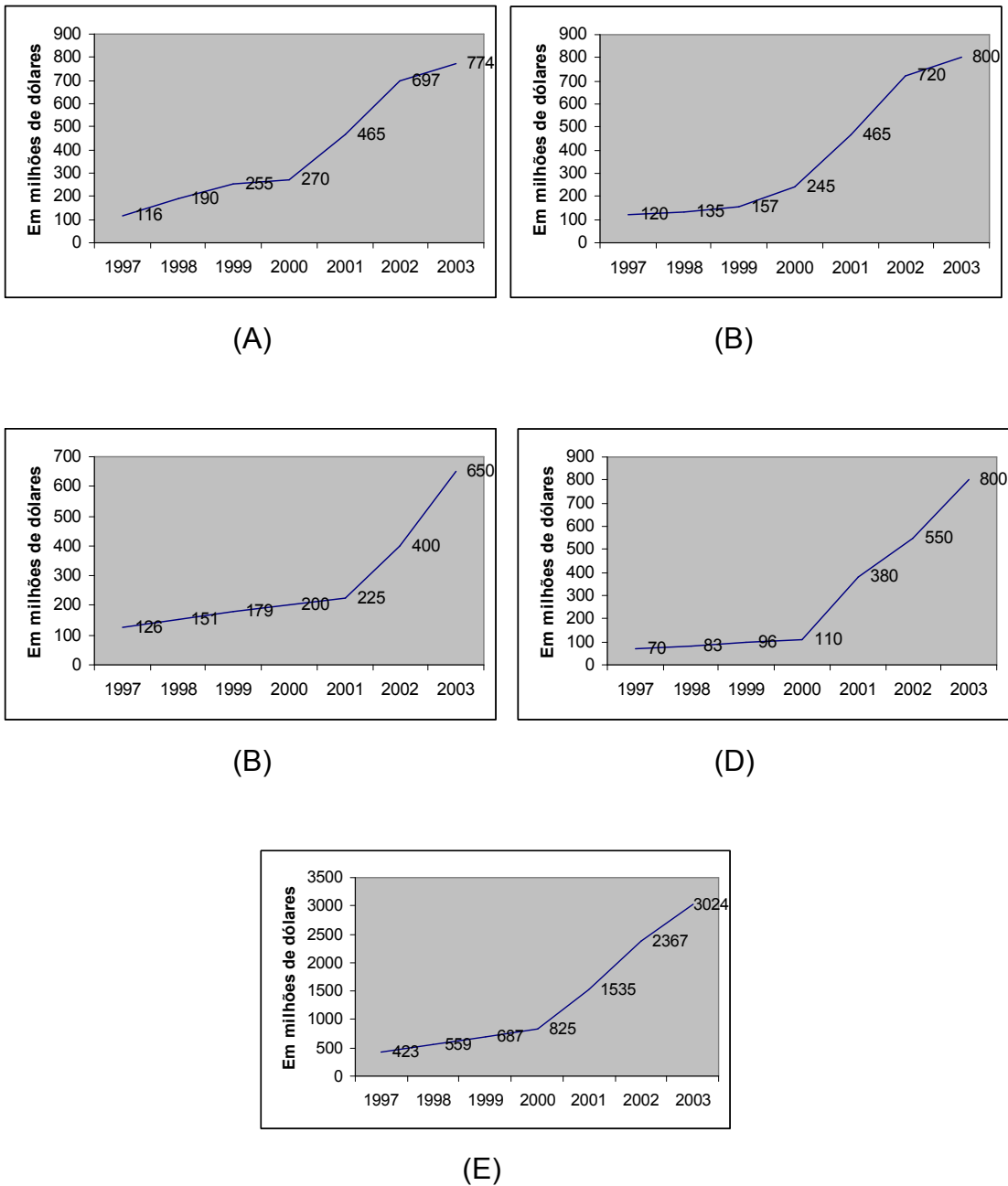


Figura 1.2: Crescimento do investimento governamental em nanotecnologia nos (A) Estados Unidos, (B) Japão, (C) Europa, (D) Outros e (E) Total. Fonte: Roco, M. M., *Conference to feature progress and plans from government agencies and nanotechnology research centers* (2003) – NSF

O Brasil vem se firmando, entre os países emergentes, como um dos maiores produtores de pesquisas no ramo da bioquímica. A indústria farmacêutica brasileira vem investindo cerca de 1,3 bilhões de dólares na modernização, ampliação e implantação de novas unidades de produção de fármacos e medicamentos desde 1997[5].

Fatores como o tamanho do mercado interno brasileiro, localização geográfica privilegiada para a exportação para a Europa, qualificação da mão-de-obra, abundância de matérias primas e a existência de um parque manufatureiro moderno e competitivo para o fornecimento de insumos, fazem com que o Brasil tenha destaque, no grupo dos países emergentes, no desenvolvimento de pesquisas em biotecnologia voltada para a área de fármacos e medicamentos.

Mas para ser realmente competitivo, é necessário aumentar a eficiência da pesquisa e ao mesmo tempo diminuir seus custos. Felizmente, a rápida evolução dos sistemas computacionais permite atualmente o desenvolvimento de técnicas de modelagem capazes de analisar sistemas moleculares com centenas de átomos e prever assim suas propriedades, agilizando a criação de novos produtos farmacêuticos para um mercado cada vez mais exigente e competitivo.

O estudo de relações entre a estrutura e a atividade biológica é de grande importância na química e na bioquímica modernas. A análise QSAR (Relação Quantitativa entre Estrutura Química e Atividade Biológica) permite a busca por compostos com determinadas características bioativas usando a química sintética e a química quântica para o projeto de compostos bioativos com propriedades específicas. Uma vez determinada a relação entre uma estrutura ou propriedade com a atividade biológica desejada, selecionam-se os compostos mais promissores e inicia-se a síntese laboratorial, resultando em economia de divisas e tempo.

Para obter boas correlações entre uma propriedade ou estrutura e a sua atividade biológica é fundamental que se utilizem descritores apropriados, indiferentemente se eles têm origem teórica, empírica ou derivada de medidas experimentais obtidas a partir das estruturas moleculares. Muitos destes descritores refletem propriedades moleculares simples, e podem ajudar na compreensão da natureza físico-química da relação atividade/propriedade em consideração.

A mecânica quântica, considerada uma das maiores realizações intelectuais do século XX, tem sido a base conceitual para o entendimento da química de maneira mais completa com implicações práticas em ramos diversos como espectroscopia, microscopia eletrônica, modelagem molecular, entre outras.

A modelagem molecular utiliza a mecânica quântica, juntamente com a termodinâmica estatística, para integrar e correlacionar as propriedades e conceitos macroscópicos em função das propriedades microscópicas de átomos e moléculas [6].

O desenvolvimento de algoritmos eficientes, ou seja, que tenham um bom

nível de exatidão em relação aos experimentos e não utilizem muito tempo e memória de computador, tem possibilitado cálculos de estruturas moleculares cada vez mais complexos e abrangentes. Como resultado, parâmetros moleculares, tais como estrutura geométrica molecular, estrutura eletrônica, distribuição de cargas, dentre outras, configuram-se como possíveis e atrativos descritores na determinação de parâmetros macroscópicos desejáveis a uma finalidade específica.

1.1 – Modelagem molecular no projeto de nanomateriais

A manufatura de nanomateriais é hoje o grande desafio tecnológico a ser enfrentado. Processos de síntese controlada perfeitamente adequados a projetos acadêmicos, freqüentemente mostram-se dispendiosos e muitas vezes inviabilizam sua produção em escala industrial.

Assim sendo, torna-se imperiosa a prévia análise de todas as potencialidades de um novo material, antes de se iniciar sua efetiva produção.

É neste contexto que se faz importante a modelagem computacional, pelo seu baixo custo operacional e grande versatilidade, permitindo explorar uma ampla gama de sistemas moleculares passíveis de serem implementados, avaliando-os rapidamente, eliminando os não funcionais e focando a investigação em sistemas promissores.

A complexidade das equações resultantes do tratamento quântico de átomos e moléculas freqüentemente conduz a situações em que não é possível a determinação de uma solução analítica. Tornou-se, assim, imperioso o desenvolvimento de modelos que levassem em conta simetrias, aproximações ou particularizações adequadas ao sistema em análise. Muito embora modelos altamente confiáveis tenham sido desenvolvidos, sua aplicabilidade ainda encontrava grandes obstáculos dada a necessidade de grande número de cálculos, freqüentemente iterativos, para a resolução numérica das equações diferenciais resultantes.

Este impasse vem sendo superado graças ao crescimento vertiginoso da capacidade e velocidade de cálculos dos computadores mais recentes, o que permite o desenvolvimento de algoritmos eficientes, capazes de modelar sistemas de até milhares de átomos [7], dependendo do modelo adotado.

A simulação computacional nos habilita a compreender as estruturas e o movimento das moléculas. A análise do comportamento de moléculas em diferentes fases da matéria permite uma avaliação muito mais detalhada das propriedades

estáticas e dinâmicas do sistema, do que aquelas que poderiam ser fornecidas por medidas experimentais. Conformações e movimentos moleculares são fundamentais para o entendimento de muitos processos físicos em muitos materiais, como os poliméricos, por exemplo. A relação entre propriedades macroscópicas da matéria e a natureza microscópica do movimento atômico-molecular é uma questão importante para o desenvolvimento de novos materiais e uma melhor compreensão dos já existentes.

Existem vários métodos e técnicas para se fazer a modelagem de um sistema. A escolha do método depende do objetivo, das características desejadas e das particularidades do sistema a ser investigado como também do tipo de *hardware* disponível para efetuar os cálculos. Por exemplo, para um *hardware* limitado, com baixa capacidade de memória e baixa velocidade na realização dos cálculos a DM (Dinâmica Molecular, que através de representações extremamente lentas do movimento fornece um caminho para a descrição do movimento atômico [8], essencial para o entendimento da dinâmica de um sistema) é um exemplo de um método que pode ser utilizado. Apesar de sua simplicidade, pois utiliza as equações clássicas de movimento, e de ser capaz de fornecer informações diretas sobre a evolução temporal do sistema, a Dinâmica Molecular tem sua utilidade limitada, no que diz respeito a uma representação realística do movimento molecular [9]. A mesma depende do conhecimento preciso do potencial de interação entre os átomos, o que só é possível com a introdução de efeitos quânticos, ignorados pelo modelo.

Um primeiro passo na introdução de efeitos quânticos é dado pela Mecânica Molecular (MM), também conhecida como método do campo de força empírico [9] que é uma formulação empírica da aproximação de Born-Oppenheimer. Dentro da sua aproximação adiabática, a MM assume que os núcleos movimentam-se livremente e que todas as interações internucleares são aditivas [9]. Isto permite considerar a energia do sistema como uma soma de funções de energia potencial. Estas funções podem ser escolhidas arbitrariamente, dependendo em grande parte dos sistemas a serem estudados. O conjunto de funções de energia potencial assim definidos é conhecido como “campo de força empírico”, o qual representa a energia potencial molecular em um determinado sistema de coordenadas [9].

Um outro método que vem sendo muito utilizado, principalmente na caracterização e investigação de sistemas, desde átomos a moléculas, e principalmente em sólidos, é a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) [10]. Neste

método foca-se na densidade total $\rho(r)$ [11], simplificando a função de onda e a equação de Schrödinger de N elétrons com $3N$ variáveis pode ser dada pela equação da densidade eletrônica e com isso trabalha-se com apenas 3 variáveis [10]. O principal motivo do sucesso do DFT deve-se ao fato de que tal método é muito eficiente, senão o mais, nos cálculos das propriedades eletrônicas e estruturais do estado fundamental [10].

Em relação à exatidão dos cálculos, o mais eficiente é o método *ab initio*, que trabalha resolvendo as equações da mecânica quântica com quase nenhuma simplificação, por isso a exatidão dos seus resultados. Os grandes defeitos deste método são a lentidão e a grande quantidade de memória necessária para realizar os cálculos. Assim tal método só é aplicado a sistemas muito simples, não sendo de uso prático para a grande maioria dos sistemas, que são no mínimo de complexidade média [12].

Já ao contrário do método *ab initio*, os métodos semi-empíricos utilizam várias aproximações e dados oriundos de experimentos [12]. Por isso apresenta uma velocidade muito maior e ocupa bem menos memória do que o método *ab initio*, sendo assim mais vantajosa a utilização dos métodos semi-empíricos, principalmente em sistemas mais complexos [12].

Além destes métodos citados, existem outros, como o MC (*Monte Carlo*) que é parte de um conjunto de métodos denominados estocásticos que se caracterizam pelo emprego de uma seqüência randômica de eventos para calcular integrais numericamente [13]. Esses métodos utilizam elementos das teorias de probabilidade e estatística, mas suas aplicações não ficam restritas aos problemas de natureza probabilística, tratando também sistemas determinísticos [13].

Do que se apresentou acima, vê-se que existem diversos estudos no qual a modelagem molecular desempenha um importante papel no desenvolvimento de materiais na escala nanométrica, como os dendrímeros. A evolução das ferramentas computacionais tornou mais acessível a utilização dos métodos mecânicos-quânticos para o desenvolvimento *in silício* de nano materiais. Entretanto a utilização de tais métodos requer, não somente um conhecimento básico dos métodos da química quântica ao nível molecular, mas também o conhecimento preciso do potencial de cada método. Baseados na avaliação dos métodos é que foi decidido pelo uso de métodos semi-empíricos na investigação das características, principalmente na

hemocompatibilidade do dendrímero PAMAM, que é o objetivo principal deste trabalho.

Uma revisão dos conceitos básicos abordados na teoria quântica molecular será o enfoque do próximo capítulo e no tópico seguinte será apresentado o composto objeto da caracterização e investigação deste trabalho.

1.2 – Dendrímeros

O objetivo principal deste trabalho é investigar as características hemocompatíveis do dendrímero poli(amido amina) (PAMAM), utilizando métodos semi-empíricos.

O termo dendrímero deriva do grego, onde *dendron* significa árvore e *meros* significa ramos ou parte. Trata-se de uma macromolécula tridimensional altamente ramificada composta por um núcleo ao qual são adicionadas unidades monoméricas. A cada unidade monomérica adicionada ao núcleo iniciador da macromolécula forma-se uma geração. O núcleo é denominado a geração 0 (zero) do dendrímero.

Suas características estruturais os distinguem de outras macromoléculas, a saber: forma esférica (para grande número de gerações), alta reatividade dos grupos terminais e alto grau de ramificações em sua estrutura. Por uma seleção apropriada dos grupos terminais é possível se obter macromoléculas dendríticas com diferentes propriedades, dentre as quais destaca-se a capacidade de mimetizar proteínas, particularmente atrativa para a área de fármacos e próteses [14].

Dentre os dendrímeros mais conhecidos está o PAMAM, que é produzido em grande escala industrial e distribuído comercialmente. Na Figura 1.3 temos a estrutura de um dendrímero PAMAM que cresce da geração 2 até a geração 6. Percebe-se que da geração 2 para a 4 a estrutura fica mais simétrica e esférica. O mesmo acontece entre as gerações 4 e 6, confirmando o que foi citado que quanto maior a geração mais a sua estrutura se torna simétrica e esférica.

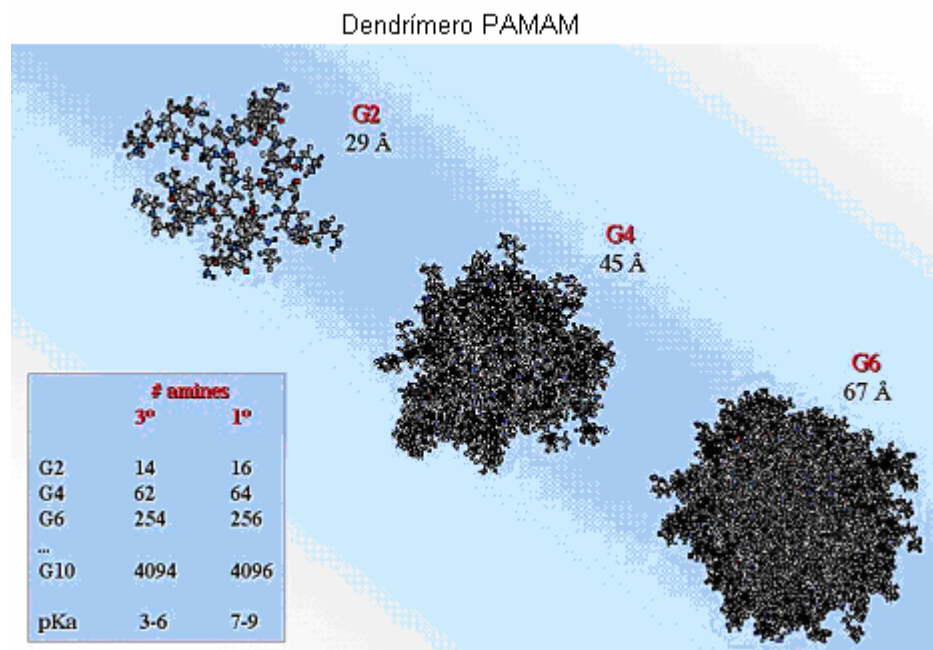


Figura 1.3 [15]: Estrutura de um dendrímero PAMAM G2, G4 e G6

MODELAGEM MOLECULAR

2.1 – Introdução

O significado do termo modelo é a simplificação ou idealização de um sistema ou de um processo, que no caso da modelagem molecular pode ser expresso em termos matemáticos e visa facilitar cálculos e modelar sistemas complexos. A modelagem molecular está preocupada com a representação do comportamento de moléculas e sistemas moleculares [16].

Atualmente, a modelagem molecular está intimamente ligada à modelagem por computador, no entanto é perfeitamente possível apresentar alguns modelos moleculares simples utilizando apenas lápis, papel e calculadora, como os modelos de varetas, hastes e bolas ou espaços preenchidos, desenvolvidos entre 1959 e 1965 (Figura 2.1). Estes modelos permitem que a representação tridimensional das estruturas das moléculas seja construída.

Modelo de varetas

Hastes e bolas

Espaços preenchidos

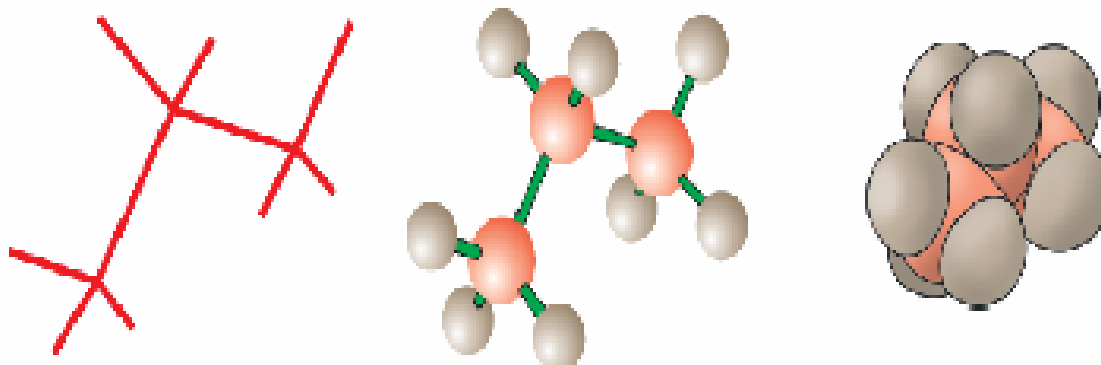


Figura 2.1:Três diferentes modelos de representação da estrutura do propano. Estas formas de representação de moléculas foram desenvolvidas entre 1959-1965.

Um dos aspectos importantes a serem abordados na modelagem molecular é estabelecer a disposição dos átomos e moléculas. Existem duas formas de fazer isso. A abordagem mais óbvia é especificar as coordenadas cartesianas (x, y, z) para todos os átomos presentes. Outra forma é a utilização de coordenadas internas, na qual a posição de cada átomo é descrita em relação aos outros átomos presentes no sistema. Ou seja, neste tipo de representação não são armazenadas as coordenadas de cada átomo, mas sim sua posição e ângulo em relação a outros átomos já definidos no ambiente.

A apresentação de estruturas como apresentada na Figura 2.1 fornece uma descrição qualitativa e, em algumas situações, semi-quantitativa das propriedades da matéria. No entanto, algumas análises não podem ser feitas de forma quantitativa utilizando apenas fórmulas estruturais. Uma outra limitação destes modelos é com relação à determinação de propriedades eletrônicas como potencial eletrostático, momento de dipolo elétrico, cargas formais e propriedades espectroscópicas [17].

Então podemos afirmar que a modelagem molecular compreende um conjunto de ferramentas e métodos, inclusive computacionais e teóricos, que têm como objetivo entender e prever o comportamento de sistemas reais, usados para descrever e prever estruturas moleculares, propriedades do estado de transição e equilíbrio de reações, propriedades termodinâmicas, entre outras [18].

Esses métodos abrangem estudos de minimização de energia de moléculas, análise conformacional, simulações de dinâmica molecular, etc [16]. Tais métodos são aplicados desde átomos isolados até macromoléculas bem como sistemas periódicos ou agregados (*clusters*) e envolve basicamente três estágios:

- a) Seleção de um modelo que descreva, com a precisão desejável, interações inter e intramoleculares de um sistema;
- b) Realização dos cálculos e
- c) análise dos resultados, validando ou não o modelo sugerido.

Variáveis como o tamanho do sistema, a precisão dos resultados, o custo computacional e o *hardware* disponível para realizar os cálculos, devem ser cuidadosamente analisados durante a aplicação da modelagem computacional a um sistema particular.

Além de fornecer dados estruturais, os cálculos teóricos são usados na determinação de parâmetros de interesse químico e farmacológico, tais como calor de formação de moléculas, distâncias interatômicas, energias eletrônicas de HOMO

(Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia) e LUMO (Orbital Molecular de Menor Energia Desocupado), energias de ionização, densidades eletrônicas, cargas atômicas líquidas, ordens de ligação, momentos dipolo, dentre outros [19].

O desenvolvimento da Modelagem Molecular deveu-se em grande parte ao avanço dos recursos computacionais em termos de *hardware* e *software*. No passado, a utilização da Modelagem Molecular era restrita a um seleto grupo de pessoas que desenvolviam seus próprios programas. Atualmente não é mais necessário a um modelista, compor seu próprio programa, dada a existência de pacotes comercializados através de grandes companhias e até mesmo de laboratórios acadêmicos.

O objetivo maior da modelagem molecular consiste em relacionar todas as propriedades moleculares importantes, ou seja, estabilidade, reatividade e propriedades eletrônicas com a estrutura molecular. Desta forma é possível desenvolver modelos teóricos capazes de calcular uma estrutura molecular com estereo química específica e correlacioná-la às propriedades moleculares conhecidas ou desejáveis da substância [20].

2.2 – Métodos Clássicos – Mecânica Molecular

A mecânica molecular engloba um conjunto de métodos baseados nas equações clássicas (não quânticas) do movimento de corpos. A metodologia da mecânica molecular está baseada na aproximação de *Born-Oppenheimer* [20]. Dentro desta aproximação os movimentos dos núcleos e dos elétrons podem ser tratados separadamente, pois a velocidade do núcleo, em relação aos elétrons, é muito pequena. Neste contexto a mecânica molecular é caracterizada por considerar os movimentos nucleares e por tratar os elétrons indiretamente, como causa do campo potencial agindo sobre os núcleos, diferindo dos métodos quânticos de orbitais moleculares, caracterizados por estudar a estrutura eletrônica, para uma posição nuclear fixa. Na mecânica molecular supõe-se que a densidade eletrônica pode ajustar-se instantaneamente a qualquer alteração na configuração geométrica dos núcleos, assumindo que os núcleos possuem movimento livre e que todas as interações nucleares são aditivas. A superfície de *Born-Oppenheimer*, conhecida na mecânica molecular como superfície de energia potencial, é multidimensional e descreve a energia de uma molécula em termos das posições nucleares. Esta superfície possui mínimos locais em relação a uma ou algumas conformações

moleculares estáveis e, em uma primeira aproximação, a molécula é descrita pela estrutura correspondente ao mínimo global da superfície potencial [20].

Cálculos de mecânica molecular utilizam uma série de equações derivadas empiricamente para a superfície de *Born-Oppenheimer*, cujo formalismo matemático está baseado num modelo clássico da estrutura molecular.

Na mecânica molecular é considerado que as moléculas são um conjunto de átomos ligados entre si, por forças elásticas ou harmônicas. Estas forças derivam das funções de energia potencial associadas às contribuições estruturais como, por exemplo, comprimentos de ligação (r), ângulos de ligação (θ), ângulos diedros (φ) e interações não-ligantes (d). O conjunto destas funções é conhecido como campo de força e representa a energia potencial molecular em relação a uma geometria de referência, em um determinado sistema de coordenadas:

$$U = \sum U_r + \sum U_\theta + \sum U_\varphi + \sum U_d \quad (2.1)$$

A energia, U , de uma molécula, dentro do campo de força, é a soma de todas as contribuições de energia, onde U , conhecida como energia estérica da molécula, é considerada como a diferença entre a energia da molécula real e a energia da molécula hipotética. Nesta última todos os parâmetros estruturais são exatamente os valores ideais ou “naturais”, definidos para uma situação onde não existem quaisquer tensões entre as coordenadas internas do sistema molecular. Sendo assim, os termos constantes da Equação 2.1 são definidos como: U_r é a energia da i -ésima ligação cujo comprimento r difere do seu valor ideal r_{0_i} dado por:

$$U_r = \sum_i \frac{k_i}{2} (r - r_{0_i})^2 \quad (2.2)$$

U_θ é a energia de deformação de ligação e é dada pela seguinte equação:

$$U_\theta = \sum_\theta \frac{K_\theta (\theta - \theta_0)^2}{2} \quad (2.3)$$

onde K_θ é a constante de força, θ o ângulo de ligação e θ_0 o ângulo de ligação ideal.

U_ϕ é a energia devido à torção em torno de uma ligação e é dada por:

$$U_\phi = \sum_{\phi} \frac{V_\phi^{(1 \pm \cos n\phi)}}{2} \quad (2.4)$$

sendo V_ϕ a constante de força, ϕ o ângulo torsional e n a periodicidade de V_n .

Finalmente U_d é a energia da interação entre átomos não ligados, que é dada por:

$$U_d = \sum F_r \left\{ -\frac{2}{\alpha^6} + \exp[12(1-\alpha)] \right\} \quad (2.5)$$

Na Equação 2.5, F_r representa a constante de força, $\alpha = \frac{r}{r_1^* + r_2^*}$ onde r_1^* e r_2^* são constantes de *van der Waals* e r a distância interatômica entre os átomos não ligados.

Não existem critérios rígidos acerca do número ou tipos de funções de energia potencial a serem empregados. Esta escolha é feita de acordo com as propriedades moleculares que se deseja reproduzir, sejam elas somente geométricas, ou também vibracionais e termodinâmicas [20]. Na Tabela 2.1 há alguns exemplos destas funções.


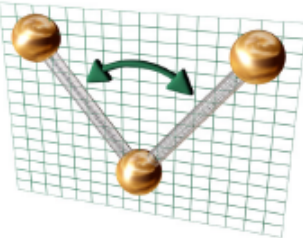
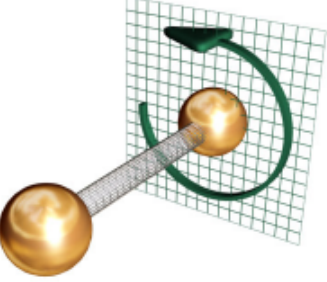
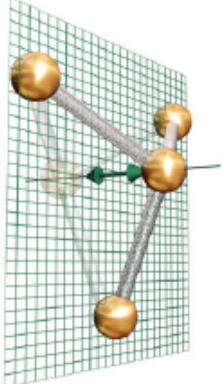
As expressões da energia potencial, desenvolvidas para cálculos de mecânica molecular, são todas derivadas de três tipos básicos de campo de força:

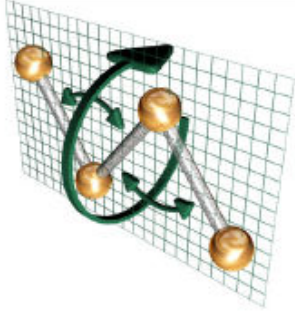

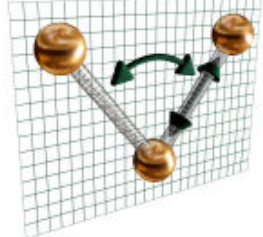
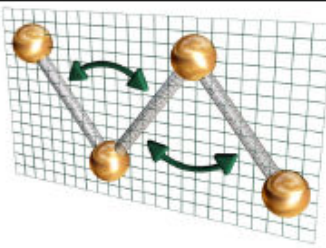
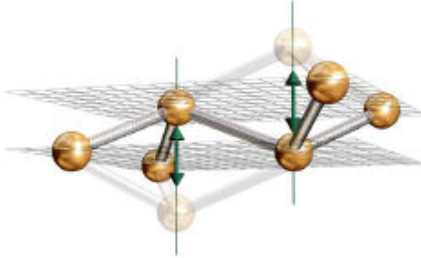
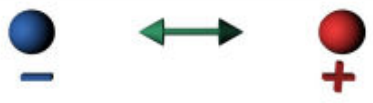

a) Campo de Força Central, em que considera apenas distâncias interatômicas (inclusive comprimentos de ligação) [20].

b) Campo de Força de Valência Geral, em que considera comprimentos e ângulos de ligação, ângulos diedros, coordenadas de deformação fora do plano e adicionam os termos cruzados [20].

c) Campo de Força de *Urey-Bradley*, em que considera comprimentos e ângulos de ligação, ângulos diedros, coordenadas de deformação fora do plano e as interações entre átomos ligados por um centro comum [20].

Tabela 2.1[20]: Descrição dos Potenciais de alguns sistemas moleculares

	Interação	Ilustração	Expressão (forma funcional)
Interações de valência ($E_{valence}$)	Esticamento de ligação química		$\sum_b D_b [1 - e^{-(a(b-b_0))}]^2$
	Variação de ângulo entre ligações		$\sum_\theta H_\theta (\theta - \theta_0)^2$
	Variação de ângulo em uma ligação - torsão		$\sum_\phi H_\phi [1 + \cos(n\phi)]$
	Tensão fora-de-plano		$\sum_\chi H_\chi \chi^2$

Interações cruzadas ($E_{cross-term}$)	Torsão ângulo-ângulo		$\sum_{\theta} \sum_{\theta'} F_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta_0) \cos(\phi)$
	Esticamento quadrático		$\sum_b \sum_{b'} F_{bb'} (b - b_0) (b' - b_0')$
	Interação ligação-ângulo quadrática		$\sum_b \sum_{\theta} F_{b\theta} (b - b_0) (\theta - \theta_0)$
	Interação ângulo-ângulo quadrática		$\sum_{\theta} \sum_{\theta'} F_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0) (\theta' - \theta_0')$
	Interação tensão fora-de-plano com tensão fora-de-plano		$\sum_{\chi} \sum_{\chi'} F_{\chi\chi'} \chi \chi'$
$E_{nonbond}$	Interação entre cargas (Coulomb)		$\sum_i \sum_{j>i} k \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$
	Interação entre cargas induzidas (Van der Waals)		$\sum_i \sum_{j>i} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \text{ (Lennard-Jones)}$

Enquanto propriedades como geometrias moleculares de energias mínimas, alturas de barreiras de rotação interna, entalpias de formação e funções

termodinâmicas são bem reproduzidas por um campo de força de valência simples (campo de força central, incluindo os ângulos de ligação, ângulos diedros e coordenadas de deformação fora do plano), o mesmo não acontece com as propriedades vibracionais.

A generalização de uma função potencial permite resultados com melhor concordância entre os resultados calculados e os experimentais [20]. No entanto, um considerável trabalho matemático é requerido devido a complexidade assumida pela função potencial. A maior dificuldade está em selecionar quais dos termos cruzados devem ser considerados, uma vez que, é impossível incluir todas as interações cruzadas presentes em um sistema molecular. A escolha desses termos é empírica.

2.2.1 – A Função de Energia Potencial para Cálculos de Mecânica Molecular

A energia potencial, U , de uma molécula com N átomos é definida em termos das coordenadas espaciais de cada núcleo, x_i . Dada uma configuração com energia U_0 , quando as coordenadas sofrem pequenas variações Δx_i , a energia associada a esta nova configuração pode ser determinada a partir de U_0 , através de uma expansão em série de *Taylor*:

$$U = U_0 + \sum_{i=1}^{3N} \left(\frac{\partial U}{\partial x_i} \right)_0 \Delta x_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{3N} \left(\frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial x_j} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j + \sum_{i,j,k=1}^{3N} \left(\frac{\partial^3 U}{\partial x_i \partial x_j \partial x_k} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j \Delta x_k + \dots \quad (2.6)$$

As primeiras derivadas formam as componentes do vetor gradiente da energia potencial no espaço $3N$. As segundas derivadas são os elementos da matriz hessiana de dimensões $3N$ por $3N$, conhecida também como matriz das constantes de forças.

Considerando que os deslocamentos Δx são infinitesimais, em torno do ponto de equilíbrio, os termos superiores aos quadráticos podem ser desprezados (aproximação harmônica) [20].

Baseado na análise vibracional de uma molécula com geometria molecular correspondente ao mínimo de energia (geometria de equilíbrio), o termo U_0 pode ser adotado como zero e aplicando a definição de mínimo de energia nesta geometria, o termo $\frac{\partial U}{\partial x_i}$, deve

ser, teoricamente, igual a zero. Desta forma a energia potencial molecular depende somente do termo correspondente as segundas derivadas:

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{3N} \left(\frac{\partial^2 U}{\partial x_i \partial x_j} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j \quad (2.7)$$

Substituindo na Equação 2.7, as segundas derivadas por seus símbolos f_{ij} , a relação de um campo de força harmônico é obtida:

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{3N} f_{ij} \Delta x_i \Delta x_j \quad (2.8)$$

Esta equação descreve um sistema de osciladores harmônicos acoplados, onde os subscritos $i=j$ são os termos da diagonal principal e $i \neq j$ são os termos fora da diagonal da matriz das constantes de força. Quando apenas os termos diagonais são considerados os osciladores estão desacoplados:

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} f_{ij} \Delta x_i^2 \quad (2.9)$$

e a curva de energia potencial pode então ser descrita pela Lei de *Hooke*:

$$U = \frac{1}{2} k (\Delta x)^2 \quad (2.10)$$

onde k é a constante de força do oscilador harmônico. Este resultado pode ser expresso em termos das coordenadas internas moleculares dando origem aos campos de força correspondentes a potenciais harmônicos.

Para os deslocamentos, Δx_i fora do limite de validade da aproximação harmônica, os termos de maior ordem da Equação 2.6 devem ser considerados. Isto significa que efeitos anarmônicos são incluídos. A aproximação mais utilizada para descrever os efeitos anarmônicos, consiste em truncar a expansão em séries de *Taylor* até o termo cúbico, para os comprimentos de ligação e para os ângulos de ligação. A função potencial para estas coordenadas assume a forma:

$$U = \frac{1}{2}k_r(r - r_0)^2 + k_r'(r - r_0)^3 \quad (2.11)$$

$$U_\theta = \frac{1}{2}k_\theta(\theta - \theta_0)^2 + k_\theta'(\theta - \theta_0)^3 \quad (2.12)$$

onde k_r, k_r', k_θ e k_θ' são os chamados parâmetros de energia e representam as constantes de força harmônicas (os índices subscritos denotam as coordenadas internas a que se referem). Este tipo de função é bastante adequado quando os comprimentos de ligação que não estão muito afastados do limite demarcado pela lei de *Hooke* (Figura 2.2) [20].

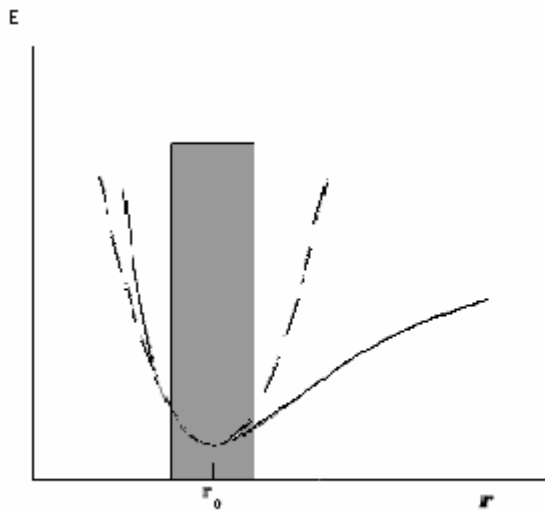


Figura 2.2: Curva de energia potencial para estiramento de uma ligação química. Curva sólida, função de Morse; curva tracejada, lei de Hooke.

Caso os comprimentos de ligação sejam suficientemente longos, de modo que a função cúbica não descreva a curva de energia potencial corretamente (deslocamentos (Δx) grandes invertem a função cúbica), existe a possibilidade de substituir o potencial harmônico por um outro tipo de função de energia potencial como a função de *Morse* (Figura 2.2):

$$U = D_0[1 - e^{-\alpha(r-r_0)}]^2 - D_0 \quad (2.13)$$

onde D_0 é a energia potencial de interação entre os átomos quando $r = r_0$ e α , um parâmetro adicional que pode ser relacionado à frequência vibracional, ν , de uma molécula diatômica:

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (2.14)$$

onde μ é a massa reduzida do oscilador e k a constante de força, equivalente à segunda derivada da função potencial:

$$k = \frac{d^2U}{dr^2} \quad (2.15)$$

de forma que

$$k = 2D_0\alpha^2 \quad (2.16)$$

ou seja

$$\alpha = \sqrt{\frac{k}{2D_0}} \quad (2.17)$$

A utilização da função de *Morse* não é muito comum em mecânica molecular. A sua maior complexidade requer um tempo de computação superior quando comparado a lei de *Hooke*, de modo que a maioria dos campos de força disponíveis não incluem funções do tipo *Morse*, optando por outros tipos de refinamentos, principalmente na função torsional, onde a função de energia potencial:

$$U_\phi = \frac{1}{2}k_\phi(\phi - \phi_0)^2 \quad (2.18)$$

é substituída por uma função periódica do tipo:

$$U_\phi = \frac{1}{2}k_\phi(1 + s \cos n\phi) \quad (2.19)$$

onde $s = +1$ ou -1 , dependendo se existe ou não conformação clípsada ($f = 0$) (conformação onde os átomos de hidrogênio estão mais próximos e, portanto, é a conformação mais estável) em algum ponto da estrutura molecular ($f = 0$ corresponde

ao máximo ou mínimo da energia torsional) e n é a periodicidade da energia potencial torsional.

Opcionalmente o termo U_ϕ é substituído por uma expansão em séries de *Taylor*, normalmente truncada após o terceiro termo [20]:

$$U_\phi = \sum \left[\frac{1}{2} V_1 (1 + \cos \phi) + \frac{1}{2} V_2 (1 + \cos 2\phi) + \frac{1}{2} V_3 (1 + \cos 3\phi) + \dots \right] \quad (2.20)$$

onde os parâmetros, V_1 , V_2 e V_3 , são ajustados de modo que as conformações previstas pela teoria reproduzam os resultados experimentais para algumas moléculas testes.

Outro refinamento importante e bastante utilizado, consiste na inclusão de um termo adicional, U_{vdW} na Equação 2.1, para descrever, em função da distância entre os núcleos, as interações entre átomos separados por mais do que duas ligações. A energia potencial total das interações entre um par de átomos é a soma das energias das forças atrativas (forças de dispersão de *London*) e das forças repulsivas (repulsões de *van der Waals*). As duas funções de energia potencial mais utilizadas para descrever estas interações são o potencial de *Lenard-Jones* (U_{LJ}) e o potencial de *Buckingham* (U_{Buck}):

$$U_{LJ} = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6} \quad (2.21)$$

$$U_{Buck} = A' \exp\left(\frac{B'}{r}\right) - \frac{C}{r^6} \quad (2.22)$$

onde r é a distância entre dois núcleos e A , A' , B , B' e C são parâmetros determinados a partir de constantes atômicas dependentes dos átomos envolvidos e são definidos em função da distância r . Tais parâmetros podem ser calculados em função de dois parâmetros atômicos, raios efetivos de *van der Waals* e ε (*kcal*) que representa a dureza do átomo, da seguinte forma: $A = \sigma^{12}$; $B = \sigma^6$ onde σ é a distância de equilíbrio. $A' = 2000\varepsilon$; $B' = \frac{12,70}{r}$; $C = \frac{0,0156\varepsilon}{r^6}$.

Alguns autores complementam as Equações 2.21 e 2.22 com termos referentes às interações eletrostáticas $\frac{q_i q_j}{r_{ij}}$ [20].

O objetivo principal, na construção de um campo de força, está em poder transferi-lo de uma molécula para outra. Os parâmetros são selecionados para reproduzir os dados experimentais para alguns compostos testes, sendo que, a meta final a ser alcançada consiste em aplicá-los a um composto adicional cujos detalhes estruturais não sejam bem conhecidos experimentalmente, de modo a utilizá-lo como auxílio para estudos experimentais.

2.2.2 – Localização da Energia Potencial Mínima

Vários métodos são aplicados em mecânica molecular, para encontrar o mínimo da função de energia potencial [20]. Estes métodos podem ser divididos em grupos, de acordo com a técnica empregada para localizar o mínimo de energia potencial:

a) Métodos de Primeira Ordem: calculam apenas as primeiras derivadas da função de energia potencial.

b) Métodos de segunda ordem: calculam as primeiras e segundas derivadas da função de energia potencial.

As primeiras e segundas derivadas da função de energia potencial podem ser determinadas numericamente ou analiticamente, ou ainda, as primeiras derivadas avaliadas analiticamente e as segundas derivadas obtidas numericamente.

Os algoritmos mais utilizados são os métodos de *Newton-Raphson* (método de segunda ordem) e o "*Steepest Descent*" (método de primeira ordem) [20]. Ocasionalmente o algoritmo Simplex tem sido aplicado [20].

O objetivo desses métodos consiste em encontrar a coordenada x , onde a energia ($f(x)$) é um mínimo, partindo de uma coordenada inicial, x_0 .

A energia potencial, U , para uma molécula com N átomos e $3N$ coordenadas, escrita segundo a Equação 2.1, é expandida em série de *Taylor*, considerando até termos quadráticos, em torno do ponto de equilíbrio das coordenadas internas (r_0, q_0, f_0, d_0) [20]:

$$U = U_0 + \sum \left(\frac{\partial U(r)}{\partial r} \right) \Delta r + \frac{1}{2} \sum \left(\frac{\partial^2 U(r)}{\partial r^2} \right) \Delta r^2 \quad (2.23)$$

onde os termos cruzados estão negligenciados.

Para a localização do mínimo da função de energia potencial, o uso de coordenadas atômicas cartesianas é mais favorável do que coordenadas internas, uma vez que uma molécula com topologia qualquer pode apresentar vários vínculos redundantes entre si [20]. Uma forma eficaz e bastante utilizada para eliminar este problema, consiste em transformar os elementos variacionais, Δ_r , (Equação 2.23), em coordenadas cartesianas, as quais, por sua condição de ortogonalidade, eliminam as relações de redundância existentes nas coordenadas internas.

A expressão geral para a energia potencial, U , em coordenadas cartesianas independentes, assume a seguinte forma:

$$U = U_0 + \sum A_i^\alpha \Delta X_i^\alpha + \frac{1}{2} \sum \sum C_{ij}^{\alpha\beta} \Delta X_j^\beta \Delta X_i^\alpha \quad (2.24)$$

onde X_i^α , X_i^β é o conjunto de coordenadas cartesianas ($i, j = 1, \dots, N$; $\alpha, \beta = x, y, z$), A_i^α são formados pelos coeficientes que multiplicam os ΔX_i^α e os elementos da matriz $C_{ij}^{\alpha\beta}$ são todos os fatores que são multiplicados pelos ΔX_i^α , ΔX_j^β .

Aplicando a condição necessária de mínimo, na energia potencial :

$$\frac{\partial U}{\partial X_i^\alpha} = 0 \quad (2.25)$$

um conjunto de $3N$ equações algébricas lineares para os elementos, X_i^α é obtido:

$$-A_i^\alpha = \sum \sum C_{ij}^{\alpha\beta} \Delta X_j^\beta \quad (2.26)$$

o qual, devido às aproximações realizadas, deve ser resolvido iterativamente aplicando os métodos padrões (Método de *Newton-Raphson*, por exemplo) [20], em que se procura encontrar uma raiz de uma função $f(x)$ através de um processo iterativo:

$$x_{n+1} = \varphi(x_n) \quad (2.27)$$

A forma geral para a função de interação é dada por:

$$\varphi(x) = x + A(x)f(x) \quad (2.28)$$

e quando x é igual a raiz da função, tem-se obrigatoriamente $x = \varphi(x)$.

Os valores de ΔX_i^α obtidos são usados para calcular o novo conjunto de coordenadas:

$$X_i^\alpha(\text{novas}) = X_i^\alpha(\text{antigas}) + \Delta X_i^\alpha \quad (2.29)$$

Utilizando os valores de X_i^α (novas), o processo sintetizado nas Equações 2.23 a 2.29 é repetido, até que os valores, ΔX_i^α , da equação 2.29 sejam considerados suficientemente pequenos (próximos de zero). Na iteração final os valores A_i^α devem ser zero (ou muito próximo), de modo que as primeiras derivadas sejam nulas e somente permaneçam os termos $C_{ij}^{\alpha\beta}$.

A localização do mínimo de energia potencial pressupõe a existência de $3N-6$ graus de liberdade para a molécula, uma vez que sua energia deve ser invariante quanto à rotação e a translação da mesma. Estes seis movimentos devem ser separados das vibrações internas, retirando-os da matriz das segundas derivadas. Para tratar a separação destes movimentos, existem vários métodos, dentre eles: "Método da Matriz Inversa Generalizada" [20], onde se define como a matriz inversa generalizada (A^{-1}) a matriz que atende as seguintes condições: $AXA = A$, $XAX = X$, $(AX)^T = AX$ e $(XA)^T = XA$ com $A \in \mathfrak{R}^{n \times m}$ e $X \in \mathfrak{R}^{m \times n}$, e o "Método da Matriz Reduzida" [20], onde através de operações algébricas se escalona uma matriz.

A energia potencial assim obtida (Equação 2.4) pode então ser utilizada para calcular os números de onda vibracionais. Os números de onda em conjunto com os momentos de inércia, calculados a partir da geometria final, podem ser usados para calcular as contribuições rotacionais, translacionais e vibracionais, as quais são utilizadas na avaliação das funções termodinâmicas para o estado gasoso.

A Figura 2.3 apresenta um fluxograma geral dos programas computacionais

computacionais empregados nos cálculos de modelagem molecular, onde o primeiro passo é escolher o tipo de coordenadas (internas, cartesianas ou cristalográficas) a ser adotado. Em seguida faz as seleções da função potencial e dos parâmetros, para seguida realizar os cálculos de minimização de energia. Finalmente, calculam-se os espectros vibracionais e as funções termodinâmicas e obtém-se o resultado final.



Figura 2.3: Fluxograma geral dos programas computacionais para Modelagem Molecular.

2.2.3 – Importância e limitações da Mecânica Molecular

Entre as várias razões que justificam o emprego a MM a que mais se destaca, sem dúvida, é a velocidade com que a MM realiza os cálculos. Para se ter uma idéia de como a MM é mais rápida, na determinação da geometria molecular de um composto, por exemplo, se utilizar-se do método *ab initio*, somente para as integrais de repulsão intereletrônicas o tempo de computação aumentará em até n^4 , sendo n o número de funções de base para cada átomo. Se comparar com os métodos semi-

empíricos, embora estes sejam mais rápidos do que os *ab initio*, também a quantidade de memória de computador e de tempo é demasiadamente grande, com os tempos aumentando de n^3 ou n^2 conforme a escolha do método. Já na MM esse aumento de tempo fica em m^2 , sendo m o número de átomos existentes na molécula.

Outra razão importante que justifica a utilização da MM é que a geometria otimizada por este método é um bom ponto de partida para a realização dos cálculos quânticos de orbitais moleculares.

Apesar destas vantagens descritas acima, a MM apresenta algumas desvantagens, ou limitações, principalmente em relação à determinação de propriedades onde os efeitos eletrônicos são predominantes. Também reduz sua utilidade o fato de que muitas moléculas, principalmente as de interesse farmacológico, não foram ainda devidamente parametrizadas [21].

2.3 – Tratamento Quântico de Moléculas

2.3.1 – Teoria do Orbital Molecular

Do ponto de vista quântico, a determinação da estrutura e propriedades da molécula se resume à resolução da equação de *Schrödinger*

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (2.30)$$

sendo \hat{H} o operador Hamiltoniano do sistema e ψ a função de onda do sistema sob análise, com \hat{H} dado por [20]:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B \neq A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (2.31)$$

Na Equação (2.31) $e = m_e = \hbar = 1$, Z_A é a carga do átomo A e R_{AB} é a distância entre os núcleos dos átomos A e B . Os primeiros dois termos em (2.31) representam, respectivamente, a energia cinética dos elétrons e dos núcleos. O terceiro termo é a energia da interação (atrativa) entre os núcleos e os elétrons. Os últimos dois termos correspondem a energias repulsivas das interações entre os núcleos e os elétrons, respectivamente [20].

A equação de *Schrödinger* pode ser simplificada, se levarmos em conta a grande diferença entre as massas dos elétrons e dos núcleos. Uma vez que as velocidades de movimento dos núcleos são muito menores do que as velocidades dos elétrons, como consequência do teorema da equipartição de energia [20], podemos esperar que a incerteza nas posições dos núcleos seja muito menor e usamos este efeito para construir uma aproximação adiabática. A simplificação é alcançada na conhecida aproximação de *Born-Oppenheimer*. Nesta aproximação as posições espaciais de todos os núcleos são fixas. Como consequência a energia cinética dos núcleos é considerada desprezível e a energia potencial de repulsão núcleo-núcleo é constante [20]. Essa aproximação permite desacoplar as equações de movimentos nucleares dos eletrônicos. O hamiltoniano eletrônico é, portanto dado por:

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (2.32)$$

sendo \hat{T} o operador associado à energia cinética eletrônica, \hat{V}_{Ne} o operador do campo potencial de interação atrativa entre os núcleos e os elétrons e \hat{V}_{ee} o operador do campo potencial de interação repulsiva entre os elétrons. A equação de *Schrödinger* toma a forma:

$$\hat{H}_{el} \psi_{el} = E_{el} \psi_{el}, \quad (2.33)$$

onde as funções de onda ψ_{el} dependem somente das coordenadas dos elétrons e as coordenadas dos núcleos entram como parâmetros externos à equação. A energia total do sistema é a soma da energia dos estados eletrônicos E_{el}

$$E_{TOT} = E_{el} + E_{Nuc}, \quad (2.34)$$

e a energia de interação nuclear, dada por:

$$E_{Nuc} = \sum_{a=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.35)$$

Pressupondo que o comportamento de cada elétron em uma molécula é ditada por uma função de onda independente, na assim chamada “aproximação orbital”, a função de onda eletrônica total da molécula ψ_{el} passa a ser escrita como um produto dos orbitais eletrônicos spin-moleculares ϕ_i^s :

$$\psi_{EL} = \phi_1^s(x_1) \cdot \phi_2^s(x_2) \cdot \dots \cdot \phi_n^s(x_n) \quad (2.36)$$

sendo x_i as coordenadas espaciais do i -ésimo elétron de spin s e ϕ_u^s o u -ésimo estado eletrônico molecular.

Os spin-orbitais moleculares acomodam 2 elétrons de spins opostos α e β e devem ser ortonormais, ou seja: $\int \phi_u^\alpha(x_i) \phi_v^\beta(x_j) dx_i dx_j = \delta_{uv} \delta_{\alpha\beta}$ sendo δ_{uv} delta de *Kroning*.

A Equação (2.32) pode ser escrita na forma de uma Hamiltoniana eletrônica do tipo [20]:

$$\hat{H}_{el} = \sum_i \hat{h}_i + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}}, \quad (2.37)$$

sendo \hat{h}_i o operador hamiltoniano de uma partícula, para o i -ésimo elétron movendo-se no campo coulombiano nuclear, expresso por [20]:

$$\hat{h}_i = -\frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}}. \quad (2.38)$$

Num sistema com um número par de elétrons, ou de camada fechada, será necessária a determinação de $\frac{N}{2} \phi_u$, cada um deles associado a um par (α ou β) de estados de spin. Para atender ao princípio de exclusão de *Pauli*, a função de onda total deve ser expressa como um produto anti-simétrico das $\frac{N}{2}$ funções de onda de um elétron. Esta condição é satisfeita exprimindo-se ψ como o determinante de *Slater* dos spin - orbitais moleculares [22]:

$$\psi_0 \approx \psi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\bar{x}_1) & \phi_2(\bar{x}_1) & \cdots & \phi_N(\bar{x}_1) \\ \phi_1(\bar{x}_2) & \phi_2(\bar{x}_2) & \cdots & \phi_N(\bar{x}_2) \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \phi_1(\bar{x}_N) & \phi_2(\bar{x}_N) & \cdots & \phi_N(\bar{x}_N) \end{vmatrix} \quad (2.39)$$

A energia do sistema é então determinada pelo valor esperado do operador \hat{H}_{el} , ou seja

$$E = \int \psi_{el}^* \hat{H}_{el} \psi_{el} dv \quad (2.40)$$

Utilizando o operador \hat{H}_{el} , conforme definido na equação (2.38) e considerando que os elétrons são indistinguíveis, a energia do sistema eletrônico pode ser escrita como [20]:

$$E = 2 \sum_{\mu} h_{\mu} + \sum_{\mu\nu} (2J_{\mu\nu} - K_{\mu\nu}) \quad (2.41)$$

Neste caso, os termos h_{μ} , $J_{\mu\nu}$ e $K_{\mu\nu}$ são descritos por [20]:

$$h_{\mu} = \int \phi_{\mu}^{s*}(x_i) \hat{h}_i \phi_{\mu}^s(x_i) dv_i \quad (2.42)$$

$$J_{\mu\nu} = \iint \phi_{\mu}^{s_i*}(x_i) \phi_{\nu}^{s_j}(x_j) \frac{1}{r_{ij}} \phi_{\mu}^{s_i}(x_i) \phi_{\nu}^{s_j}(x_j) dv_i dv_j = \int \phi_{\mu}^{s_i*}(x_i) \hat{J}_{\mu} \phi_{\mu}^{s_i}(x_i) dv_i \quad (2.43)$$

$$K_{\mu\nu} = \iint \phi_{\mu}^{s_i*}(x_i) \phi_{\nu}^{s_i*}(x_j) \frac{1}{r_{ij}} \phi_{\nu}^{s_i}(x_i) \phi_{\mu}^{s_j}(x_j) dv_i dv_j = \int \phi_{\mu}^{s_i*} \hat{K}_{\nu} \phi_{\nu}^{s_i} dv_i \quad (2.44)$$

A Equação (2.42) é o operador hamiltoniano de uma partícula, a equação (2.43) representa a interação coulombiana repulsiva entre as densidades eletrônicas $|\phi_{\mu}|^2$ e $|\phi_{\nu}|^2$ [20]. Já a equação (2.44), também repulsiva, não possui análogo clássico sendo conhecido como termo de “exchange” ou troca [20].

2.3.2 – Método de Hartree-Fock

Este método tem por objetivo determinar, de forma aproximada, o estado de menor energia de um sistema de elétrons. Para obter a solução aproximada da Equação (2.33) do estado fundamental do sistema eletrônico da molécula podemos aplicar o método variacional [20]. Neste caso, buscaremos a função de onda ψ que minimiza o funcional de energia E , dado na equação (2.41). Num sistema de camada fechada este funcional é determinado considerando-se somente os orbitais ocupados, ou seja, $\mu, \nu \leq \frac{N}{2}$.

Quando cada orbital molecular ϕ_μ sofre uma variação infinitesimal $\delta\phi_\mu$ a energia também sofre uma variação δE . Lembrando que os orbitais moleculares são ortogonais, isto limita a variação $\delta\phi_\nu$ dos orbitais, que deve satisfazer a condição [20]:

$$\int (\delta\phi_\mu)^* \phi_\nu dx_i dx_j + \int \phi_\mu^* \delta\phi_\nu dx_i dx_j = 0 \quad (2.45)$$

Obedecida esta restrição, a determinação das condições para que a energia seja mínima faz-se impondo $\delta E = 0$. Esta energia mínima, também conhecida como energia de *Hartree-Fock* E_{HF} , representa um funcional de orbitais moleculares que obedecem às condições acima, expressas pela equação $E_{HF} = E[\{\phi_i\}]$.

$$\hat{f}\phi_\mu = \varepsilon_\mu \phi_\mu, \quad \mu = 1, \dots, N, \quad (2.46)$$

sendo ϕ_μ o orbital molecular e ε_μ autovalores do operador \hat{f} . \hat{f} se denomina operador de *Fock* definido por:

$$\hat{f}_\mu = \hat{h}_\mu + V_{HF}(\mu). \quad (2.47)$$

A Equação 2.46, conhecida como equação de *Hartree-Fock*, permite determinar os “melhores” orbitais, que correspondem ao menor valor de E_{HF} [20]. Na Figura 2.4, é ilustrado os orbitais moleculares para o Etileno, onde mostra que o MO de menor energia é o σ^*

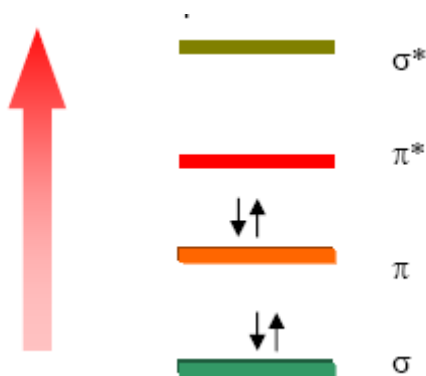


Figura 2.4 [23]: Diagrama do Orbital Molecular para o Etileno

Na Equação 2.46, as quantidades ε_μ podem ser interpretadas como energias de orbitais eletrônicos. \hat{V}_{HF} é o operador potencial efetivo de *Hartree-Fock*, que representa a interação repulsiva entre o i -ésimo elétron e outros $(N - 1)$ elétrons:

$$\hat{V}_{HF}(x_i) = \sum_v (2\hat{J}_v - \hat{K}_v), \quad (2.48)$$

Portanto, o operador de *Hartree-Fock* descreve o sistema de N elétrons que não interagem entre si, mas estão sob influência do potencial efetivo \hat{V}_{HF} . Em outras palavras, o determinante de *Slater* é uma função de onda exata de N elétrons não acoplados num campo de potencial efetivo \hat{V}_{HF} . O operador \hat{H}_{HF} é um operador hermitiano, com raízes reais. Ao resolver a equação (2.48), os $\frac{N}{2}$ menores autovalores correspondem aos orbitais moleculares ocupados no estado fundamental [20].

$$\hat{H}_{HF}\psi_{SD} = E_{HF}\psi_{SD} = \sum_i \hat{f}_i\psi_{SD} = \sum_i \varepsilon_i\psi_{SD} \quad (2.49)$$

É importante observar que o operador \hat{H}_{HF} depende dos orbitais ϕ_μ 's. Portanto, a resolução da equação (2.49) é feita de forma iterativa auto-consistente.

Na prática, a aplicação de método de *Hartree-Fock* a sistemas complicados, como por exemplo, às moléculas grandes (acima de 20 átomos), encontra dificuldades

[20]. Uma das abordagens existentes para simplificar a solução do problema se chama método de *Hartree-Fock-Roothaan* [24]. Neste método as equações são transformadas num problema matricial, com representação dos orbitais como uma combinação linear de orbitais atômicos (LCAO) já conhecidos χ_j . Estes orbitais formam uma base com a qual podemos escrever a função de onda de um elétron como:

$$\phi_v = \sum_{j=1}^N c_{jv} \chi_j. \quad (2.50)$$

N representa o número de orbitais atômicos da base e os coeficientes c_{jv} formam uma matriz não-degenerada. Desta maneira obtém-se N funções ϕ_μ linearmente independente e o único problema que resta é calcular os coeficientes $c_{\mu j}$. Como primeiro passo, a Equação 2.46 é reescrita para o elétron ocupando o orbital molecular ϕ_μ :

$$\hat{f}\phi_\mu(1) = \varepsilon_\mu \phi_\mu(1). \quad (2.51)$$

Substituindo a equação 2.50 pela equação 2.51, obtém-se:

$$\hat{f} \sum_{j=1}^N c_{j\mu} \chi_j = \varepsilon_\mu \sum_{j=1}^N c_{j\mu} \chi_j(1). \quad (2.52)$$

se multiplicarmos ambos os lados da equação de *Hartree-Fock* (Equação 2.53) pelas funções da base $\chi_i(1)$ após integração obtém-se:

$$\sum_{j=1}^N c_{j\mu} \int \chi_i^*(1) f \chi_j(1) d\bar{x}_i = \varepsilon_\mu \sum_{j=1}^N c_{j\mu} \chi_j(1). \quad (2.53)$$

Para obter os LCAO-MO (*Linear Combination of Atomic Orbitals – Orbital Molecular*) que melhor aproximem o estado fundamental, impõe-se novamente a condição de extremo para o funcional de energia

eletrônica, objetivando a determinação dos coeficientes $c_{j\mu}$. Este procedimento resulta na equação:

$$\sum_{j=1}^N F_{ij} c_{j\mu} = \varepsilon_a \sum_{j=1}^N S_{ij} c_{j\mu}, \quad (2.54)$$

sendo S_{ij} os elementos da matriz de *Fock* que são dado por:

$$S_{ij} = \int \chi_i^*(1) \chi_j(1) d\bar{x}_1 \quad (2.55)$$

O elementos da matriz S denominada matriz de sobreposição é dado por [25]:

$$F_{ij} = \int \chi_i^*(1) f \chi_j(1) d\bar{x}_1 \quad (2.56)$$

A Equação 2.54 chamada equação de *Roothaan-Hall*, pode ser escrita em forma matricial [25]:

$$Fc = \varepsilon Sc. \quad (2.57)$$

c é uma matriz N por N com elementos $c_{j\mu}$. ε é uma matriz diagonal, onde os elementos são energias dos orbitais ε_μ .

O autovalores ε são as raízes da equação secular:

$$\det|F - \varepsilon S| = 0. \quad (2.58)$$

Os N autovalores de menor energia, correspondem aos auto-estados ocupados e descrevem o estado fundamental eletrônico da molécula. O procedimento usualmente utilizado para realização dos cálculos numéricos de obtenção dos coeficientes $c_{j\mu}$ é o método de campo auto-consistente **SCF** (*Self-Consistent Field*) já que \hat{F} depende dos orbitais a serem determinados. O processo é iterativo, onde, a partir de uma escolha inicial \hat{F} , resolve-se as equações (2.57) e (2.58),

reconstrói-se \hat{F} e assim sucessivamente até que a energia se estabilize.

No caso de simulações numéricas de sistemas de muitos corpos, podemos afirmar que o método de *Hartree-Fock* pode ser uma base para diferentes abordagens [20]. Sua eficiência depende, principalmente, da complexidade do sistema sob investigação e do nível das aproximações utilizadas.

2.3.3 – Métodos *ab initio*

Os métodos *ab initio* objetivam a determinação das auto-funções associadas ao Hamiltoniano fundamental, sem qualquer parametrização [21], sendo por isso considerado teoricamente puro. Os cálculos só usam as quantidades bem estabelecidas, como, por exemplo, constantes fundamentais e números atômicos dos núcleos [21]. A maior vantagem deste método é o alto nível de confiabilidade dos resultados obtidos. Infelizmente, apresenta também a seguinte desvantagem: os cálculos numéricos baseados neste método quase sempre levam muito tempo, que cresce com n^4 , onde n é o número de funções atômicas de base, e consomem muita memória dos computadores. Geralmente emprega-se o método *ab initio* para conferir os resultados obtidos dentro de outras abordagens (métodos semi-empíricos) ou para estruturas moleculares mais simples, nos casos em que há uma possibilidade computacional.

Na determinação da energia e da função de onda do estado fundamental de um sistema através do método *ab initio*, ou de “primeiros princípios” é envolvido um grande número de integrais de dois corpos $\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle$ (elétrons de átomos diferentes), que trazem um alto custo computacional, para sistemas moleculares grandes, ou seja, acima de 20 átomos. Para contornar essas dificuldades, foram feitas várias aproximações e parametrizações subseqüentes, que na determinação dos elementos da matriz de *Fock* dando origem aos métodos semi-empíricos cuja importância está relacionada à capacidade de prever as propriedades físicas e químicas de um sistema, respondendo satisfatoriamente aos parâmetros experimentais a serem avaliados.

2.3.4 – Métodos Semi-empíricos

Como o próprio nome diz, métodos semi-empíricos são aqueles que se valem da parametrização a partir de dados empíricos, portanto, diferentemente dos métodos

ab initio, a exatidão de seus resultados dependem dos dados experimentais fornecidos. Por utilizar dados de origem experimental há um ganho na velocidade dos cálculos, o que os tornam mais vantajosos em aplicações de sistemas mais complexos. Um dos métodos mais populares é o MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), por sua simplicidade computacional e precisão química [25]. O potencial dos métodos semi-empíricos reside não no rigor teórico, mas no fato de que parâmetros ajustáveis são otimizados de forma a reproduzir propriedades químicas importantes.

O objetivo fundamental dos métodos semi-empíricos é o desenvolvimento de um tratamento quantitativo de propriedades moleculares com precisão, confiabilidade e custo computacional suficiente para ser de valor prático em química, em particular em áreas onde há falta de dados experimentais ou onde os procedimentos experimentais não funcionam satisfatoriamente. A parametrização criteriosa do método quantum-mecânico desenvolvida por *Hall* [25] e *Roothaan* [24], também conhecida por “*Hartree-Fock Self-Consistent Field Linear Combination of Atomic Orbital Molecular Orbital*” método (HF-SCF-LCAO-MO) contribuiu muito para o sucesso de tais métodos. Porém não foi suficiente para minimizar os custos computacionais, sobretudo, para sistemas mais complexos.

Pode-se, então dizer, que os métodos semi-empíricos representam uma abordagem à solução das equações de Schrödinger para o sistema de muitos corpos (átomos, moléculas ou sólidos) usando a simulação numérica e computacional.

O método de *Hückel*, um dos primeiros métodos semi-empíricos, ignora completamente a repulsão entre elétrons. Este método foi desenvolvido na década de 30 com o objetivo de estudar moléculas orgânicas, para as quais a informação química está ligada, particularmente, aos elétrons valência. No método de *Hückel*, o *Hamiltoniano* da molécula é escrito como [24]:

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{caroço}} + \hat{H}^{\pi} \quad (2.59)$$

Na Equação 2.59 o hamiltoniano do sistema é a soma dos hamiltonianos dos elétrons *Hückel* e o hamiltoniano do caroço (núcleo e os outros elétrons do sistema). Neste método o hamiltoniano dos elétrons π se escreve aproximadamente como a soma dos hamiltonianos de um elétron π num campo efetivo

dos núcleos e dos elétrons. Logo:

$$\hat{H}^\pi = \sum_i^{\eta_\pi} \hat{h}^{eff}(i). \quad (2.60)$$

Todos os métodos semi-empíricos negligenciam várias das integrais de repulsão inter-eletrônicas e avaliam algumas usando os orbitais atômicos de *Slater*:

$$\chi_\mu = Nr^{n-1} e^{-\zeta r} \gamma_l^m(\theta, \phi) \quad (2.61)$$

e parametrizam as demais visando reproduzir cálculos *ab-initio* como o caso das aproximações CNDO (*Complete neglect of differential overlap*), INDO (*Complete neglect of differential overlap*) e NDDO (*Neglect of diatomic differential overlap*), ou dados experimentais, no caso dos métodos MNDO, AM1 (*Austin Model 1*) ou PM3 (*Parametric Method 3*).

O ponto de partida de qualquer método é a aproximação ZDO (*Zero Differential Overlap*) em que se impõe a ortonormalidade dos orbitais atômicos, ou seja

$$S_{\mu\nu} = \int \chi_\mu^*(\vec{x}_i) \chi_\nu(\vec{x}_i) dv_i = \delta_{\mu\nu} \quad (2.62)$$

e a sobreposição de orbitais fica restrita aos orbitais atômicos referentes a no máximo dois centros:

$$\langle pq|rs \rangle \equiv \langle pq|pq \rangle \delta_{pr} \delta_{qs} \quad (2.63)$$

sendo

$$\langle pq|rs \rangle = \iint \chi_p^*(\vec{x}_i) \chi_q^*(\vec{x}_j) \frac{1}{r_{ij}} \chi_r(\vec{x}_i) \chi_s(\vec{x}_j) dv_i dv_j \quad (2.64)$$

Com essas aproximações a equação de *Hartree-Fock-Roothaan* (equação 2.54) é escrita como:

$$\sum_{\nu} F_{\mu\nu} C_{\nu i} = \varepsilon_i C_{\mu i} \quad (2.65)$$

Os elementos diagonais e não-diagonais da matriz de *Fock* é dado por [24]:

$$F_{\mu\mu} = h_{\mu\mu} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} \langle \mu\mu | \mu\mu \rangle + \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle, \quad (2.66)$$

$$F_{\mu\nu} = h_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle \quad (2.67)$$

sendo $P_{\mu\nu}$ o elemento da matriz densidade eletrônica:

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_i C_{\mu i}^* C_{\nu i} \quad (2.68)$$

No entanto, a aproximação ZDO não é invariante por rotação das coordenadas espaciais. A necessidade de se contornar este problema levou ao desenvolvimento de vários métodos cuja maior diferença reside em que grau a aproximação ZDO é utilizada.

No método CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*) [24,26], toda superposição dos orbitais atômicos é desprezada. A determinação dos orbitais moleculares é feita apenas para os elétrons de valência, movimentando-se num campo potencial gerado pelos “caroços”, isto é, os núcleos dos átomos constituintes da molécula mais os elétrons das camadas fechadas internas. A superposição dos orbitais atômicos centrados em diferentes átomos é limitada a no máximo dois centros e a contribuição de “*exchange*” é desprezada.

No método INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) [27,28], procura-se igualmente determinar os orbitais para elétrons de valência. Basicamente este método difere do CNDO ao relaxar a condição de ortonormalidade dos orbitais atômicos quando estes estão centrados em um mesmo átomo.

O método NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) se assemelha ao INDO mas apresenta como característica extra a manutenção de interações dipolo-

dipolo gerando, no cálculo dos elementos matriciais, o cálculo de integrais proporcionais a r^{-3} . Conseqüentemente, o cálculo torna-se mais complexo e também mais lentos.

A avaliação dos elementos na matriz de *Fock* depende da determinação dos parâmetros que definem as várias formas de interação inter-eletrônicas e dos elétrons com o “caroços” atômicos. Esta determinação deve ser feita de forma independente, com base em valores *ab initio*.

Alternativamente a reparametrização das integrais de repulsão eletrônicas do método NDDO permite a avaliação dos termos presentes no modelo a partir de dados experimentais, dando origem aos métodos MNDO (*Modification Neglect Differential Overlap*), AM1 (*Austin Model 1*) e PM3 (*Parametric Method 3*).

Na aproximação MNDO as contribuições de elétrons do mesmo átomo (constituente de uma molécula) são obtidas através de valores experimentais oriundos de átomos isolados, enquanto as integrais de dois centros são consideradas como parâmetros ajustáveis do método. O que se espera é que a introdução de parâmetros ajustáveis compense as deficiências devidas às simplificações do esquema NDDO e do uso de um único determinante de *Slater*. Para determinação destes parâmetros são usados os valores calculados para as moléculas cuja geometria, calor de formação, potencial de ionização e momento dipolar são experimentalmente conhecidos.

Em 1985 foi publicada uma nova versão do método MNDO, o método AM1 (*Austin Model 1*). Neste método foram parametrizadas as integrais dos seguintes átomos: H, B, C, Si, N, O, S, F, Cl, Br, I, Hg e Zn. Se comparar com MNDO, o método AM1 calcula melhor a repulsão entre núcleos e proporciona melhores resultados de moléculas envolvidas em processos biológicos, corrigindo a tendência do método MNDO em superestimar as forças de repulsão interatômicas a curtas distâncias.

Em 1989 foi apresentada outra versão do MNDO, o método PM3, onde foram parametrizados os seguintes átomos: H, C, Si, Ge, Sn, Pb, N, P, As, Br, O, S, Se, Te, F, Cl, Bi, I, Al, Be, Mg, Zn, Cd e Hg. A parametrização proposta inclui uso da expressão de vários termos do método NDDO em séries, visando reproduzir as propriedades desejadas. Isto resulta em grande aumento na velocidade de cálculo. É fácil verificar que a lista dos átomos parametrizados neste caso é mais ampla do que

no caso do método AM1. Em vários casos o método PM3 proporciona melhores resultados, especialmente para o estudo da geometria molecular e da energia de ionização, do que o método AM1, mas em outros casos a situação é oposta (por exemplo, para o cálculo das pontes de hidrogênio).

Atualmente os métodos AM1 e PM3 são os mais usados entre todos os métodos semi-empíricos. Existe um grande número de publicações onde estes métodos são comparados. O critério mais utilizado é a capacidade de estabelecer as geometrias de moléculas e o espectro de energia molecular. Os resultados variam dependendo do tipo de moléculas em investigação.

Entre os vários pacotes computacionais que usam os métodos semi-empíricos podemos mencionar os *HyperChem*, *Spartan*, *GAMESS* e *Cachê 5.0*.

2.4 – Propriedades Moleculares

O cálculo da estrutura eletrônica de uma molécula, como visto nos itens anteriores, leva à determinação dos autovalores e autofunções da Equação *Schrödinger*. A partir destes cálculos é possível prever várias propriedades moleculares, como será discutido a seguir.

2.4.1 – Momento de dipolo elétrico

Para as moléculas homonucleares como H₂, N₂ e O₂, não há dúvida que o par de elétrons no orbital molecular (OM) de ligação está igualmente distribuído entre os dois núcleos, já que os dois átomos que constituem a molécula são iguais, atraindo igualmente os elétrons de ligação [25]. Mas para átomos heteronucleares, isto não é verdade. Certos átomos são particularmente ávidos por elétrons (têm alta eletronegatividade) e, quando envolvidos numa ligação, tendem a tirar o par de elétrons envolvido na ligação química [25]. Os átomos mais eletronegativos são os da coluna VII da tabela periódica, seguindo-se os da coluna VI. Em uma primeira aproximação, a eletronegatividade diminui ao longo da tabela periódica da direita para a esquerda, e descendo, dentro de uma mesma família. À medida que aumenta a diferença entre a eletronegatividade de dois átomos numa ligação heteronuclear, o OM se desloca para o átomo mais eletronegativo e o caráter da ligação se distancia cada vez mais de uma covalência pura. No caso extremo de um compartilhamento pequeno ou de um não-compartilhamento dos elétrons entre os dois átomos, temos

uma ligação iônica, isto é, um sistema formado de um íon positivo e um íon negativo mantidos juntos por forças eletrostáticas [25].

Entre estes extremos o compartilhamento igual e o não-compartilhamento, pode-se descrever as ligações como sendo parcialmente iônicas ou parcialmente covalentes; um meio particularmente adequado para descrever quantitativamente estes sistemas é a propriedade molecular mensurável, chamada momento de dipolo elétrico [25].

O momento de dipolo elétrico pode ser ilustrado considerando inicialmente uma molécula que não o possua, como por exemplo o H_2 . Num átomo de hidrogênio isolado, o elétron no seu estado fundamental está distribuído numa esfera envolvendo o núcleo, como mostra a Figura 2.5. O centro da carga positiva é o centro do núcleo e, semelhantemente, o centro da carga negativa (a posição média do elétron) é o centro do núcleo. Isto pode ser considerado independentemente do tipo de orbital s , p ou d , ocupado pelo elétron. Neste caso, os centros das cargas positivas e negativas no átomo coincidem.

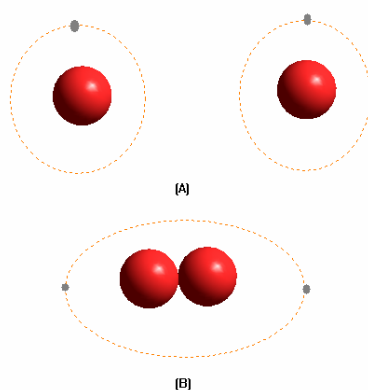


Figura 2.5: Orbital de cada átomo de hidrogênio (A) e o orbital molecular da molécula de H_2 . (B)

À medida que dois átomos de H se aproximam, a carga positiva do sistema mantém-se no centro da distância internuclear, coincidindo com o centro da carga negativa, já que a superposição dos orbitais atômicos individuais gera um OM simétrico em que o par eletrônico está igualmente distribuído. Uma molécula deste tipo não tem momento de dipolo elétrico.

Para uma molécula heteronuclear, como HF, os átomos isolados ainda possuem os centros da carga positiva e da carga negativa coincidentes. À medida

que os átomos se aproximam o centro da carga positiva está entre eles, mais próximo do átomo mais pesado e, até que os pares de ligação se recubram, o centro da carga negativa está no mesmo ponto. Entretanto, ao ocorrer a superposição dos OA, o átomo mais eletronegativo, concentra o OM ocupado pelos elétrons de valência em sua direção. Conseqüentemente, a nuvem eletrônica se distorce, ou seja a carga negativa se deslocará e não mais coincidirá com o centro da carga positiva (Figura 2.6). Moléculas cujos centros de carga positiva e negativa não coincidem, possuem um momento de dipolo elétrico, freqüentemente representado por um vetor com ponto de aplicação no centro de carga positiva e apontando para o centro de carga negativa. O comprimento do vetor representa o valor do momento de dipolo elétrico [25].

Quantitativamente, o momento de dipolo elétrico é medido em termos de uma unidade, chamada Debye (D), definida de tal modo que uma carga positiva e uma carga negativa, cada uma equivalente à carga do elétron, separadas por uma distância de 1 \AA , tem um momento de dipolo de $4,8 D$ [25]. Em geral, o momento de dipolo elétrico μ é definido

$$\mu = zr_0 \quad (2.69)$$

sendo z o valor das cargas separadas pela distância r_0 .

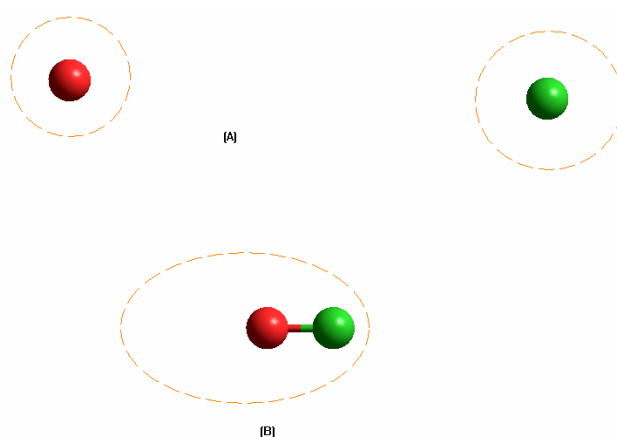


Figura 2.6: Os átomos de hidrogênio e flúor isolados (A) e o orbital molecular de HF (B).

O momento de dipolo elétrico de uma molécula de uma substância pode ser determinado colocando-a entre as placas de um capacitor. Na presença de um campo elétrico, os pequenos dipolos tendem a se alinhar (na medida em que seu movimento, determinado pela temperatura, permita) com os pólos positivos apontando para a placa negativa e os pólos negativos apontando para a placa positiva. Esta orientação resulta na diminuição da intensidade do campo elétrico entre as placas e no aumento da capacitância do capacitor. As capacitâncias de um capacitor, cujas placas estejam separadas pelo vácuo (C_0) e de um capacitor, cujas placas estejam separadas por uma substância S (C_S), estão relacionadas por um fator ϵ chamado constante dielétrica da substância S.

$$C_S = \epsilon C_0 \quad (2.70)$$

Medidas destas capacitâncias e, conseqüentemente, da constante dielétrica, permitem calcular o momento de dipolo elétrico [20,25].

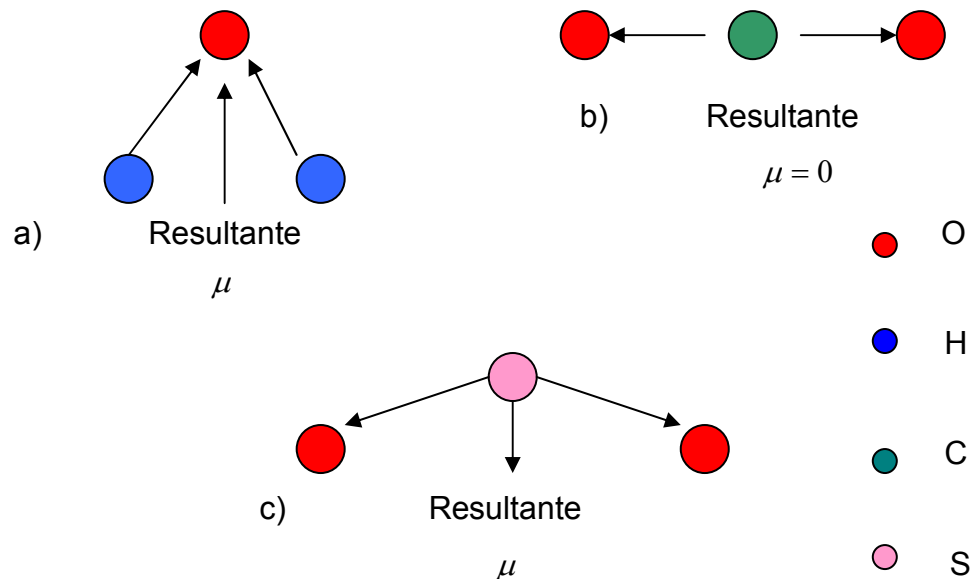


Figura 2.7: Adição dos vetores momentos de dipolos elétricos para. a) H₂O; b) CO₂; c) SO₂.

Pauling [29] sugeriu que os momentos de dipolos elétricos medidos fossem usados para avaliar a percentagem do caráter iônico de uma ligação. Consideremos, por exemplo, a molécula HF: a sua distância internuclear medida é 0,9171 Å. Se ela fosse completamente iônica, isto é, se ela consistisse em dois íons H⁺ e F⁻ distintos,

seu momento de dipolo elétrico seria de 4,4 *D* (0,9171 vezes 4,8). No entanto, seu momento de dipolo elétrico medido é 1,91 *D*. Logo ela não é cem por cento iônica, mas apenas 1,91/4,4 vezes cem, isto é, 43% iônica. De acordo com esta definição, as moléculas HCl, HBr e HI têm caráter iônico decrescente e, portanto, caráter covalente crescente.

Na molécula de água (Figura 2.7a), cada ligação O-H tem seu momento de dipolo elétrico próprio, em função da alta eletronegatividade do oxigênio. Estes momentos adicionam-se vetorialmente, fornecendo um momento de dipolo elétrico resultante para a molécula, neste caso com direção dada pelo vetor bissetriz do ângulo da ligação H – O – H.

O fato da molécula de CO₂ ter μ igual à zero, muito embora C e O tenham eletronegatividade diferentes, indica que, de algum modo, os vetores que representam os momentos de dipolos elétricos das ligações C – O se anulam. Isto só pode ser verdade se eles forem iguais e opostos (Figura 2.7b). Portanto, a molécula CO₂ deve ser linear com o átomo de carbono no centro, evidenciando que o momento de dipolo está intrinsecamente relacionado à geometria da molécula.

2.4.2 – Orbitais de Fronteira

Como vimos, a estrutura eletrônica de uma molécula pode ser estudada através da utilização do modelo LCAO-MO em que os orbitais eletrônicos de uma dada molécula são descritos como combinações lineares dos orbitais atômicos de cada átomo da molécula. A contribuição mais significativa ao O.M. advém dos orbitais atômicos similares, o que, posto em outros termos, pode ser descrito como tendo energias próximas [24].

Por exemplo, quando dois orbitais atômicos 1s sobrepõem-se, isto resulta na formação de dois O.M. Para um deles, os orbitais atômicos superpõem-se construtivamente na região entre os átomos. Nesta região ocorre um aumento de densidade da carga negativa, que resulta na diminuição local da energia potencial. Dessa forma, os elétrons deste orbital molecular, envolvidos na formação da ligação química, estão em uma região de energia potencial menor que aquela dos orbitais atômicos originais, sendo necessário acrescentar energia para fazê-los retornar aos orbitais 1s dos átomos isolados. Esse fenômeno mantém, portanto os átomos unidos sendo por isso chamado orbital ligante. Nesse exemplo, o orbital molecular formado é

simétrico ao eixo da ligação e recebe a denominação sigma, σ , e o símbolo σ_{1s} é usado para descrever o orbital ligante formado nesse caso particular.

O segundo orbital molecular resultante, leva a uma diminuição da intensidade da carga negativa na região entre os átomos, aumentando a energia potencial local. Como os elétrons são mais estáveis nos orbitais atômicos 1s dos átomos isolados, sua presença, nesse tipo de orbital, desestabiliza a ligação entre os átomos, sendo por isso chamado de orbital anti-ligante. O orbital formado é igualmente simétrico ao eixo da ligação e a notação é σ_{1s}^* , onde o * simboliza o orbital anti-ligante.

O diagrama da Figura 2.8, ilustra a formação dos orbitais moleculares ligantes e anti-ligantes, da molécula de H₂, a partir da interação entre os dois orbitais atômicos 1s.

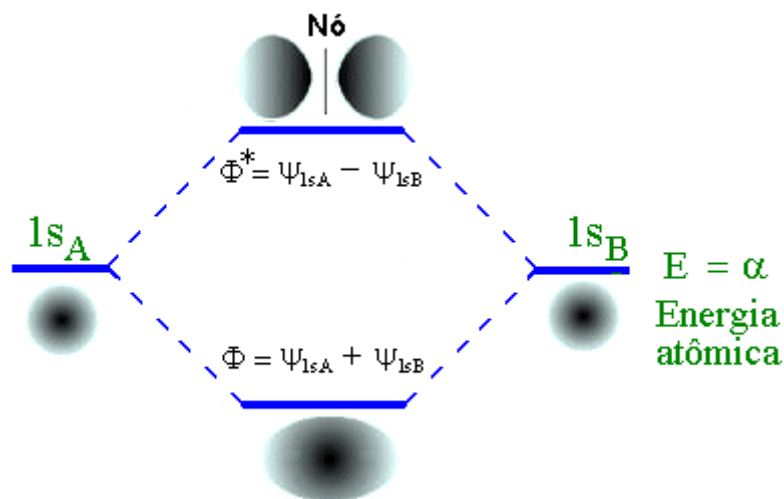


Figura 2.8: Diagrama ilustrativo da formação dos orbitais moleculares σ e σ^* , a partir da interação dos orbitais atômicos 1s, da molécula H₂.

Os orbitais de um sólido estão fortemente sob influência uns dos outros e também das moléculas adjacentes, de forma que os níveis de energia não são observados para cada um, isoladamente, mas sim, sob a forma de um conjunto de níveis de energia muito próximos entre si, conhecidos por bandas de energia. Tais bandas dependem da estrutura geométrica da célula unitária do sólido e da sua composição química. A banda constituída dos níveis ocupados de menor energia é denominada banda de valência, enquanto que aquela contendo os níveis mais altos de energia e desocupada é a de condução.

A região existente entre essas duas regiões é chamada “gap” ou banda proibida e define uma região energeticamente proibida

aos elétrons e indica a natureza do material (Figura 2.9).

Quando o tamanho do gap (ou lacuna) é superior a 4 eV, o sólido é considerado um isolante, menor que 4 eV é considerado semicondutor e, quando existe a sobreposição das duas bandas, isto é, não havendo clara distinção entre a banda de valência e a banda de condução, tem-se um sólido condutor, como mostra a Figura 2.10.

Para os semicondutores orgânicos, tais como polímeros, a faixa de energia do gap é de 1,4 a 3,3 eV, que corresponde aos comprimentos de onda da luz emitida entre 890 a 370 nm. Assim a cor da luz emitida por estruturas moleculares emissoras de luz visível pode ser controlada pela construção de moléculas cuja estrutura eletrônica apresente o “gap” adequado.

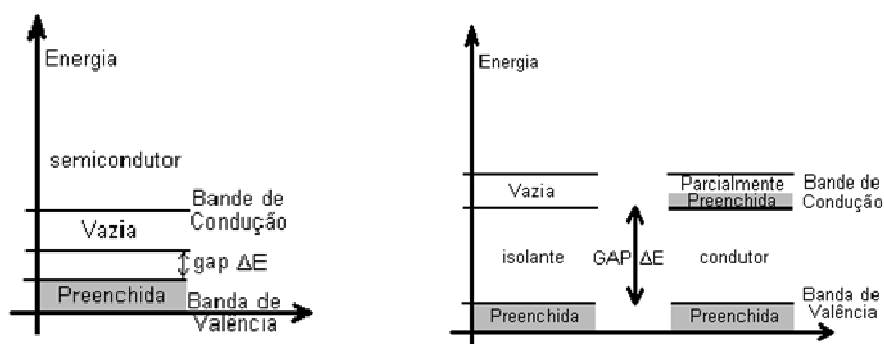


Figura 2.9: Representação esquemática da natureza dos materiais em função do gap energético.

Numa molécula também é possível se observar o agrupamento de níveis eletrônicos em faixas de energia, embora os níveis energéticos sejam nitidamente discretos. Por analogia à nomenclatura adotada para sólidos, é usual a identificação dessas faixas como bandas de valência, condução ou proibida.

Na banda de valência, o nível eletrônico ocupado de maior energia é chamado HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*). Na banda de condução o nível eletrônico desocupado de menor energia é chamado LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). A existência de um gap determinará, para macromoléculas como polímeros, seu comportamento sob ação de um campo elétrico, com classificação similar à dos sólidos.

Do que se disse acima fica claro que as energias de HOMO e LUMO são descritores muito eficientes na descrição das propriedades eletrônicas de um material. Estes orbitais têm papel fundamental na determinação da reatividade dos compostos

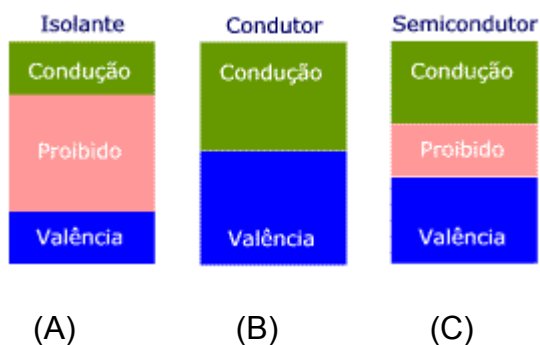


Figura 2.10: Gap > 4eV (a), sobreposição das bandas (b) e gap < 4eV (c)

e das suas bandas eletrônicas. Estes orbitais também determinam a formação de complexos de transferência de carga. A formação dos estados de transições em reações se deve a interação entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO das espécies reagentes. Portanto o tratamento diferenciado para estes orbitais moleculares é baseado em princípios gerais que governam a natureza das reações químicas.

A energia de HOMO é diretamente relacionada ao Potencial de Ionização, grandeza que caracteriza a suscetibilidade da molécula ao ataque de eletrófilos. A energia do LUMO é relacionada à afinidade eletrônica, e caracteriza a suscetibilidade ao ataque por nucleófilos. A energia de HOMO e LUMO são importantes no caso de reações radicalares. O conceito de “dureza” e “moleza” para nucleófilos e eletrófilos também está diretamente ligado à razão HOMO/LUMO [27]. Nucleófilos “duros” têm HOMO de baixa energia, e nucleófilos “moles” têm LUMO de alta energia. Eletrófilos duros têm alto LUMO e eletrófilos moles têm baixo LUMO.

A lacuna entre HOMO e LUMO é um importante indicador de estabilidade química. Uma grande diferença entre o HOMO e LUMO significa que a molécula tem alta estabilidade, ou baixa reatividade em reações químicas. A diferença entre HOMO e LUMO pode ser usada para aproximar a energia de excitação eletrônica da molécula. Porém isto não leva em conta que um novo estado eletrônico é formado no momento da excitação e pode levar a resultados conceitualmente equivocados.

O conceito de dureza de ativação também é derivado da diferença de energia entre HOMO e LUMO [27]. A dureza de ativação distingue a reatividade da molécula em diferentes pontos de sua estrutura, os sítios de reação, e portanto é útil na previsão do efeito da orientação dos reagentes.

A definição qualitativa da natureza é relacionada à polarizabilidade, já que

geralmente a diminuição na diferença de energia entre HOMO e LUMO facilita a polarização da molécula submetida a um campo eletromagnético orientado. As densidades eletrônicas nos orbitais de fronteira são uma maneira de caracterização detalhada das possíveis interações entre doadores e receptores de elétrons. Espera-se que a maioria das reações químicas aconteça na posição em que as densidades eletrônicas dos O.M.'s HOMO e LUMO dos respectivos reagentes tenham a maior

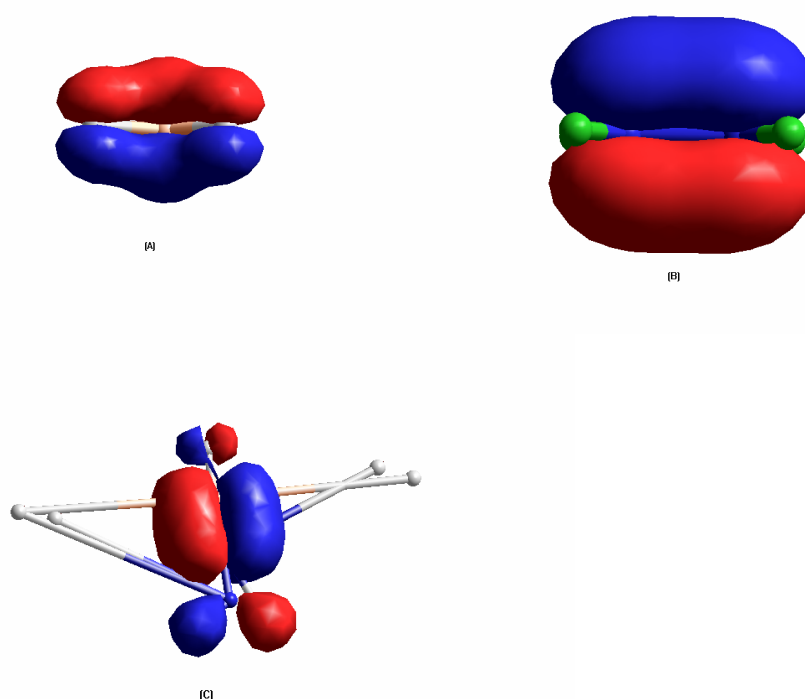


Figura 2.11: Ilustração dos orbitais moleculares HOMO (A) e LUMO (B) e a sobreposição (C) para a molécula BF_3 .

sobreposição. No caso de uma molécula doadora de elétrons, a densidade eletrônica do HOMO é crítica para a transferência de carga. O descritor utilizado para este caráter da molécula no átomo “a”, f_a^{HOMO} , é definido por:

$$f_a^{HOMO} = \sum_n (C_{HOMO}^a)^2 \quad (2.71)$$

sendo C_{HOMO}^a e n os coeficientes das “ n ” orbitais atômicas da camada de valência do

átomo “a” no HOMO. Analogamente para um receptor de elétrons, a densidade eletrônica do LUMO é importante. Para os orbital LUMO o descritor utilizado é definido por:

$$f_a^{LUMO} = \sum_n (C_{LUMO}^a)^2 \quad (2.72)$$

sendo C_{LUMO}^a e n os coeficientes das n orbitais atômicos da camada de valência do átomo “a” no orbital LUMO.

O mapa da distribuição espacial $|\psi_{mol}|^2$ de um dado O.M. permite traçar uma superfície, que delimita a região onde a probabilidade de se encontrar um elétron que ocupe esse orbital não é desprezível. O mapa LUMO mostra as regiões de uma molécula onde a população de elétrons é menor. Já o mapa do HOMO mostra as regiões onde a população de elétrons é maior. A Figura 2.11 ilustra os orbitais HOMO – LUMO para a molécula de BF_3 .

2.4.3 – Cargas de Mülliken

Um orbital molecular ϕ_i acomoda no máximo dois elétrons. Mas, ao contrário do que ocorre num átomo isolado, os elétrons que ocupam o orbital ϕ_i não têm a sua movimentação restrita a um átomo e ficam parcialmente localizados nas ligações.

Sendo assim, a carga elétrica total de um átomo (carga nuclear Z_A – cargas eletrônicas) em uma molécula, difere da carga elétrica total do átomo isolado.

Para o cálculo da carga, adotaremos o procedimento sugerido por Mülliken. Num elemento de volume dv , a carga eletrônica dq é a soma das cargas eletrônicas dq_i ocupantes de cada orbital molecular ϕ_i , dada por:

$$dq_i = q_i |\phi_i|^2 dv \quad (2.73)$$

Usando a aproximação LCAO-MO já discutida, e assumindo que os OM’s são normalizados, integrando em todo o espaço tem se que

$$q_i = q_i \sum_{\mu\nu} C_{\mu i}^* C_{\nu i} S_{\mu\nu} \quad (2.74)$$

O termo $q_i C_{\mu i}^* C_{\nu i} S_{\mu\nu}$ pode ser interpretado como a carga na região de superposição dos orbitais atômicos χ_μ e χ_ν centrados em átomos distintos, que chamaremos de chamaremos de “região $\mu\nu$ ”. A carga total nesta região, $q_{\mu\nu}$ é a soma da contribuição de carga de todos os orbitais, ou seja

$$q_{\mu\nu} = \sum_i q_i C_{\mu i}^* C_{\nu i} S_{\mu\nu} \quad (2.75)$$

Aqui $C_{\mu i}$ e $C_{\nu i}$ são os coeficientes das funções de base e $S_{\mu\nu}$ matriz de sobreposição.

Definindo o elemento da matriz densidade $P_{\mu\nu}$ por [27]:

$$P_{\mu\nu} = \sum_i q_i C_{\mu i}^* C_{\nu i} \quad (2.76)$$

A carga $q_{\mu\nu}$ é dada por [27]:

$$q_{\mu\nu} = P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (2.77)$$

Mülliken propôs a divisão da carga da região $\mu\nu$ em duas partes iguais, uma pertencente ao átomo A e outra ao átomo B .

Desta forma a carga total do orbital μ , no átomo A pode ser escrita como [27]:

$$N_\mu = P_{\mu A \mu B} + \sum_{B \neq A} \sum_{\nu B} \frac{1}{2} (P_{\mu A \nu B} S_{\mu A \nu B} + P_{\nu B \mu A} S_{\nu B \mu A}) \quad (2.78)$$

A carga no átomo A é dada por [27]:

$$Q_A = Z_A - \sum N_\mu \quad (2.79)$$

Fatores como a facilidade de cálculo e a possibilidade de obtenção da

da análise populacional de forma direta a um baixo custo computacional, levaram à ampla difusão do método populacional de *Mülliken* na interpretação da densidade eletrônica da molécula.

Informações importantes para a caracterização de uma molécula, como a região mais “pobre” ou mais “rica” em elétrons, podem ser obtidas com o auxílio desse método.

2.4.4 – Potencial Eletrostático

Também conhecido como potencial elétrico, é a capacidade que um corpo tem de atrair ou repelir outras cargas. A presença de uma distribuição de cargas altera as propriedades do espaço em sua proximidade. Essas modificações geram sobre uma carga elétrica que adentra a região, forças elétricas sobre ela. A quantificação deste efeito leva ao conceito de potencial eletrostático. O potencial eletrostático de uma molécula pode ser definido por [30]:

$$\varepsilon_p = \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ap}} - \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \int \frac{\phi_{\mu}^*(r)\phi_{\nu}(r)}{r_p} dr \quad (2.80)$$

O primeiro somatório em (2.80) refere-se ao potencial coulombiano do núcleo A , Z é o número atômico e R_{Ap} a distância entre o núcleo de A e a carga de prova P . O segundo par de somatórios corresponde ao potencial coulombiano da nuvem eletrônica ϕ . P é a matriz de densidade e as integrais refletem as interações coulombianas e r_p é a distância entre cada elétron e a carga.

No mapa que mostra a superfície de um potencial eletrostático o potencial negativo indica a região da molécula que está sujeita a ataques eletrofílicos. As superfícies de potencial eletrostático negativo também são utilizadas para esboçar a posição dos elétrons de maior energia. Portanto, o mapa fornece o tamanho efetivo da molécula.

O potencial eletrostático de uma molécula pode ser visualizado através de “pacotes” computacionais, como o HyperChem 7.0 [31]. A

Figura 2.12 mostra um mapa do potencial eletrônico do benzeno. Nesse mapa foi definido de maneira que a cor azul representa que o potencial está negativo e a cor vermelha indica que o potencial está positivo. Desta forma quanto mais próxima do vermelho, mais positivo é o potencial e quanto mais próximo do azul mais negativo é o potencial.

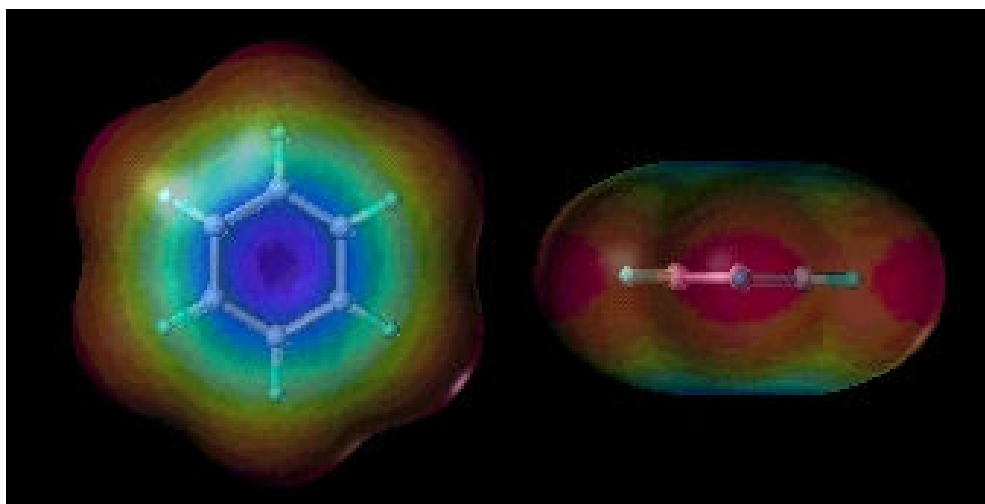


Figura 2.12: Mapa do potencial eletrostático do benzeno. O azul indica carga negativa e o vermelho carga positiva[26].

Os mapas do potencial eletrostático permitem caracterizar rapidamente várias regiões em uma molécula como rica ou pobre em elétrons.

Geralmente os pacotes de programas constroem e analisam o potencial eletrostático através de cálculos *single point*, otimizações e simulações de dinâmica molecular. Tais programas iniciam resolvendo a Equação de *Schrödinger* utilizando a aproximação de *Born-Oppenheimer*. Desta maneira, como foi visto em 2.3.1 a Equação 2.30 fica na forma da Equação 2.33. Após resolver a equação de *Schrödinger* e obter a energia eletrônica, gera-se a Superfície do Potencial Eletrônico (PSE), que será dada por [31]:

$$V_{PES} = E_{eletrônica} + E_{repulsiva\ NN} \quad (2.81)$$

A dimensionalidade do PES depende do número de graus de liberdade de uma molécula. Se uma molécula tem, por exemplo, um grau de liberdade dois, ou seja duas variáveis, o gráfico do seu PES tem dimensão 3. No caso da molécula possuir duas variáveis os pontos A e C são mínimos, ou seja, as forças sobre os átomos são

zero para as estruturas encontradas nos pontos *A* e *C*. Neste exemplo *C* é o mínimo global (Figura 2.13). Então o papel da otimização geométrica é procurar mínimos como *A* e *C* nesse exemplo [31]. O ponto *B* é o máximo ao longo da trajetória entre *A* e *C* e representa a transição do estado *A* para o estado *C*.

Quando é encontrada uma convergência na otimização geométrica, não pode, ainda, afirmar que foi encontrada a configuração ideal, ou seja, que se encontrou o ponto mínimo global. Pode acontecer desse ponto ser um mínimo local. Para se ter certeza que foi encontrado o mínimos global deve-se calcular a segunda derivada da energia potencial em relação à coordenada atômica. Com o cálculo da segunda derivada, pode também calcular a frequência vibracional. A configuração no ponto mínimo global tem seis frequências vibracionais onde o valor é zero, e se a molécula for linear o número de frequências vibracionais com valores iguais a zero cai para cinco [31].

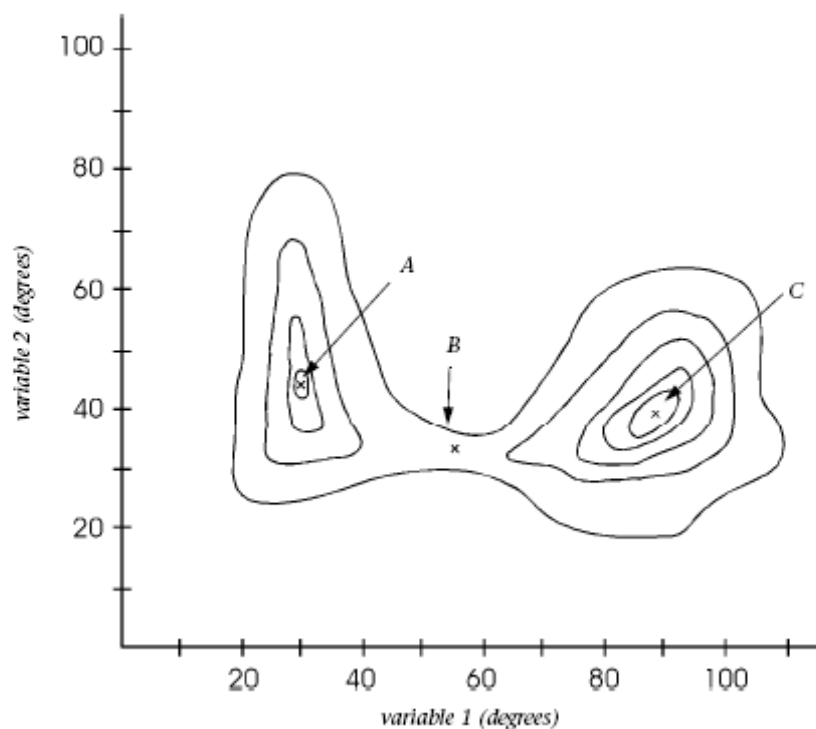


Figura 2.13 [31] : Potencial eletrostático para uma molécula com duas variáveis

O potencial energético mínimo que correlaciona a conformação molecular é determinado reação coordenada (Figura 2.13). Nesse exemplo tem-se uma reação que coordena a rotação sobre o núcleo carbono-carbono ligado ao n-butano e que tem vários pontos estacionários. Os pontos *A*, *C*, *E* e *G* são mínimos e os pontos *B*, *D*

e *F* são máximos. Destas configurações, as que apresentam estados mínimos, são as que representam compostos estáveis.

Os pacotes computacionais utilizam vários métodos para calcular a PSE, como o *single point*, otimização geométrica ou minimização, estudo do estado de transição e dinâmica molecular.

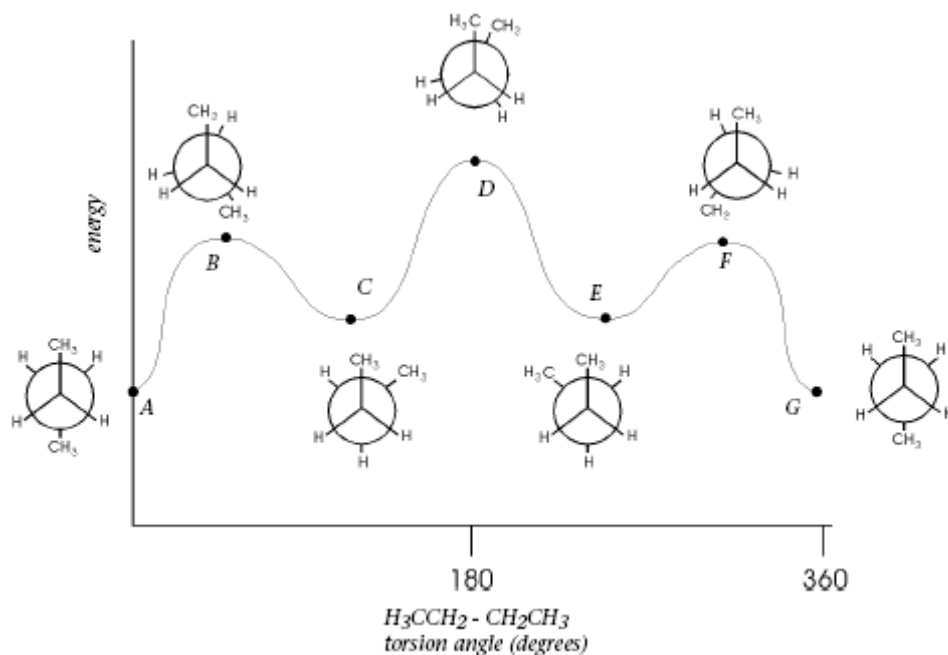


Figura 2.14 [31]: Exemplo de uma reação coordenada.

No *single point* calcula as propriedades, como potencial energético, potencial eletrostático e energia e coeficiente do orbital molecular em seu estado fundamental ou excitado, de uma molécula em seu estado estático.

No método da otimização geométrica, pode ser utilizado um conjunto de coordenadas cartesianas moleculares e tenta encontrar um novo sistema de coordenadas, com um mínimo potencial energético.

A energia de transição de estados só pode ser medida teoricamente [31]. O método teórico que apresenta os melhores resultados é o semi-empírico e que é utilizado pelo programa *HyperChem*.

A dinâmica molecular combina as equações de Newton com as equações do movimento, ou seja estuda o comportamento e a dinâmica molecular.

Os pacotes computacionais a exemplo do *HyperChem* trabalham com a Mecânica Molecular (MM) e com a Mecânica Quântica para calcular o

potencial eletrostático. A MM, parte da equação dada por [31]:

$$V_{EEL} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \quad (2.82)$$

Nesta equação i e j representam os átomos i e j respectivamente e q são as cargas e ϵ é a constante dielétrica. A intensidade do potencial eletrostático (V_{EEL}) é inversamente proporcional a distância entre os átomos (R_{ij}).

O tratamento quântico, dado pelos pacotes computacionais, levam em consideração que o elétron é muito mais leve que o núcleo e que por isso, na MM, são praticamente descartados os efeitos das interações eletrônicas [31]. Então o tratamento quântico trabalha com a Equação de *Schrödinger*, para encontrar a função de onda do estado fundamental. Através do Orbital Molecular (OM) são obtidas soluções aproximadas para a equação de *Schrödinger*, tanto para o estado fundamental como para estado com baixa energia. O tratamento quântico para o potencial eletrostático tem várias vantagens, como:

- Utilização de poucos dados dependentes da localização e geometria;
- Os parâmetros (funções de base que utilizam os métodos *ab initio* e DFT, são oriundos de dados experimentais e parâmetros empíricos ou de cálculos *ab initio*), ao contrário da MM, são independente do ambiente químico;
- Pode descrever a quebra de ligações;
- O pacote computacional *HyperChem*, por exemplo, pode executar cálculos da mecânica quântica, utilizando o OM, em moléculas contendo mais de 100 átomos;
- E finalmente, é possível interpretar os resultados, incluindo os momentos de dipolo e cargas atômicas utilizando os conceitos simples e o vocabulário familiar da *Linear Combination of Atomic Orbitals* (LCAO) e a teoria do MO.

Os pacotes calculam o potencial eletrostático negligenciando todas as forças sobre os núcleos que em tese não interferem na interação, com isso permite uma rápida otimização de equilíbrio e também das transições de estado.

Os pacotes computacionais mais utilizados na modelagem das propriedades moleculares de interesse farmacológicas e tecnológicas são: *Gaussian03*, *Gamess*, *Ampac*, *Mopac*, *Spartan*, *Dirac*, *Dalton* e *HyperChem* [32]. Tais pacotes contêm vários métodos de química quântica para a aproximação da equação de

Schrödinger. O HyperChem leva vantagem em relação aos equação de demais aqui citados por ser considerado de utilização bastante simples.

2.4.5 – Calor de Formação

O calor de formação é a variação da entalpia associada à formação de 1 mol de moléculas de um determinado composto, cujos elementos estão no seu estado padrão.

Termodinamicamente o calor de formação é chamado de entalpia de formação.

Na Mecânica Quântica o calor de formação pode ser relacionado à estabilidade do composto. Quanto mais negativo o calor de formação, mais estável será o composto em consideração.

Pacotes computacionais, a exemplo do *HyperChem*, calculam o calor de formação através de uma modelagem semi-empírica, a partir da equação [33]:

$$\Delta H_f = E_{el}^{mol} + E_{nuclear}^{mol} - \sum_A E_{el}^A + \sum_A \Delta H_f^A \quad (2.83)$$

sendo E_{el}^{mol} e $E_{nuclear}^{mol}$ a energia de repulsão eletrônica e nuclear, respectivamente, e E_{el}^A , ΔH_f^A a energia eletrônica e o calor de formação experimental para o átomo A isoladamente

2.4.6 – Volume Molecular

O volume molecular determina várias características das moléculas, que são de interesse para a medicina, tais como a absorção/adsorção ou processos de transferência de carga fármaco-receptor. Conseqüentemente, o volume molecular é muito utilizado em estudos QSAR .

O volume molecular também tem papel importante na realização e interpretação de vários testes clínicos. Um deles é o teste da velocidade de sedimentação das hemácias (VHS) [34]. Este teste, idealizado para auxiliar no diagnóstico da gravidez, tem sido empregado como indicador de doenças inflamatórias ou infecciosas [34]. Neste teste a velocidade com que as hemácias sedimentam no tubo depende do volume e da forma dos eritrócitos e das proteínas do plasma [34].

Um dos métodos utilizado para calcular o volume molecular é o método de cálculo por quadrantes e é baseado no métodos de Higo e Go [35], onde a molécula é colocada em uma caixa retangular, sendo os lados desta caixa escolhidos como múltiplos de 2Å. Cada lado é dividido de 2 em 2 Å, formando então cubos concêntricos (nível 1). Cada cubo é analisado e classificado em três categorias: interno, externo ou superficial à molécula. Se o cubo é interno ou externo ele é descartado. Se ele é superficial, então é novamente dividido em cubos de 1Å, o que é chamado de nível 2. Este processo pode ser repetido até o nível 8, com cubos de 0,015625Å. Desta forma, pode-se ter uma relação linear entre a área da esfera que está contida no cubo e o lado do cubo:

$$A_{\text{esfera contida}} = f A_{\text{lado do cubo}} \quad (2.84)$$

sendo f um fator de proporcionalidade que é determinado por:

$$f = \frac{A_{\text{esfera}}}{N_c A_{\text{lado do cubo}}} = \frac{8\pi r^2}{N_c l^2} \quad (2.85)$$

sendo r o raio da esfera, N_c o número de cubos que interceptam a superfície molecular e l o lado do cubo. Assim, pode-se calcular a superfície de *van der Waals*. Já o volume de *van der Waals* é determinado pelo somatório dos cubos contidos na molécula.

2.4.7 – Interações de *van der Waals* e pontes de átomos de Hidrogênio

Geralmente utiliza-se a função de *Leonard-Jones*, que é dada pela Equação 2.86, para simular as interações de *van der Waals* [31]. Nessa equação R_{ij} é a distância entre dois átomos. A_{ij} e B_{ij} são parâmetros de *van der Waals* para a interação de um par de átomos. R^6 descreve a interação de atração entre dois átomos e R^{12} a interação de repulsão causada pela exclusão de Pauli.

$$V_{VDR} = \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right] \quad (2.86)$$

$$V_{Hbonds} = \sum_{Hbonds} \left[\frac{C_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{R_{ij}^{10}} \right] \quad (2.87)$$

A ponte de hidrogênio, que é dada pela Equação 2.87 pode substituir a interação de *van der Waals* na união de dois átomos. O potencial vinculado à ponte de hidrogênio não interfere significativamente na interação da molécula, por isso é aplicada para ajustar as distâncias entre esses átomos.

O DENDRÍMERO DE POLI(AMIDO AMINA) (PAMAM)

3.1 – Topologia de dendrímeros

Recentemente uma nova classe estrutural de macromoléculas tem atraído a atenção da comunidade científica, os dendrímeros. Estes polímeros são caracterizados por estruturas quase esféricas, tamanhos nanométricos, grande número de subgrupos funcionais reativos e cavidades que conferem ao polímero elevada área superficial. Esta combinação única de propriedades torna os dendrímeros os sistemas perfeitos para aplicações em diferentes áreas da química e medicina.

Embora os dendrímeros tenham sido descobertos em 1978 [36], durante alguns anos foram olhados como sendo apenas curiosidades químicas. Somente a partir da década de 90 observa-se um crescimento significativo de pesquisas nesta área e um grande número de patentes relativas às aplicações de dendrímeros em biotecnologia.

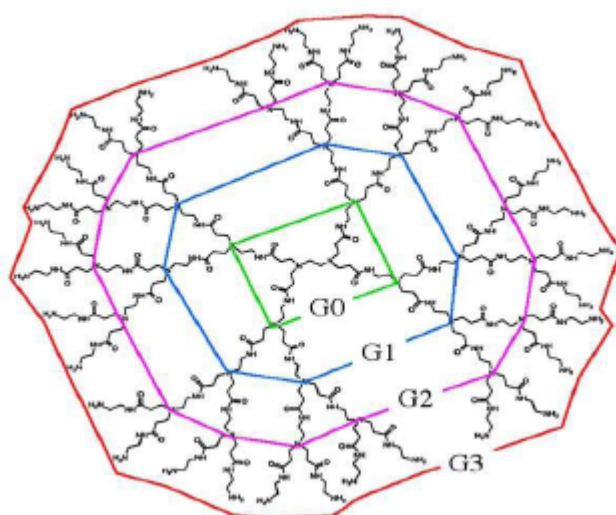


Figura 3.1 – Esquemática do crescimento em gerações num dendrímero PAMAM. Ao núcleo é adicionado um conjunto de monômeros, dando origem a geração 0, em seguida adicionam-se novas unidades monoméricas, originando as gerações 1, 2 e 3.

O termo dendrímero deriva do grego, dendron = árvore e mero = parte, que descreve bem o que são estas moléculas. Estas moléculas crescem a partir de um núcleo (designado Geração 0) e cada conjunto de unidades monoméricas adicionadas é designado por Geração (Figura 3.1). Esta adição torna cada geração mais ramificada que a anterior até se obter uma estrutura globular e densa que não pode crescer mais devido a efeitos estéricos entre os diferentes ramos.

Na química sintética os dendrímeros são considerados “intermediários” entre moléculas comuns ou convencionais e a tradicional química de polímeros. A “química dendrímica” (cascatas, arboróis e dendrímeros) está expandindo esses limites sintéticos.

Os dendrímeros são altamente ramificados. Essas macromoléculas tridimensionais possuem pontos de ramificação em cada unidade monomérica capaz de conduzir a estruturas com números de geração bem definidos e grupos funcionais terminais.

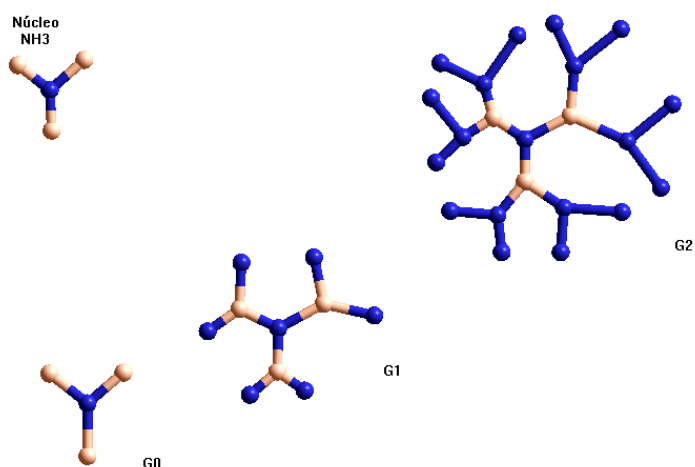


Figura 3.2: Representação esquemática do crescimento de um dendrímero PAMAM através da rota de síntese divergente.

Os dendrímeros são preparados através de uma rota de síntese tridimensional repetitiva. Como resultado desse procedimento controlado, os dendrímeros têm sido comparados a *polímeros esféricos monodispersos* [35]. Os polímeros com estrutura dendrímica diferem dos polímeros clássicos em quatro áreas distintas: (i) simetria; (ii) grau de ramificação; (iii) funcionalização terminal e (iv) monodispersão.

As sínteses dendriméricas envolvem um núcleo a partir do qual gerações ramificadas estendem-se concentricamente. Esta ramificação dá-se através de uma progressão geométrica bem definida (Figura 3.2).

A síntese 3D envolve o uso de núcleos poli-funcionais que acumulam unidades monoméricas repetitivas de modo radial e exponencial capaz de construir “braço-sobre-braço” até que uma topologia semelhante a uma árvore seja estabelecida, conforme Figura 3.3.

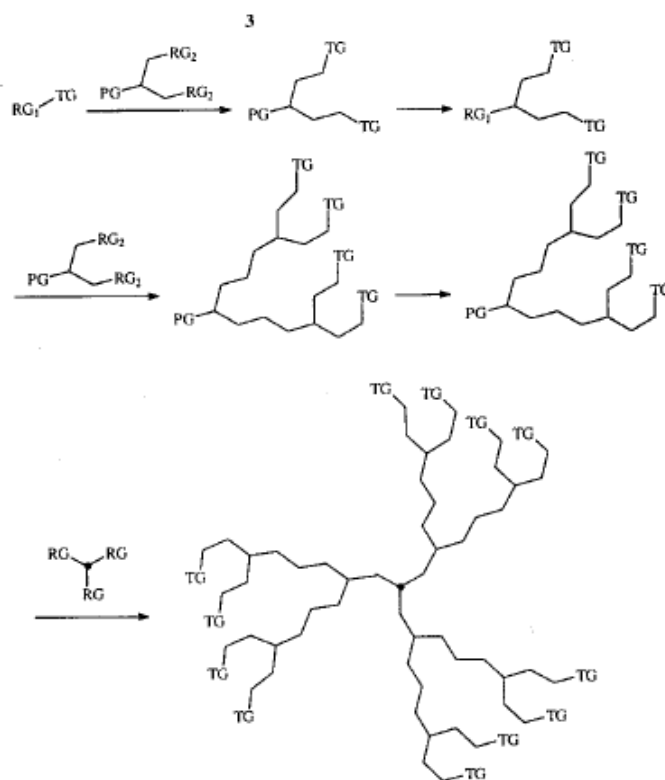


Figura 3.3: Representação esquemática de uma síntese dendrímica convergente.

Os grupos terminais na síntese dendrítica são usados no próximo estágio do “crescimento” molecular e, para cada nova geração que é formada o número de grupos terminais irá, pelo menos, dobrar. Através de um planejamento sintético cuidadoso, a natureza e o número de grupos terminais podem ser controlados precisamente. Esta característica é importante na arquitetura dendrímica, já que muitas aplicações potenciais podem e utilizam esta propriedade.

A arquitetura dendrímica é composta de três importantes elementos. Primeiramente, existe um núcleo central que, no caso mais simples, determina a extensão inicial, a orientação e a ramificação, pois a funcionalidade do núcleo é que

vai determinar o número de ramos de cada geração, como será mostrado no item 3.1.1.

Com o “crescimento” para fora do núcleo, unidades repetitivas são adicionadas sucessivamente. A formação de *camadas interiores* dá-se pela adição dessas unidades repetitivas. No primeiro estágio, a adição de uma unidade de repetição ao núcleo central, produz a primeira camada interior, ou geração, neste caso G1. O ciclo sucessivo de reações (adição de mais unidades de repetição) cria gerações maiores de dendrímeros. No final do ciclo, uma nova *camada externa* é formada, que contém os grupos funcionais terminais. O número de grupos terminais e a massa molar relativa (RMM) podem ser facilmente obtidos através das equações:

$$n = N_c \times N_b^G \quad (3.1)$$

$$RMM = M_c + N_c \left[M_b \left[N_b^G - \frac{1}{N_b} - 1 \right] + M_t \times N_b^G \right] \quad (3.2)$$

sendo, n = número de grupos terminais, N_b = multiplicidade das ramificações (pontos de ramificação da unidade de repetição), N_c = multiplicidade do núcleo central (pontos de ramificação da unidade central), G = geração e M_c , M_b , M_t = representam a Massa Molar Relativa do núcleo, da unidade de repetição e dos grupos terminais respectivamente.

3.1.1 – Síntese de dendrímeros

Os dendrímeros são sintetizados através de etapas bem controladas através de rotas divergentes ou convergentes.

O princípio do método divergente é o crescimento de um núcleo central, onde as ramificações são justapostas através de etapas sintéticas repetitivas [37,38]. Este método é caracterizado por reações que ocorrem por um aumento do número de sítios reativos na molécula como se o dendrímero estivesse sendo construído “de dentro para fora”. O procedimento geral é mostrado na Figura 3.2.

As camadas externas passam a constituir sucessivamente a estrutura interna do dendrímero. Uma característica do método divergente é que há um rápido aumento do número de grupos terminais reativos. Não obstante, quanto mais a

molécula cresce, maiores imperfeições e falhas ocorrem. Isto se deve ao fato de existir reações incompletas dos grupos terminais na periferia do dendrímero.

Tomalia sintetizou, acidentalmente, pela primeira vez os dendrímeros de poliamidoamina [38] quando crescia, através de um processo padrão, polímeros de cadeias lineares chamados poliamidoaminas. Ao adicionar metanol aos reagentes iniciais com o objetivo de facilitar a agitação da mistura observou que o metanol alterava a reação química de obtenção do polímero linear. Ao invés disso obteve uma poliamidamina (PAMAM) com estrutura dendrítica.

Normalmente os dois monômeros utilizados, NH_2 e NH , formam cadeias longas, ligando-se entre eles na razão de um para um, mas a molécula formada naquele dia, não era linear e consistia na ligação de dois grupos acrilato de metilo ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$) a um de etileno diamina ($\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$). Neste caso o metanol afetou a reação, aparentemente facilitando a remoção do hidrogênio dos átomos de nitrogênio no etileno diamina e permitiu ao acrilato de metilo se ligar aos átomos de nitrogênio.

Tomalia imaginou então um sistema molecular que crescia em grandes estruturas simétricas construídas em etapas. Ou seja, o dendrímero era construído por um núcleo iniciador, e que se juntava a uma segunda molécula linear, produzindo assim os ramos do dendrímero.

A partir desta primeira síntese acidental, Tomalia ajustou as propriedades de síntese, usando duas operações repetidamente, utilizando como núcleo iniciador uma molécula de amônia. A esta molécula de amônia foi adicionado metanol suficiente para facilitar a substituição do hidrogênio da amônia pelo acrilato de metilo, e assim criar um dendrímero de geração zero. Em seguida adicionou-se o segundo monômero, o etileno diamina ($\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$), que ataca livremente as três moléculas do monômero adicionado anteriormente, obtendo-se assim o dendrímero de primeira geração. Depois os dois átomos de hidrogênio do nitrogênio do etileno diamina são substituídos novamente pelo acrilato de metilo, obtendo-se um dendrímero de segunda geração. E assim sucessivamente, até se obter o dendrímero pretendido ou, de geração pretendida (Figura 3.4).

A síntese divergente de dendrímeros pode ser resumida através dos seguintes passos:

- a) A escolha de um núcleo iniciador que deve possuir vários centros reativos, como por exemplo, a amônia que possui três centros reativos.
- b) Escolha de uma seqüência de reações em que aos centros reativos do

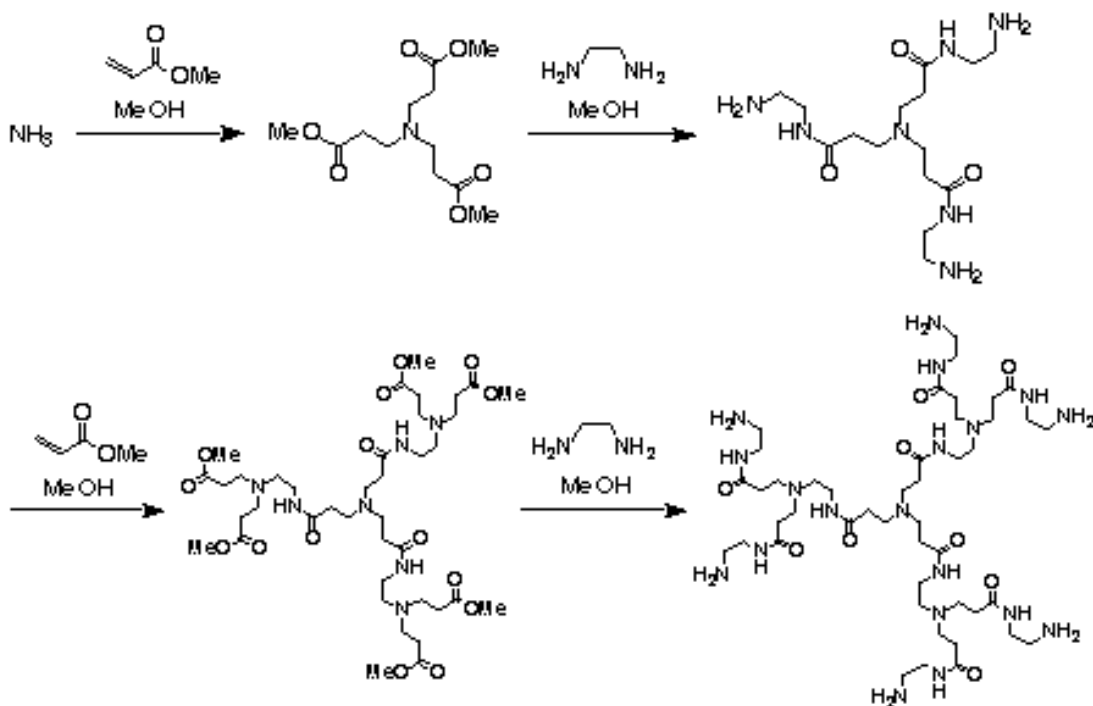


Figura 3.4: Rota de síntese divergente do dendrímero PAMAM de Tomalia

núcleo iniciador seja adicionado um monômero que possua mais do que um centro reativo.

c) Usando uma estratégia de proteção e desproteção de grupos reativos, para que o monômero adicionado só reaja uma vez e com o núcleo iniciador, se for à primeira adição de monômero, ou com o dendrímero formado pelas sucessivas adições de monômero. Podem ser utilizados vários monômeros, mas o mais usual é a utilização de apenas um ou dois monômeros diferentes.

Contudo, o processo divergente tem alguns problemas, porque os dendrímeros sintetizados por este método não têm todos os mesmos pesos moleculares, ou seja, existe uma polidispersividade, isto devido a reações incompletas e problemas de purificação que dão resultados a imperfeições na cadeia macromolecular. Na tentativa de resolver os problemas resultantes da síntese divergente de dendrímeros Fréchet idealizou a rota de síntese convergente.

A síntese através do método convergente começa pelo que se tornará a “periferia” do dendrímero. O princípio básico do método envolve a construção de pequenos fragmentos que são chamados *dendrons*. Esses *dendrons* são então, unidos para a constituição do núcleo central e, conseqüentemente, para a formação final do dendrímero como ilustrado na Figura 3.4.

O material de partida contém um grupo reativo (RG1) de um lado da subunidade estrutural e um grupo terminal (TG) na outra extremidade, que constituirá, na geração final, a camada externa do dendrímero. Esse fragmento pode, então, reagir com grupos reativos (RG2) da unidade de repetição, que também contém sítios protegidos (PG). Depois da conversão para um novo grupo reativo (RG2) a síntese pode ser continuada por reação com uma segunda unidade de repetição. A repetição do ciclo de desproteção/reação leva à construção de grandes *dendrons*. A reação dos *dendrons* desprotegidos com grupos reativos (RG) de um núcleo terminal constitui o dendrímero final

Fréchet [39] mostrou como a aproximação convergente pode ser utilizada no controle das funcionalidades de superfície e interna. Pela reação de uma parte do monômero e com uma estratégia de proteção/desproteção de grupos funcionais, uma unidade ramificada metade-reagida pode ser gerada. Uma outra parte pode ser unida à outra parte ou ao próximo monômero, em uma etapa posterior, dando uma unidade ramificada com funcionalidade diferente da etapa anterior (Figuras 3.5 e 3.6).

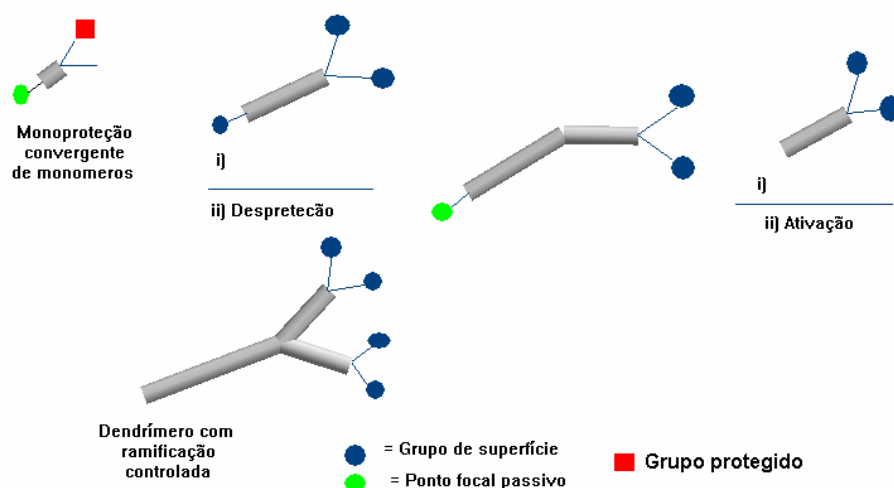


Figura 3.5: A incorporação seletiva das unidades na estrutura dendrítica.

Esta técnica foi utilizada com sucesso na síntese de funcionalização da superfície e do interior de dendrímeros.

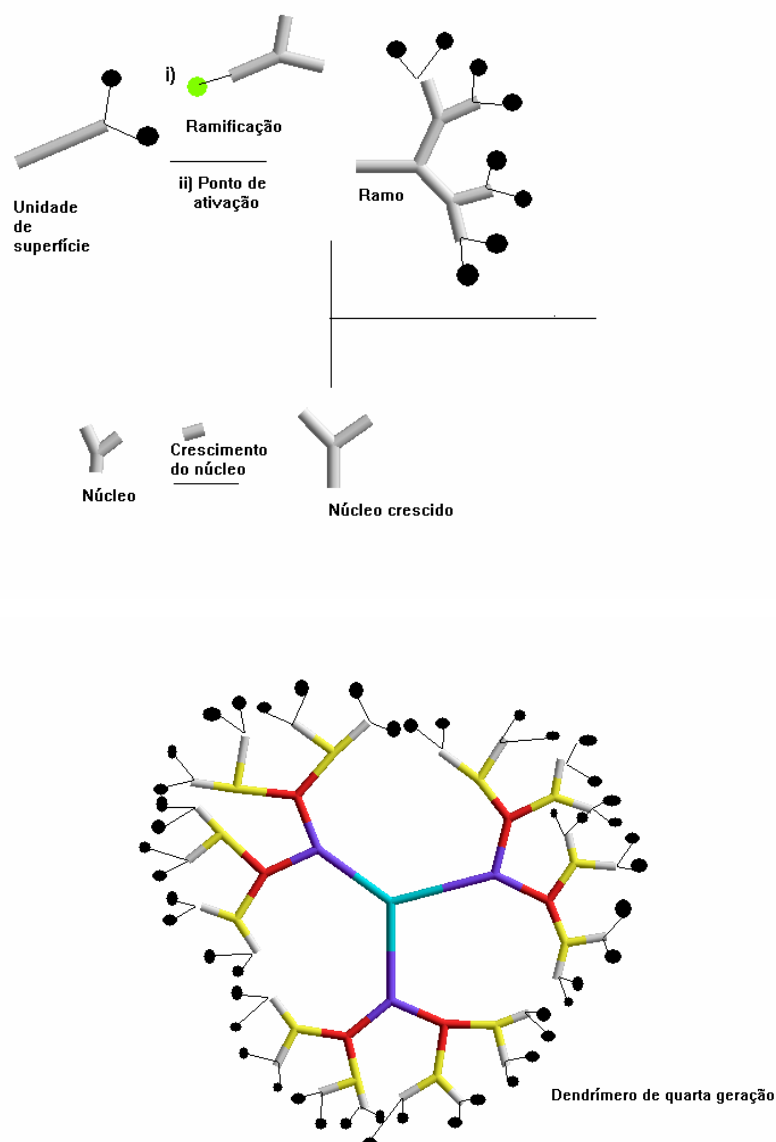


Figura 3.6: Núcleos e ramificações de monômeros. Após ser adicionados conjuntos de unidades monoméricas ao núcleo é gerado o dendrímero de geração 1 (cor azul), geração 2 (cor marinho), geração 3 (cor vermelha) e finalmente de geração 4 (periferia do dendrímero).

Na Figura 3.7 é ilustrada a estrutura de cada ramo do dendrímero de poli(amido amina) e a correlação matemática, mostrando o aumento progressivo na ramificação que ocorre em cada geração. Na Figura 3.8 é mostrada a diferença entre dendrímeros sintetizado usando NH_3 e Etileno Diamina (EDA) como núcleos iniciadores. O que usa NH_3 como iniciador, resulta em três ramos na geração 0, já o que usa o EDA como iniciador gera quatro ramos na mesma geração.

A combinação das Figuras 3.8a e 3.8b podem ser úteis para

a concepção da estrutura molecular do PAMAM.

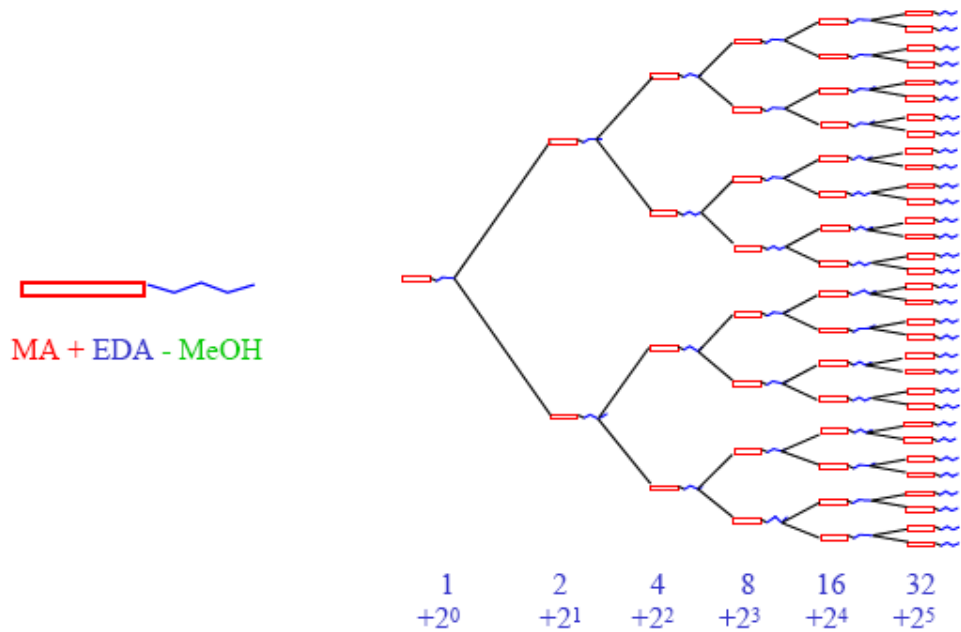


Figura 3.7: Estrutura e correlação matemática para o dendrímero poly(amidoamine). O número de ramos aumenta em uma progressão geométrica de razão 2.

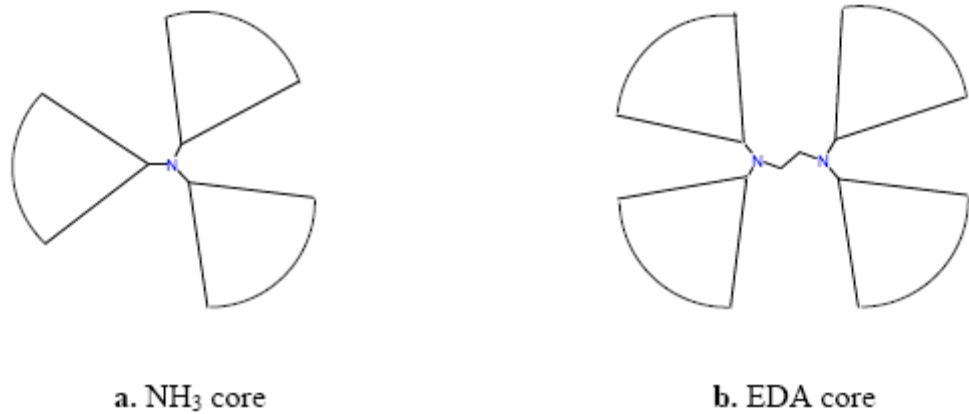


Figura 3.8: Esquema de um dendrímero com três (3.8a) e quatro (3.8b) ramos a partir do núcleo. Como o NH₃ tem três centros reativos, a primeira geração, utilizando-o como núcleo, terá três ramificações enquanto o dendrímero que utiliza o EDA, que tem quatro centros reativos, tem 4 ramificações na mesma geração.

A Tabela 3.1 mostra a evolução no diâmetro molecular e grupos de superfície em função do número de gerações do dendrímero PAMAM.

Tabela 3.1: Propriedades do PAMAM por gerações. Para cada geração foi obtido o peso molecular, diâmetro, e o número de grupos de superfície.

Geração	Peso Molecular	Diâmetro medido (Å)	Grupos de superfície
0	0,517	15	4
1	1,430	22	8
2	3,256	29	16
3	6,909	36	32
4	14,215	45	64
5	28,826	54	128
6	58,048	67	256
7	116,493	81	512
8	233,383	97	1024
9	467,162	114	2048
10	934,720	135	4096

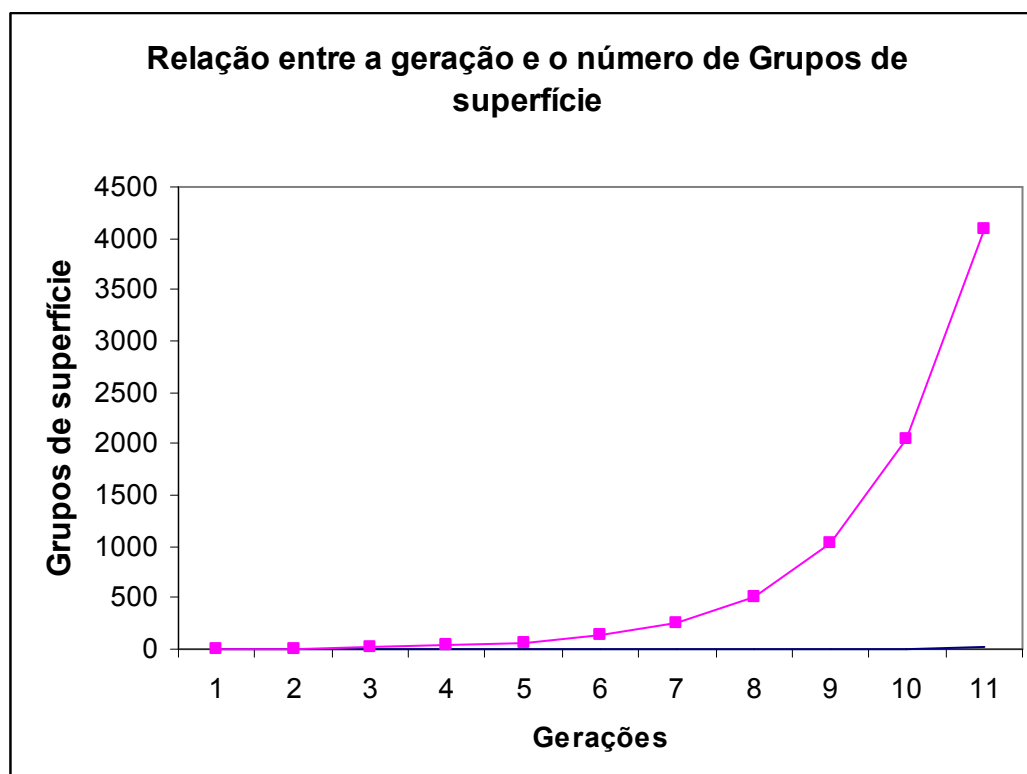


Figura 3.9: Relação entre a geração e o número de grupos funcionais do dendrímero PAMAM, mostrando que o número de grupos de superfície têm uma relação exponencial com o número de geração.

Com os dados da Tabela 3.1 é possível verificar que a relação entre a geração do PAMAM e o seu número de grupos funcionais é exponencial, como mostra a Figura 3.9 e como foi previsto na correlação matemática mostrada na Figura 3.7.

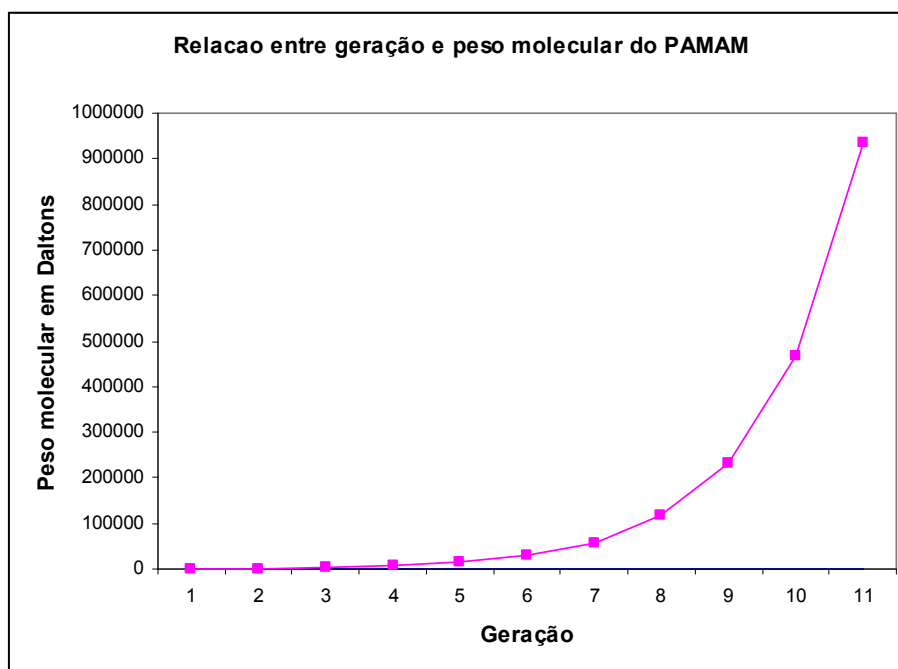


Figura 3.10: Relação entre a geração e o peso molecular do PAMAM. Também tem uma relação exponencial.

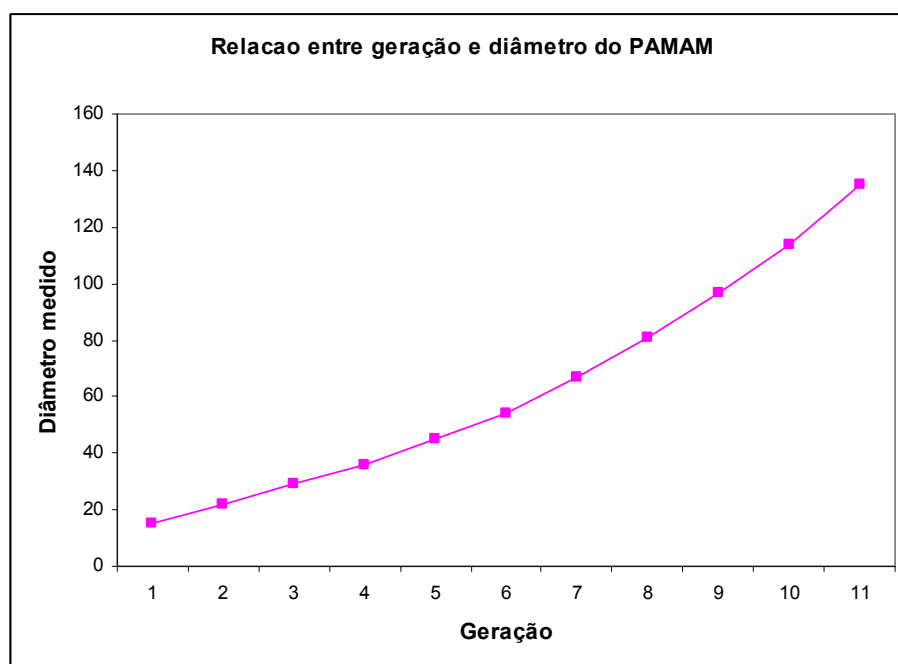


Figura 3.11: Relação entre a geração e o diâmetro (em Å) do PAMAM, mostrando ser praticamente uma parábola

Também com dados obtidos da Tabela 3.1 verifica-se que a relação entre a geração do PAMAM e o seu peso molecular, mostrada na Figura 3.10, também é uma relação exponencial.

Já em relação ao diâmetro molecular isso não acontece. O gráfico

que reflete relação existente entre a geração do PAMAM e o seu respectivo diâmetro, é praticamente uma parábola (Figura 3.11).

MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – Síntese e caracterização do dendrímero PAMAM

Neste trabalho, o dendrímero poli(amido amina) (PAMAM) foi sintetizado pelo grupo de polímeros biomédicos e bioativos da Unifei, via rota divergente utilizando como precursor um monômero tipo AB₂ resultante da condensação de Michael entre o acrilato de metila e o ácido 4-amino-benzóico de acordo com os trabalhos recentes deste grupo [40]. A reação de polimerização foi efetuada a 160 °C por 30h em atmosfera de argônio. Neste trabalho foram sintetizados os dendrímeros PAMAM de geração 0 e 1. Os dendrímeros obtidos foram purificados por diálise. Para controle do índice de polidispersão e peso molecular, o dendrímero PAMAM foi purificado por cromatografia de permeação em gel (GPC). A Figura 4.1 ilustra a reação de obtenção do PAMAM utilizado neste trabalho.

A espectroscopia UV/Vis foi utilizada para investigação das propriedades eletro-óticas do polímero obtido. Na região espectral do ultravioleta-visível (1500 a 7000 Å), a radiação promove a transição de elétrons do estado fundamental para estados eletrônicos excitados. Ocorre absorção de radiação quando a energia da mesma for igual à diferença de energia entre dois estados eletrônicos. A espectroscopia de absorção no UV-Visível compara a intensidade de um feixe de luz transmitido através de uma amostra, com a intensidade incidente e os dados experimentais são expressos em termos da intensidade absorvida em função do comprimento de onda da radiação.

Em muitas moléculas orgânicas e sintéticas que apresentam ligações duplas envolvendo átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio, o arranjo eletrônico é tal que as diferenças de energia entre o estado fundamental e os primeiros estados excitados corresponde à região do UV-Visível, assim, elas podem ser estudadas pela espectroscopia de absorção óptica. Portanto as transições eletrônicas podem ser estudadas por espectroscopia UV/Vis. Neste trabalho foi utilizado um espectrofotômetro UV/Vis Cary 50. Para tal estudo soluções com concentrações de

10 mg/mL de PAMAM em etanol foram utilizadas para estudo. A célula de medida foi uma cubeta de quartzo de volume igual a 1 mL.

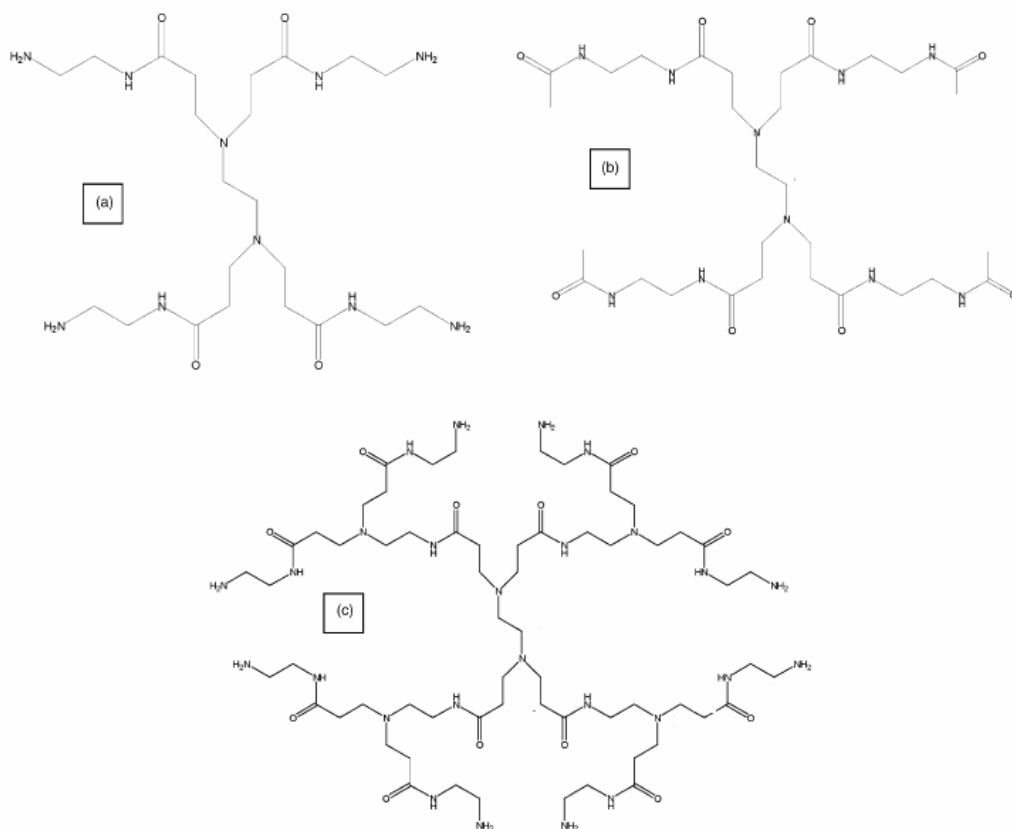


Figura 4.1: Sintetização, via rota divergente, do PAMAM partindo do núcleo de EDA (a), formando o PAMAM G0 (b) e finalmente o PAMAM G1 (c).

O dendrímero PAMAM também foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho para identificação dos grupos funcionais presentes na macromolécula e confirmação da estrutura dendrítica do polímero.

A espectroscopia FTIR pode ser usada para identificação e caracterização de compostos orgânicos, inorgânicos e poliméricos, como é o caso desse trabalho. Basicamente o que se mede nesta análise, é a fração da energia transmitida ou absorvida em relação à incidente em determinado comprimento de onda ou número de onda [41]. Diversos estudos foram publicados, devido à habilidade da técnica para detectar mudanças estruturais decorrentes de diferentes tratamentos, entre eles incluem-se os referentes às poliamidas [42,43].

A aplicação de técnicas de preparação de amostras (transmissão e reflexão) para análise por espectroscopia no infravermelho com transformada de *Fourier*, é uma boa prática para avaliação mais completa dos materiais [42], ou seja, análise do interior e superfície.

A microscopia FTIR é essencialmente uma técnica para a análise de micro amostras, como é o caso desse trabalho, ou de áreas específicas de uma amostra [44]. O microscópio FTIR promove o exame visual e documentação da área que foi exposta à radiação IR. Este poder de combinação da imagem visual com o poder analítico da espectroscopia FTIR confere o sucesso à esta técnica. Ambos os modos, transmissão e reflexão, são permitidos.

A espectroscopia no infravermelho se baseia no fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibração específicas, as quais correspondem a níveis de energia da molécula (chamados nesse caso de *níveis vibracionais*) [45]. Tais frequências dependem da forma da superfície de energia potencial da molécula, da geometria molecular, das massas dos átomos e do acoplamento vibrônico. Se a molécula receber luz com 'exatamente' a mesma energia de uma dessas vibrações, então a luz será absorvida desde que sejam atendidas a determinadas condições. Para que uma vibração apareça no espectro IR, a molécula precisa sofrer uma variação no seu momento dipolar durante essa vibração. Em particular, na *aproximação de Born-Oppenheimer* e aproximações harmônicas, isto é, quando o hamiltoniano molecular correspondente ao estado padrão eletrônico pode ser aproximado por um oscilador harmônico quântico nas vizinhanças da geometria molecular de equilíbrio, as frequências vibracionais de ressonância são determinadas pelos modos normais correspondentes à superfície de energia potencial do estado eletrônico padrão. Não obstante, as frequências de ressonância podem ser em uma primeira aproximação relacionadas ao comprimento da ligação e às massas dos átomos em cada ponta dela.

As vibrações moleculares são aproximadas pelo modelo do Oscilador Harmônico Simples (OHS) e a frequência fundamental da ligação pode ser dada pela *Lei de Hooke* de acordo com a Equação (4.1):

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}, \quad (4.1)$$

sendo ν a frequência de vibração fundamental, c a velocidade da luz, k a constante de força da ligação química e μ a massa reduzida do sistema.

A fim de se fazer medidas em uma amostra, um raio monocromático de luz infravermelha é passada pela amostra, e a quantidade de energia absorvida é registrada. Repetindo-se esta operação ao longo de uma faixa de comprimentos de onda de interesse (normalmente 4000-400 cm^{-1}) um gráfico pode ser construído. Quando olhando para o gráfico de uma substância, um usuário experiente pode identificar informações dessa substância nele.

Esta técnica trabalha quase que exclusivamente em ligações covalentes, e é de largo uso na Química [45], especialmente na Química orgânica. Espectros bem resolvidos podem ser produzidos com amostras de uma única substância com elevada pureza. Contudo a técnica costuma ser usada para a identificação de misturas bem complexas.

As amostras líquidas podem ser prensadas entre duas placas de um sal de alta pureza (como o cloreto de sódio). Essas placas têm de ser transparente à luz infravermelha e, dessa forma, não introduzem nenhuma linha no espectro da amostra. Essas placas obviamente são bem solúveis em água, então a amostra, os reagentes de lavagem e o meio precisam ser anídros (isto é, sem água).

As amostras sólidas normalmente são preparadas misturando-se uma certa quantidade da amostra com um sal altamente purificado (geralmente brometo de potássio). Essa mistura é triturada e prensada a fim de se formar uma pastilha pela qual a luz pode passar. Essa pastilha precisa ser prensada a altas pressões a fim de garantir de que ela seja translúcida, mas isso não pode ser alcançado sem um equipamento apropriado (como uma prensa hidráulica). Da mesma forma que o cloreto de sódio, o brometo de potássio não absorve radiação infravermelha, então as únicas linhas espectrais a aparecer virão do analito.

O sistema ótico utilizado para quantificar os espectros vibracionais de moléculas é denominado espectrofotômetro FTIR. Ele é baseado do interferômetro de *Michelson* e funciona da seguinte forma: um feixe de luz infravermelha é produzido e dividido em dois raios separados. Um passa pela amostra, e o outro por uma referência que é normalmente a substância na qual a amostra está dissolvida ou misturada, como mostrado na Figura 4.2. Ambos os feixes são refletidos de volta ao detector, porém primeiro eles passam por divisor que rapidamente alterna qual dos

dois raios entra no detector. Os dois sinais são comparados e então os dados são coletados.

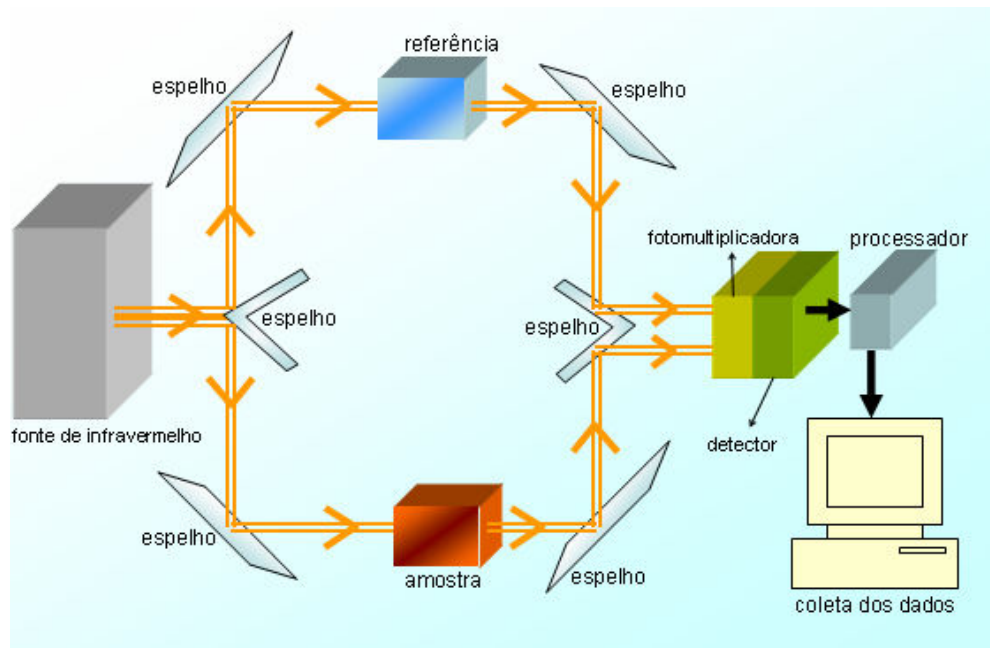


Figura 4.2 [46]: Aparato típico de um espectrofotômetro FTIR.

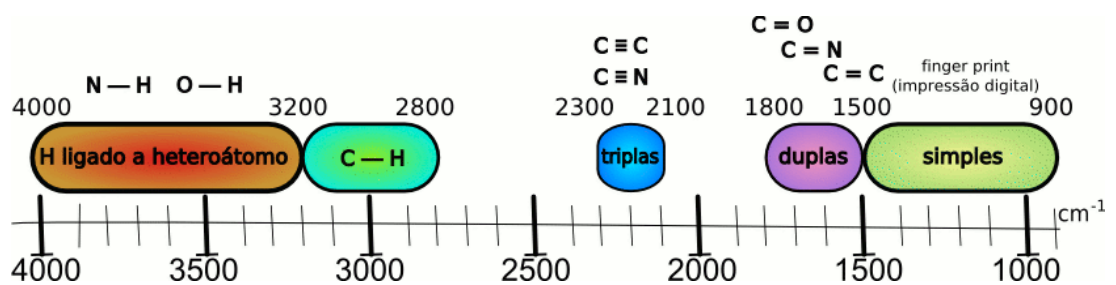


Figura 4.3 [46]: Sumário das absorções em moléculas orgânicas, em números de onda (cm⁻¹)

A Figura 4.3 mostra um sumário das absorções em moléculas orgânicas e a Tabela 4.1 detalha as absorções das ligações moleculares orgânicas.

Tabela 4.1 [45]: Absorções das ligações em moléculas orgânicas.

Ligação	Tipo de ligação	Tipo específico de ligação	Faixa de absorção e intensidade	
C-H	Alquil	Metil	1380 cm ⁻¹ (fraca), 1460 cm ⁻¹ (forte) and 2870, 2960 cm ⁻¹ (ambas médias a fortes)	
		Metileno	1470 cm ⁻¹ (forte) and 2850, 2925 cm ⁻¹ (ambas médias a forte)	
		Metino	2890 cm ⁻¹ (fraca)	
	Vinil	C=CH ₂	900 cm ⁻¹ (forte) and 2975, 3080 cm ⁻¹ (média)	
		C=CH	3020 cm ⁻¹ (média)	
		alcenos monossubstituídos	900, 990 cm ⁻¹ (ambas fortes)	
		alcenos cis-dissubstituídos	670-700 cm ⁻¹ (forte)	
		alcenos cis-dissubstituídos	965 cm ⁻¹ (forte)	
		alcenos trissubstituídos	800-840 cm ⁻¹ (média a forte)	
		aromática	benzeno	3070 cm ⁻¹ (fraca)
			benzeno monossubstituído	700-750 cm ⁻¹ (forte) and 700±10 cm ⁻¹ (forte)
			benzeno orto-dissubstituído	750 cm ⁻¹ (forte)
			benzeno meta-dissubstituído	750-800 cm ⁻¹ (forte) and 860-900 cm ⁻¹ (forte)
		benzeno para-dissubstituído	800-860 cm ⁻¹ (forte)	
	alcinos		3300 cm ⁻¹ (média)	
	aldeídos		2720, 2820 cm ⁻¹ (média)	
C-C	C-C acíclico	alcenos monossubstituídos	1645 cm ⁻¹ (média)	
		alcenos 1,1-dissubstituídos	1655 cm ⁻¹ (média)	
		alcenos cis-1,2-dissubstituídos	1660 cm ⁻¹ (média)	
		alcenos trans-1,2-dissubstituídos	1675 cm ⁻¹ (média)	

		alcenos tri e tetrasubstituídos	1670 cm ⁻¹ (fraca)	
	C-C conjugado	Dienos	1600, 1650 cm ⁻¹ (forte)	
		com anéis benzênicos	1625 cm ⁻¹ (forte)	
		com C=O	1600 cm ⁻¹ (forte)	
	C=C aromático		1450, 1500, 1580, 1600 cm ⁻¹ (fraca a forte) - sempre TODAS as 4!	
	C-C triplo	alcinos terminais	2100-2140 cm ⁻¹ (fraca)	
		alcinos dissustituídos	2190-2260 cm ⁻¹ (muito fraca, às vezes não visível)	
C=O	aldeído/ cetona	alifática saturada/cíclica de 6 membros	1720 cm ⁻¹	
		α,β-insaturada	1685 cm ⁻¹ (também para cetonas terminais)	
			cíclica de 5 membros	1750 cm ⁻¹
			cíclica de 4 membros	1775 cm ⁻¹
			Aldeídos	1725 cm ⁻¹ (influência da conjugação como com cetonas)
		ácidos carboxílicos e seus derivados	ácidos carboxílicos saturados	1710 cm ⁻¹
			ácidos carboxílicos insaturados e ácidos carboxílicos aromáticos	1680-1690 cm ⁻¹
			ésteres e lactonas	1735 cm ⁻¹ (influência da conjugação e do tamanho do anel como em cetonas)
			anidridos	1760 and 1820 cm ⁻¹
			halogenetos	1800 cm ⁻¹
		amidas	1650 cm ⁻¹ (associated amides)	
		carboxilatos (sais)	1550-1610 cm ⁻¹ (também para zwitterions de aminoácidos)	
O-H	álcoois , fenóis		3610-3670 cm ⁻¹ (concentrando as amostras alarga-se a banda e a move para 3200-3400 cm ⁻¹)	

	Ácidos carboxílicos		3500-3560 cm ⁻¹ (concentrando as amostras alarga-se a banda e a move para 3000 cm ⁻¹)
N-H	aminas primárias		duplete entre 3400-3500 cm ⁻¹ e 1560-1640 cm ⁻¹ (forte)
	Aminas secundárias		acima de 3000 cm ⁻¹ (fraca a média)
	íons amônio		banda larga com múltiplos picos entre 2400-3200 cm ⁻¹
C-O	Álcoois	Primários	1050±10 cm ⁻¹
		secundários	cerca 1100 cm ⁻¹
		Terciários	1150-1200 cm ⁻¹
	Fenóis		1200 cm ⁻¹
	éteres	Alifático	1120 cm ⁻¹
		Aromáticos	1220-1260 cm ⁻¹
	Ácidos carboxílicos		1250-1300 cm ⁻¹
	Ésteres		1100-1300 cm ⁻¹ (duas bandas - distinção das cetonas, que não possuem C-O!)
C-N	aminas alifáticas		1020-1220 cm ⁻¹ (freqüentemente sobreposta)
	C=N		1615-1700 cm ⁻¹ (efeitos de conjugação similares a C=O)
	nitrila (ligação C≡N)		2210-2260 cm ⁻¹ (não conjugada 2250 cm ⁻¹ , conjugada 2230 cm ⁻¹)
	isonitilas (ligação R-N-C)		2165-2110 cm ⁻¹ (2140 - 1990 cm ⁻¹ for R-N=C=S)
C-X (X=F, Cl, Br, I)	fluoroalcanos	Ordinária	1000-1100 cm ⁻¹
		Trifluormetil	duas fortes, bandas largas entre 1100-1200 cm ⁻¹
	cloroalcanos		540-760 cm ⁻¹ (média to fraca)

	bromoalcanos		abaixo de 600 cm ⁻¹
	iodoalcanos		abaixo de 600 cm ⁻¹
N-O	nitro compostos	Alifática	1550 cm ⁻¹ (banda mais forte) and 1380 cm ⁻¹ (banda mais fraca) - SEMPRE AMBAS!
		Aromáticos	1520, 1350 cm ⁻¹ (conjugação normalmente reduz o número de onda)

As absorções nessa faixa não se aplicam apenas a ligações em moléculas orgânicas. A espectroscopia IR também é útil quando se trata na análise de compostos inorgânicos (como complexos metálicos).

4.2 – O método MNDO/d no cálculo das propriedades moleculares de um sistema

Existem vários métodos dentro da Mecânica Quântica, que podem ser utilizados para caracterizar e modelar uma molécula. Entre eles estão os Semi-empíricos, *ab Initio* e DFT. Os métodos semi-empíricos têm várias vantagens relativamente aos métodos *ab Initio* e o DFT. Entre essas vantagens destaca-se a velocidade em realizar os cálculos, que para pequenas moléculas não chega a ser um diferencial, mas para moléculas mais complexas, como biomoléculas, que é o tipo de molécula que este trabalho analisa, é muito relevante e chega até mesmo a ser essencial. Outra vantagem importante é que para sistemas moleculares onde existem uma boa parametrização, os métodos semi-empíricos têm uma exatidão comparável ou até mesmo até melhor do que os métodos DFR e *ab-Initio* [31].

A maior ou menor exatidão dos métodos semi-empíricos vai depender se existe um bom banco de dados com as parametrizações dos compostos estudados ou analisados. No caso deste trabalho há um bom banco de dados referentes aos compostos analisados, por isso a opção pelos métodos semi-empíricos neste trabalho.

Neste trabalho optou-se pelo método semi-empírico MNDO/d, que foi desenvolvido por *W. Thiel* e *A. A. Voityuk* em 1992. A grande vantagem deste método em relação aos demais métodos semiempíricos é que no MNDO/d o orbital *d* foi adicionado ao conjunto convencional da base *s-p*. Daí vem o *d* no MNDO/d.

Com a inclusão do orbital *d* o método MNDO/d mostrou-se mais preciso do que os outros métodos semiempíricos mais utilizados.

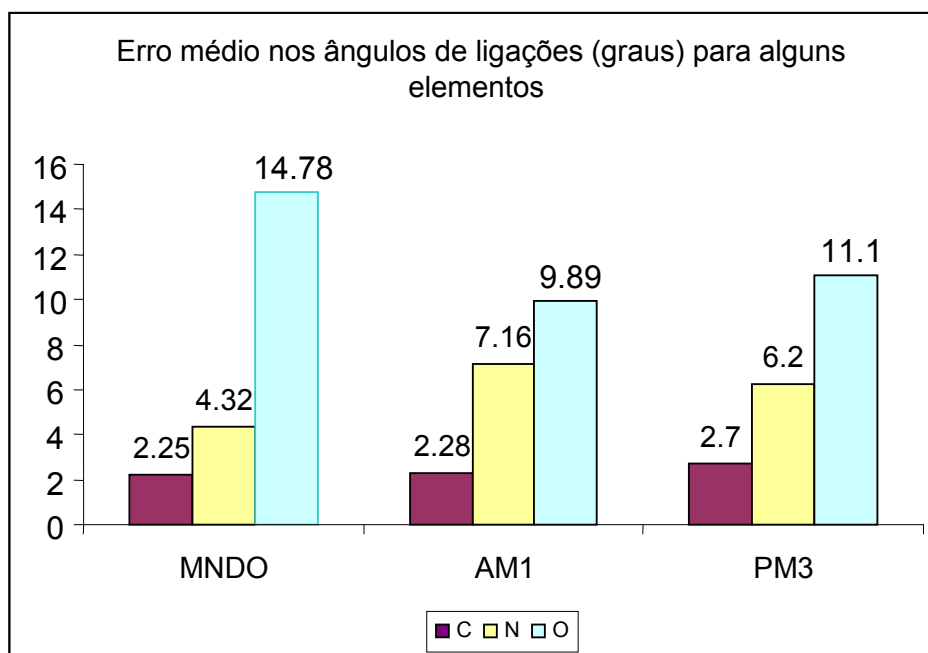


Figura 4.4: Erro médio nos ângulos de ligações, onde o MNDO/d é o método que apresenta o menor erro médio nos ângulos de ligação para o Carbono e o Nitrogênio.

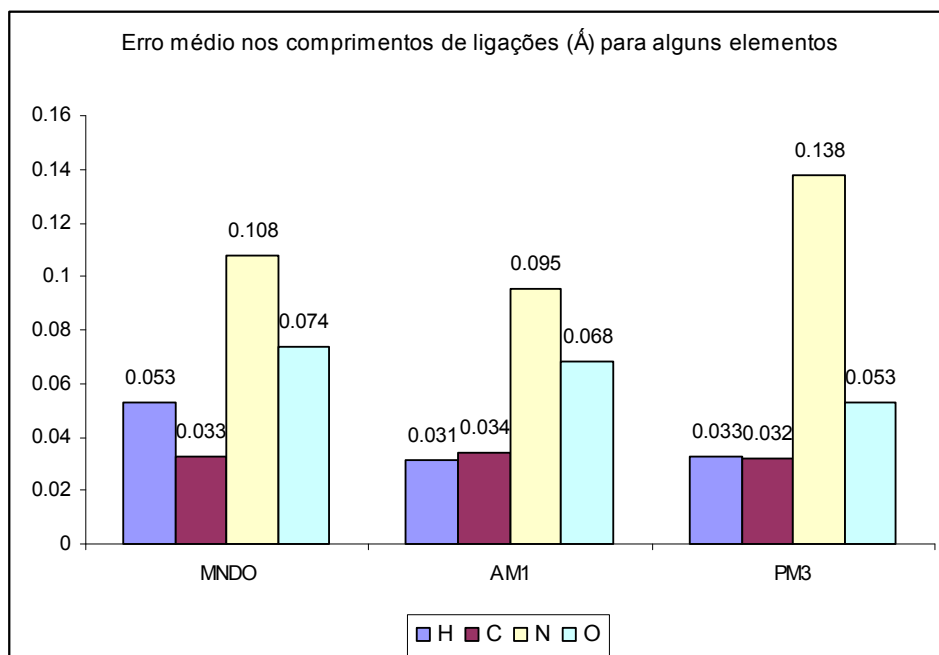


Figura 4.5: Erro médio nos comprimentos de ligações (Å) para o Hidrogênio, Carbono, Nitrogênio e Oxigênio. Aqui o método MNDO/d praticamente tem o mesmo desempenho dos demais métodos, para os elementos Hidrogênio e Carbono.

O método MNDO/d também tem uma grande vantagem, principalmente em relação ao método PM3, que é a realização de cálculos hamiltoniano também para as interações nucleares [47].

A seguir faz-se uma comparação de diferentes métodos semi-empíricos.

O calor de formação é muito importante para estimar a afinidade por prótons e principalmente para definir a energia necessária para as reações, e o método MNDO/d é o que apresenta o menor erro médio, entre os principais métodos semi-empíricos, para o cálculo do calor de formação [47].

O MNDO/d também tem um ótimo desempenho no que diz respeito à transferência de prótons e pontes de hidrogênio [47]. Outra propriedade em que o método MNDO/d mostrou ser mais eficiente é o cálculo do momento de dipolo elétrico para moléculas isoladas. O método MNDO/d tem o menor erro para este tipo de cálculo.

Embora em outras propriedades, como as mostradas nas Figuras 4.4, 4.5 e 4.6, o método MNDO/d não tenha o melhor desempenho em relação à margem de erro, a diferença entre o erro do MNDO/d e os demais métodos semi-empíricos não chega a ser significativo, principalmente levando-se em consideração que o método MNDO/d é muito mais rápido do que os outros métodos analisados.

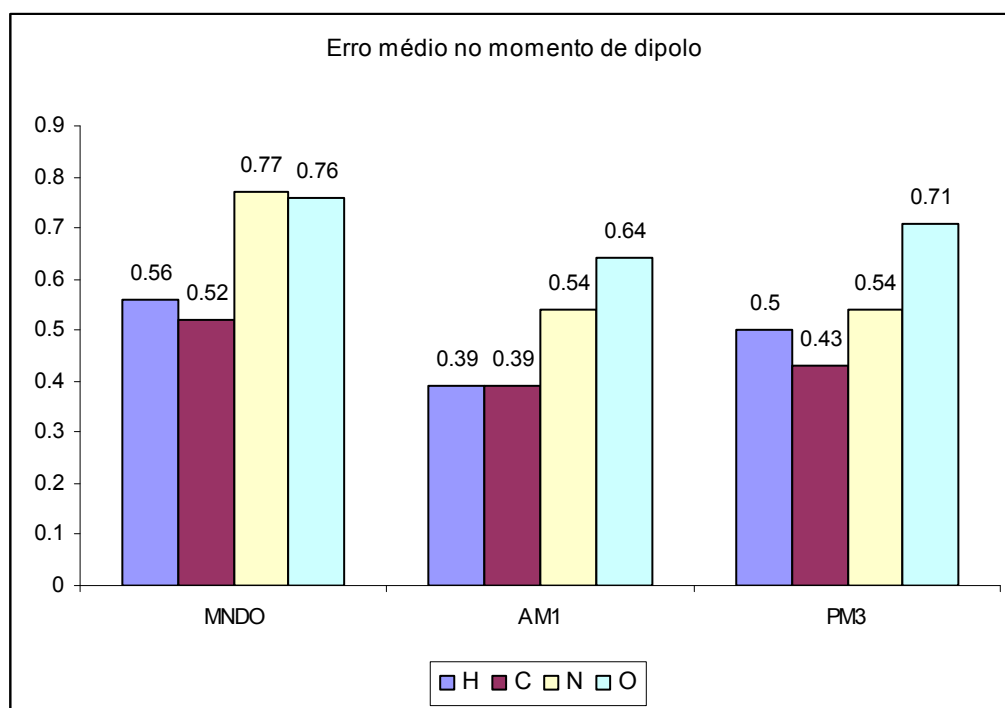


Figura 4.6: Erros médios no momento de dipolo (Debye) para os elementos Hidrogênio, Carbono, Nitrogênio e Oxigênio. Apesar de não ter o melhor desempenho em relação aos demais métodos, a diferença não é significativa.

Considerando todas as vantagens descritas aqui, neste trabalho foram investigadas as propriedades do PAMAM G0, G1 e parcialmente do G2, utilizando o método MNDO/d visto que o mesmo obtém bons resultados no cálculo do calor de formação, uma propriedade fundamental no nosso trabalho. É através do calor de formação que determinamos a geometria da molécula e as reações químicas que ela participa [48].

Em uma comparação com os outros métodos, principalmente em relação aos elementos H, C, O e N, que são os de interesse do nosso trabalho, as vantagens que outros métodos apresentam numa aproximação maior com os resultados experimentais, como mostram as Figuras 4.3, 4.4 e 4.5, não são suficientes para eliminar a vantagem que o método MNDO/d tem em relação rapidez na realização dos cálculos.

4.2.1 – HYPERCHEM

O HyperChem é um software de computação química com diversificadas ferramentas e utilização simples. Através dele é possível calcular a geometria molecular, energias e forças de interações e também calcula e exhibe a densidade de carga, de spin, carga atômica, momento de dipolos e potencial eletrostático. Os orbitais moleculares mais importantes, que contribuem significativamente na interpretação, visualização e nos resultados químicos, são calculados e mostrados graficamente.

Os métodos da mecânica quântica no HyperChem diferem na maneira como são feitas as aproximações na equação de Schrödinger e também como é calculada a energia potencial. Os métodos *ab initio* e DFT tratam o orbital molecular (MO) como uma combinação linear de orbitais atômicos (LCAO) e não introduz uma nova aproximação. Os cálculos *ab initio* do *Hartree-Fock* utiliza aproximações nas funções de ondas finais para determinar a energia, enquanto a aproximação feita pelo DFT a energia com a densidade eletrônica.

O método *Hückel*, por exemplo, não considera as interações repulsivas elétrons-elétrons, e considera uma única interação elétron-potencial, dessa maneira a equação de Schrödinger fica mais simples e permite o *HyperChem* calcular o potencial energético como a soma das energias para cada elétron.

Os métodos *Neglect of Differential Overlap* (NDO) como CNDO e INDO, incluem as interações repulsivas eletrônicas, mas as equações resultantes são não-

lineares. O cálculo de energia inclui termos contendo interações de pares de elétrons. Também incluem interação repulsiva nuclear, mas apenas para reduzir o número de carga em cada elétron para o número de núcleos eletrônicos blindados. Outros métodos como MINDO/3, MNDO, AM1 e PM3 substituem as interações repulsivas nucleares no potencial de energia por parametrizações. Nesses termos são considerados apenas os elétrons de valência, sendo os outros elétrons considerados parte do núcleo.

4.3 – Cálculos teóricos

Pela sua simplicidade, como já foi visto anteriormente, neste trabalho optou-se pelo uso da mecânica molecular como ferramenta na geração de uma disposição inicial. Nesta disposição foi definido como critério de convergência $\Delta\varepsilon < 1 \times 10^{-3} eV$ para o PAMAM G0 e o PAMAM G1. Já para o PAMAM G2, como não estava havendo uma convergência, este critério foi negligenciado. A busca da configuração de energia mínima foi feita utilizando o método do gradiente conjugado.

Após convergir e gerar, através da MM, a disposição inicial, esta foi utilizada como ponto de partida utilizando o método MNDO/d, também justificado anteriormente, para calcular as propriedades moleculares: orbitais de fronteira, cargas de Mülliken, potencial eletrostático, espectro IR e espectro UV/Vis dos PAMAM G0 e G1. Também foram calculadas, parcialmente, as mesmas propriedades do PAMAM G2.

É sabido que dos orbitais moleculares os de fronteiras (HOMO e LUMO) são de fundamental importância na interpretação das propriedades de um sistema. O orbital HOMO indica onde se encontra o par de elétrons que pode ser removido mais facilmente da molécula. Por sua vez o orbital LUMO indica o lugar onde a molécula poderia aceitar elétrons mais facilmente.

As energias do HOMO e LUMO são descritores muito utilizados já que estes orbitais têm um papel fundamental na reatividade dos compostos em muitos tipos de reações químicas. Também são responsáveis pela formação de muitos complexos de transferência de carga. A formação do estado de transição em reações químicas se deve a interação entre os orbitais LUMO e HOMO das espécies reagentes.

A energia de HOMO é diretamente relacionada ao potencial de ionização e caracteriza a suscetibilidade da molécula ao ataque de eletrófilos enquanto a energia

de LUMO é relacionada à afinidade eletrônica e caracteriza a suscetibilidade ao ataque por nucleófilos.

A lacuna entre HOMO e LUMO, ou seja, a diferença de energia entre estes orbitais é importante índice de estabilidade química e uma grande diferença entre HOMO e LUMO significa que a molécula tem alta estabilidade, ou baixa reatividade em reações químicas. Neste caso, se a molécula é doadora de elétrons, a densidade de HOMO é crítica para a transferência de carga.

A polarizabilidade é uma medida da facilidade com que a nuvem eletrônica de um átomo pode ser distorcida, em função do efeito de indução de dipolo por um campo elétrico externo. Esta medida pode ser obtida através da diferença de energia $\Delta E_{HOMO-LUMO}$. Quanto maior for a diferença de energia $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ menor será a polarizabilidade do monômero [49].

Outra das propriedades moleculares relevantes para a análise é a determinação da população de Mulliken, que fornece a carga em cada átomo, indicando se os átomos que compõem uma molécula apresentam um excesso ou deficiência de carga. Neste sentido, a análise da população de *Mulliken* é uma forma quantitativa de identificar as regiões na molécula onde se acumula a carga eletrônica (susceptíveis a ataques eletrófilos) e as regiões que se encontram despopuladas de carga (susceptíveis a ataques nucleofílicos).

Neste trabalho, analisamos as cargas atômicas derivadas de populações *Mulliken* de orbitais atômicos o que fornece uma boa descrição da distribuição eletrônica.

4.4 – Fundamentos das técnicas de caracterização utilizadas neste trabalho

4.4.1– Caracterização espectroscópica: UV-Vis, FTIR .

O uso da interação de radiações eletromagnéticas com a matéria é uma fonte elegante de informação para a física e química experimental molecular. O levantamento de dados acerca das propriedades de absorção, transmissão, ou reflexão por parte de materiais utilizando-se de tal técnica, denomina-se espectroscopia.

A espectroscopia UV/Vis visa determinar a intensidade e o comprimento de onda dos fótons emitidos ou absorvidos pela substância na região do visível e ultravioleta do espectro eletromagnético. Através do máximo de absorção (λ_{max}), é

possível determinar a diferença de energia entre os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO do material a ser analisado.

A espectroscopia no infravermelho é um outro tipo de espectroscopia de absorção. Como as demais técnicas de absorção, ela permite identificar composição de um material. Esse tipo de espectroscopia baseia-se no fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibração que são específicas. Dessa forma cada ligação presente na molécula absorve em um comprimento de onda correspondente a um dos modos fundamentais de vibração da molécula. Uma técnica de análise mais rápida e eficaz para se colher informações de absorção no infravermelho, é a espectroscopia no infravermelho usando transformada de *Fourier* (FTIR). Em vez de se coletar os dados variando-se a frequência da radiação infravermelha (IR), a radiação IR com todos os comprimentos de onda da faixa usada é guiada através de um interferômetro tipo *Michelson*. Depois de passar pela amostra o sinal medido gera um interferograma. Realizando-se uma transformada de Fourier no sinal resulta-se em um espectro idêntico ao da espectroscopia IR dispersiva convencional.

4.5 – Estudo das Propriedades Biocompatíveis do Dendrímero PAMAM

A perda de um órgão ou de uma parte do corpo gera, além da perda da função biológica, transtornos sociais e psicológicos. Os avanços alcançados na medicina e odontologia modernas, com o conseqüente aumento da expectativa de vida, têm possibilitado o desenvolvimento de materiais sintéticos com propriedades que mimetizam o tecido biológico, visando à reposição do órgão perdido proporcionando uma melhor qualidade de vida para o paciente.

Os materiais sintéticos desenvolvidos especialmente para a utilização em implantes permanentes ou temporários na medicina são chamados de biomateriais. Um biomaterial pode ser definido como um material sintético ou de origem natural utilizado em contato com o organismo humano, substituindo desta maneira o tecido biológico, órgão ou mesmo uma função do corpo humano.

Por sua vez, a propriedade de um biomaterial ou seja, sua biocompatibilidade pode ser definida como a habilidade de um material em desempenhar uma função específica de um tecido biológico ou órgão sem produzir qualquer resposta biológica adversa local ou sistêmica, ou seja, o material deve ser não-tóxico, não-carcinogênico, não antigênico e não-mutagênico.

As complicações oriundas dos dispositivos implantados irão variar de acordo com a sua aplicação. Por exemplo, infecções e biodegradação irão afetar dispositivos que têm aplicações de longa duração como próteses permanentes e válvulas cardíacas. Em aplicações cardiovasculares, os biomateriais devem ser não trombogênicos ou seja, não poderá haver a formação de trombos na superfície do material sintético quando este está em contato com o sangue.

O organismo humano tem um modelo de funcionamento que pode ser afetado por agressões de diversas naturezas. Qualquer situação, não identificada pelo organismo como normal ou fisiológica, pode despertar um conjunto de reações relacionadas aos mecanismos de defesa ou de compensação. O agente que desencadeia a reação é considerado o “agente agressor” e a reação do organismo à sua presença, é a resposta ao agente agressor.

Ao ser introduzido no sistema biológico, um polímero sintético é identificado pelo organismo humano como um agente agressor, e como tal, suscita uma série de reações que leva a alterações significativas no equilíbrio fisiológico do organismo constituindo-se em um agente agressor complexo e multifatorial. As alterações induzidas pelo uso de materiais sintéticos na área cardiovascular são de natureza hemodinâmica, física e química. introdução de stents por exemplo, é uma condição anormal, em que o sangue está, continuamente, em contato com superfícies estranhas, não endoteliais. O aparecimento de um conjunto de alterações no sistema hemodinâmico é, provavelmente, devido a uma resposta ou reação inflamatória, desencadeada pela ativação dos sistemas do complemento e da coagulação, da cascata fibrinolítica bem como dos sistemas das cininas ou calicreina. Essa ativação dos sistemas humorais específicos, ocorre imediatamente após a introdução do dispositivo sintético e tem relação com a duração do implante. O primeiro evento resultante da interação entre uma superfície sintética e o sangue é a adsorção protéica que pode influenciar nos demais eventos como adesão plaquetária e a formação de trombos.

A adsorção de fibrinogênio tem grande importância no fenômeno da hemocompatibilidade dos materiais poliméricos uma vez que por ser um dos fatores da coagulação, facilita a adesão de plaquetas, participando de reações de troca com outras proteínas, importantes no mecanismo de coagulação sangüínea [50].

No caso especificamente da área cardiovascular, o sangue pode circular através de tubos ou câmaras de material plástico sintético rígido, apenas

razoavelmente biocompatível aos quais faltam, obviamente um revestimento interno com as propriedades do endotélio vascular.

Durante o contato com a superfície sintética, as células sanguíneas estão sujeitas à ação de diversas forças que diferem das forças que atuam na circulação normal. As hemácias, os leucócitos e as plaquetas podem ser profundamente afetados pelo contato com as superfícies da prótese sintética. Fenômenos como a adesão e agregação plaquetária são desencadeados, deprimindo significativamente a função das células sanguíneas.

O primeiro evento decorrente da exposição de uma superfície sintética ao sangue é a adsorção de proteínas séricas seguido da adesão plaquetária na forma de monocamadas ou agregados. Estudos indicam que o processo de adesão de plaquetas envolve a interação física ou química dos receptores de membrana desta célula com a superfície do polímero sintético.

A interação entre a superfície sintética e o sangue envolve uma fenomenologia ainda não totalmente esclarecida pela literatura. Entretanto, sabe-se que após exposição ao sangue, uma série de eventos, predominantemente de adsorção dos elementos presentes no fluido vital iniciam-se na interfase macromolécula-tecido biológico. Desta maneira as propriedades físico-químicas da macromolécula tais como presença de microdomínios hidrofílico/hidrofóbico, topologia e presença de cristálitos são fatores que podem influenciar nas interações entre a superfície sintética e o sistema cardiovascular [51].

De uma maneira geral, a série de fatores que determinam a formação de uma interfase por deposição plaquetária sobre a superfície de um biomaterial são influenciadas pela termodinâmica do sistema que através de variações entálpicas e entrópicas dirigem o potencial termodinâmico de Gibbs para o processo de adesão e agregação da célula sanguínea na superfície sintética [52]. Entretanto, deve-se recordar que o caráter não temporal da termodinâmica impede o estabelecimento de uma avaliação mais criteriosa da dinâmica da interação célula sanguínea/superfície sintética.

A adesão de plaquetas na superfície sintética é mediada pelo fator VII da coagulação sanguínea, podendo ser liberados alguns constituintes do agregado plaquetário dentro do plasma. Estas transformações estão sob o controle das prostaglandinas, íons Ca^{+2} , AMP e ADP. As proteínas específicas e fosfolípidos da membrana plaquetária são de importância primordial para a aceleração e controle

do processo de coagulação. Por sua vez, as plaquetas aderidas sobre a superfície sintética podem ser ativadas levando ao início de um conjunto de reações complexas que conduzem à formação de trombos.

Estudos recentes relacionam o início do processo de coagulação a estrutura eletrônica do fibrinogênio humano [53,54,55], pois o mesmo apresenta uma estrutura eletrônica muito semelhante à estrutura eletrônica de um material semicondutor, com um band gap de 1,8 eV. Sua banda de valência é de 0,9 eV abaixo do nível de Fermi e sua banda de condução é de 0,9 eV acima do referido nível [56]. O nível de Fermi é o nível de energia onde a probabilidade de um estado eletrônico estar ocupado é de 50%. É sabido que os elétrons buscam ocupar os estados de menor energia, ou seja, os elétrons ocuparão todos os estados com até um certo nível, no caso o nível de Fermi. Portanto, o processo de transferência de elétrons não acontece com o fibrina, por causa da estrutura eletrônica da mesma, e acontece com o fibrinogênio, igualmente por causa da estrutura eletrônica do fibrinogênio. Pode-se afirmar, então, que o processo de reação da proteína, existente no sangue, com outros materiais (como olímero e outros materiais sintéticos) esta diretamente relacionado com a estrutura eletrônica desse material.

Embora mais de três décadas tenham se passado na tentativa de se estabelecer um mecanismo preciso da interação entre a plaqueta sangüínea e a superfície dos polímeros sintéticos, semelhantemente à física contemporânea, falta uma teoria unificada que seja capaz de prever tanto os processos de adesão quanto os de ativação plaquetária, independente da estrutura da macromolécula sintética em estudo.

4.6– Estudo das propriedades biocompatíveis do dendímero PAMAM

4.6.1 – Adsorção protéica

As proteínas albumina de soro humano (HSA) e fibrinogênio humano (HFb) foram marcadas com ¹²⁵I segundo o método de Hunter-Greenwood modificado por Biscayart [33,57,58]. Empregou-se 0,5-0,7 mCi (18,5-25,9 MBq) de radioisótopo, 20 µg de proteína em 30 µL de tampão fosfato (PBS) 0,05 M, pH 7,4. A reação procedeu-se à temperatura ambiente por 5 minutos adicionando-se em seguida 5 µg de metabissulfito de sódio em 5 µL do mesmo tampão PBS 0,05M. A purificação da proteína marcada foi feita por filtração em gel Sephadex G-100 para o BSA

e G-250 para o fibrinogênio, para um cálculo preciso dos coeficientes de distribuição dos picos radioativos (K_D). O coeficiente de distribuição permitiu a comprovação da pureza e identidade do marcado.

O estudo da adsorção de proteínas ocorreu após o contato das superfícies sintéticas com as proteínas marcadas radioisotopicamente em cubetas de PTFE. As superfícies sintéticas foram incubadas com as proteínas marcadas ($2,0 \cdot 10^{80}$ cpm.mL⁻¹) em solução PBS pH 7,4 equilibradas termicamente a 37 °C. Após incubação por um período de 2 horas a adsorção protéica foi avaliada após lavagem das superfícies sintéticas com PBS pH 7,4 a 37 °C. A radioatividade das superfícies PAMAM G0 e PAMAM G1 foram avaliadas em um contador gama (Beckman) para a determinação da concentração das proteínas adsorvidas em função do tempo.

4.6.2- Adesão plaquetária

O ensaio de adesão plaquetária foi efetuado após contato da superfície de placas de Elisa revestidas com PAMAM com plaquetas marcadas com ⁵¹Cr [58]. Sangue humano foi coletado em solução de ACD (citrato de sódio 3,8%) e o plasma rico em plaquetas (PRP) foi preparado após centrifugação a 700g por 5 minutos. Após adição de prostaglandina sódica (PGI₂, 50µg.mL⁻¹) e nova centrifugação do PRP a 900g por 10 minutos as plaquetas foram re-suspensas em solução de ACD pH 6,00 (6,85 mM citrato de sódio, 130 mM NaCl, 4 mM KCl e 5,5 mM de glicose). As plaquetas foram peletizadas novamente e em seguida re-suspensas em solução de HEPES-Tyrode (136 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,42 mM NaH₂PO₄, 12 mM NaHCO₃, 5,5 mM glicose, 2% BSA e 5 mM ácido 4,2-hidroxietil-1-piperazina etanosulfônico). A concentração de plaquetas foi ajustada para cerca de $2 \cdot 10^9$ células.mL⁻¹ e em seguida foram marcadas com ⁵¹Cr pela adição de Na₂⁵¹CrO₄ (µCi.mL⁻¹) e incubação por 40 minutos a 20 °C. As plaquetas marcadas com ⁵¹Cr foram lavadas duas vezes com o tampão de HEPES-Tyrode, centrifugadas e re-suspensas novamente no tampão. Após ajuste para uma concentração de $2 \cdot 10^8$ células.mL⁻¹, as plaquetas foram utilizadas no ensaio de adesão plaquetária.

Para o ensaio de adesão plaquetária os poços das placas de Elisa não revestidas e, revestidas com o dendrímero PAMAM (G0 e G1) foram preenchidos (300 µL) com tampão de HEPES-Tyrode por 1 hora a 37 °C. Após remoção do tampão, o PRP contendo as plaquetas marcadas com ⁵¹Cr foram adicionadas através de uma bomba peristáltica e mantidas em condições de fluxo por até 4 horas. Os poços da

placa de Elisa foram em seguida lavados com a solução tampão de HEPES-Tyrode contendo solução de $MgCl_2$ 1 mM. A radioatividade das placas foi medida em um contador gama. Os resultados foram expressos como a média de 5 experimentos.

Para observação do processo de adesão e agregação plaquetária nas superfícies das placas de Elisa, revestidas e não revestidas com o dendrímero PAMAM (G0, G1), após contato com o PRP os tubos foram desidratados em etanol, secos em atmosfera de CO_2 (ponto crítico) e após revestimento com ouro foram observadas ao microscópio eletrônico de varredura (SEM Phillips XL 30).

4.6.3 – Adesão de trombos

A formação de trombos nas superfícies de placas de Elisa revestidas com o dendrímero PAMAM foi estudado por microscopia de epifluorescência após o contato das superfícies sintéticas com sangue humano. Sangue humano foi coletado em solução de ACD (citrato-dextrose) para impedir a hemólise dos glóbulos vermelhos. As placas de Elisa revestidas com o dendrímero PAMAM foram inicialmente hidratadas com solução PBS pH 7,4 a 37 °C por 15 minutos. Em seguida as superfícies foram colocadas em contato com o sangue humano previamente preparado com a solução de ACD e em seguida a reação de coagulação foi iniciada pela adição de 20 μ L de $CaCl_2$ a 3,8%. Após um determinado intervalo de tempo a reação de formação de trombos foi interrompida pela adição de solução fisiológica (NaCl a 0,9%). As superfícies testadas foram mantidas por 5 minutos em solução de glutaraldeído a 25% para a fixação dos trombos e em seguida coradas com alaranjado de acridina para observação por microscopia de epifluorescência. O princípio da técnica de epifluorescência baseia-se na incorporação de alaranjado de acridina ao DNA mitocondrial. A localização de plaquetas ou seus agregados é feita por excitação do corante com luz UV [59,60].

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Caracterizações dos Dendrímeros PAMAM G0 e G1

5.1.1 – Caracterização por Espectroscopia Eletrônica (UV/Vis) e por Espectroscopia Vibracional (FTIR)

As observações ópticas estão relacionadas à transição eletrônica que ocorre por absorção de fótons por parte do material. Um espectro de absorção será, portanto, formado por um conjunto de bandas associadas às diversas transições

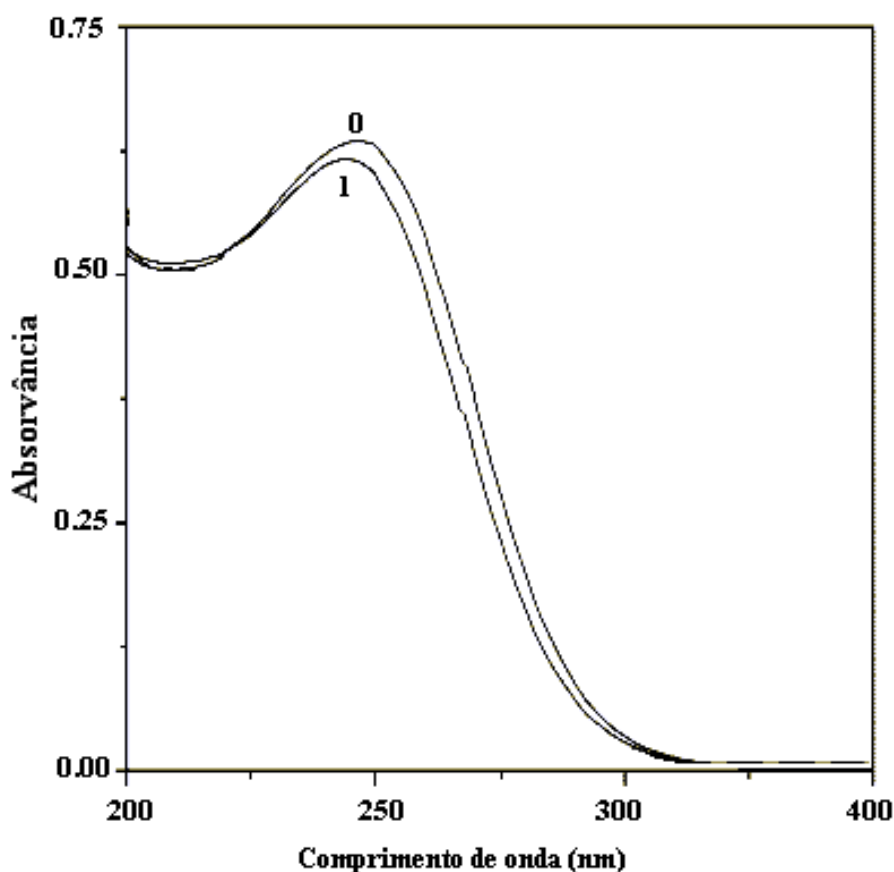
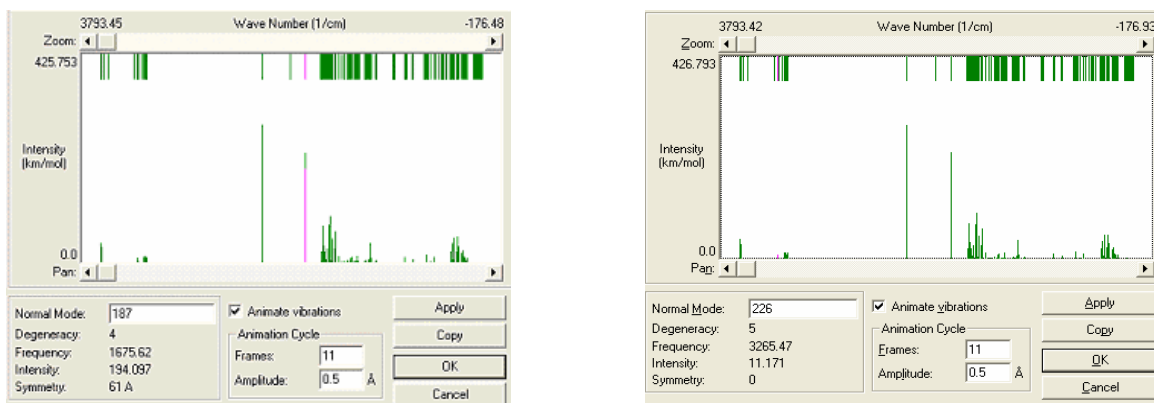
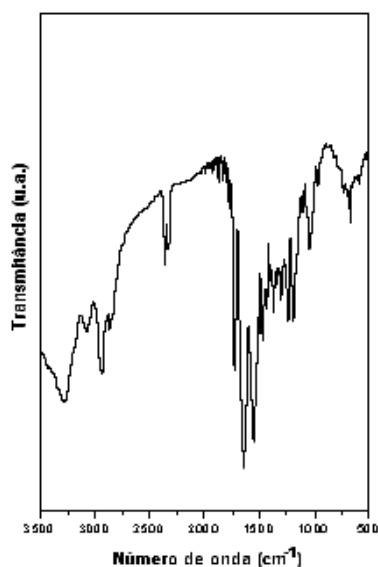


Figura 5.1: Espectro UV-Vis experimental do PAMAM G0 e do PAMAM G1, mostrando que o de geração 0 tem um máximo de absorção em 250 nm enquanto que o de geração 1 o máximo está em 240 nm.



(A)



(B)

Figura 5.2: Espectros FTIR do dendrímero PAMAM G0. As bandas de absorção em 3210 cm^{-1} e 1647 cm^{-1} (A) correspondem às frequências características vibracionais das aminas primárias existentes na periferia do dendrímero PAMAM. Em (A) é observado o espectro teórico e em (B) o experimental.

vibracionais e rotacionais possíveis dos dois estados eletrônicos envolvidos na transição e dependerá das regras de seleção espectroscópicas válidas para cada caso. Na Figura 5.1 é mostrado o espectro de absorção na região UV-Vis característico de dendrímero PAMAM G0 e do PAMAM G1. O espectro exibiu um máximo de absorção em 240 nm para o G0 e 250 nm para o G1, que está associada a transições $\pi\text{-}\pi^*$, e corresponde à diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO da molécula de PAMAM.

A boa concordância entre os espectros vibracionais teórico e experimental indica que os cálculos de minimização utilizado e o método MNDO/d foram adequados.

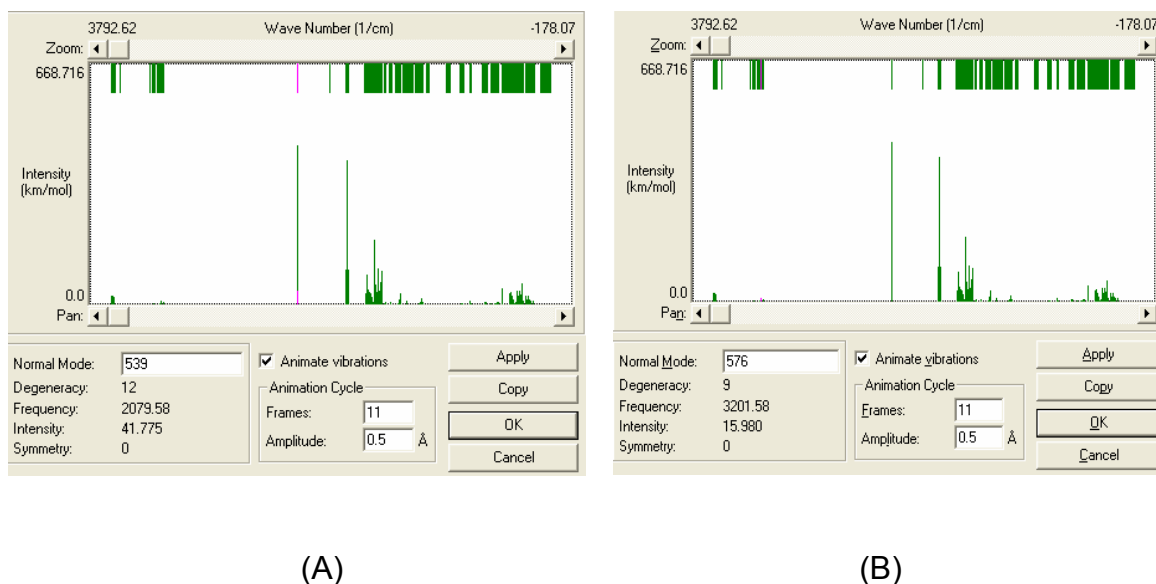


Figura 5.3: Espectros vibracionais teóricos do dendrímero PAMAM G1. As bandas de absorção em 2079 Hz (A) e 3201 Hz (B) caracterizam as frequências características vibracionais das aminas primárias existentes na periferia do dendrímero PAMAM.

A Figura 5.2 apresenta os espectro vibracionais teórico e experimental para o dendrímero PAMAM G0 entre 3500 e 500 Hz. As bandas de absorção em 3210 cm^{-1} e 1647 cm^{-1} correspondem às frequências vibracionais características das aminas primárias existentes na periferia do dendrímero. No espectro vibracional teórico as bandas que caracterizam as aminas primárias são 3265 e 1675 cm^{-1} . Estes valores estão em boa concordância com os valores obtidos experimentalmente, ou seja, são bem próximo. Para o PAMAM G0, temos $\frac{3265 - 3210}{3210} = 0,0171339$ e

$\frac{1675 - 1647}{1647} = 0,0170006$, e como pode ser verificado para as bandas que caracterizam as aminas primárias a diferença entre o experimental e o cálculo teórico ficou em torno de 1,7%. Também é possível afirmar que as demais bandas obtidas experimentalmente (entre 1000 e 1500 cm^{-1}) parecem concordar com os valores obtidos teoricamente através da modelagem. Esta proximidade do resultado teórico com o experimental é esperada, visto que o método utilizado neste trabalho (MNDO/d)

é o método que apresenta o menor erro no comprimento e ângulo de ligação para o átomo de carbono. Assim podemos verificar que esta é melhor conformação para a molécula, ou seja, a conformação está no mínimo global. Na Figura 5.3 temos espectros vibracionais teóricos do dendrímero PAMAM G1. Não foi possível obter os espectros vibracionais experimentais.

5.2 – Modelagem Molecular

5.2.1 – Orbitais de Fronteira HOMO-LUMO

As Figuras 5.4 e 5.5 representam a distribuição espacial dos orbitais de fronteira (HOMO-LUMO) e suas energias para os dendrímeros PAMAM G0 e G1, respectivamente. Em azul, está representado a parte negativa da função de onda e em vermelho a parte positiva.

Tabela 5.1: Energias dos orbitais de fronteira para o PAMAM de gerações G0 e G1 Na primeira coluna está o valor do HOMO, na segunda o valor do LUMO e na terceira o Gap teóricos para o PAMAM de geração 0, 1 e 2 respectivamente. Na quarta coluna o valor do Gap experimental do PAMAM G0.

G	HOMO eV	LUMO Ev	Gap Teor. (eV)	Gap Exp. (eV)
0	- 9,695	- 1,923	7,772	5,165
1	- 9,555	- 1,574	7,981	Não medido
2	- 9,932	- 1,617	8,315	Não medido

Da Tabela 5.1 pode-se verificar que o valor teórico encontrado para o *band gap* do PAMAM G0 está bastante acima do valor experimental, mas ainda assim pode ser considerado adequado, dada a confirmação da tendência de crescimento do gap com o número de gerações, observada através de medidas experimentais espectroscópicas, conforme pode ser observado na Figura 5.1. A diferença entre os valores do band gap experimental e teórico se deve, possivelmente, a interferência do solvente, pois o cálculo teórico foi realizado no vácuo e a medida experimental foi realizada no metanol. Como o vácuo tem constante dielétrica 1 e o metanol tem constante dielétrica 20 [60], e quanto maior a constante dielétrica, tem se verificado em outros sistemas, maior o valor da polarizabilidade [61], devido provavelmente à diminuição das interações coulombianas, com conseqüente aumento no grau de liberdade eletrônico. Portanto, a diferença de solvente justifica a diferença nos resultados teórico e experimental.

A diferença no cálculo dos orbitais de fronteiras entre os dois métodos

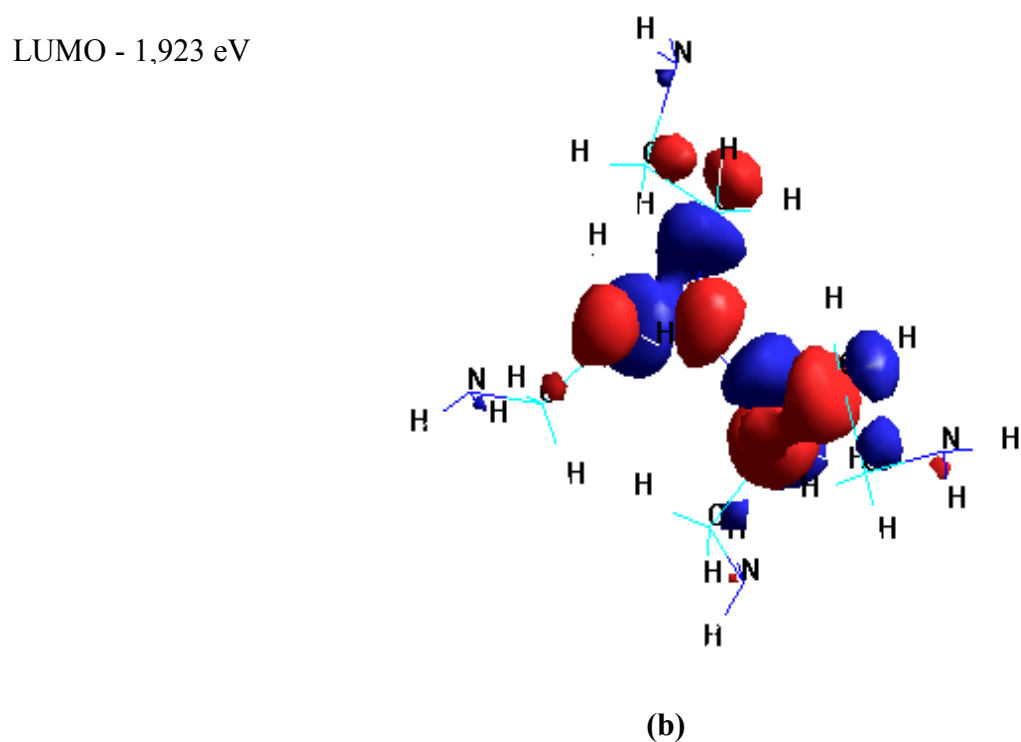
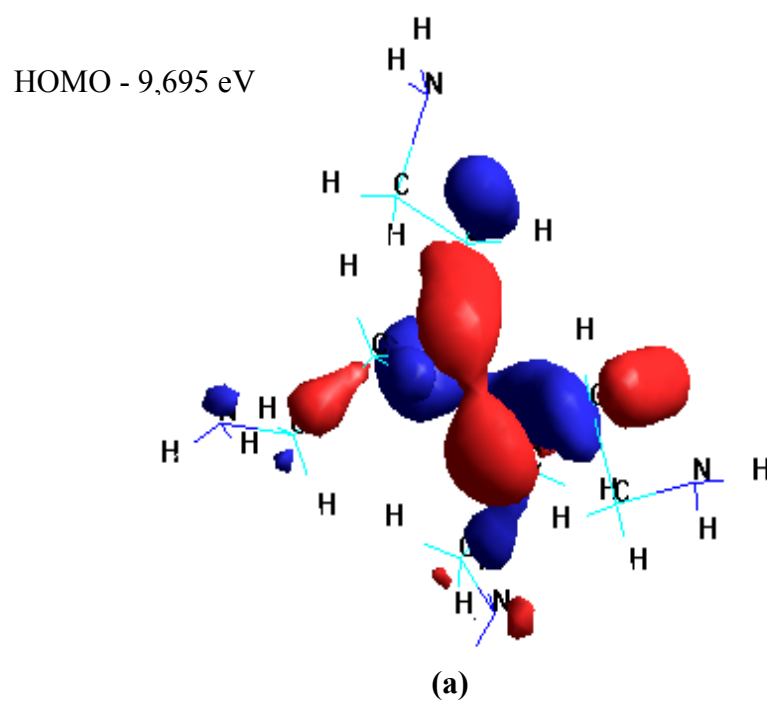
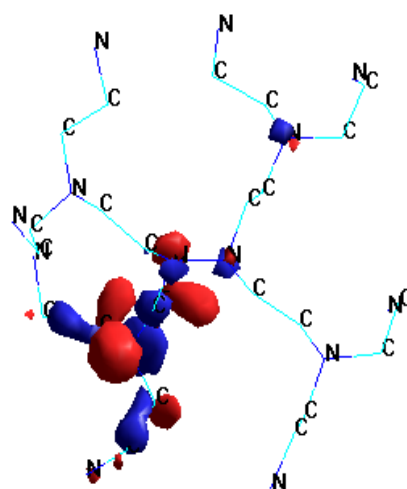


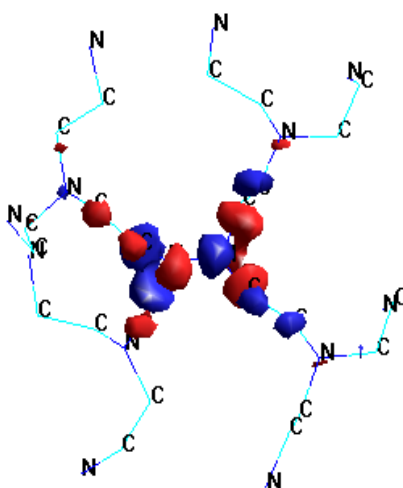
Figura 5.4: Distribuição espacial dos orbitais de fronteira do PAMAM G0 : HOMO (a) e LUMO (b). Aqui a cor vermelha representa a parte positiva dos orbitais HOMO E LUMO e a parte azul representa a parte negativa dos respectivos orbitais.

HOMO -9,555 eV



(a)

LUMO 1,574 eV



(b)

Figura 5.5: Distribuição espacial dos orbitais de fronteira do PAMAM G1: HOMO (a) e LUMO (b). A cor vermelha representa a parte positiva dos orbitais HOMO e LUMO e a parte azul representa a parte negativa dos respectivos orbitais.

(teóricos e experimental) pode ser consequência do fato que o método MNDO/d utiliza parâmetros de átomos isolados, não levando em consideração as interações existentes entre os elétrons de mais de um centro e nem as interações nucleares [31].

Analisando a distribuição espacial dos orbitais de fronteira para as gerações 0 e 1, verifica-se uma inversão em relação a localização dos mesmos. No PAMAM G0, o HOMO está concentrado no centro da molécula e no G1 há um deslocamento para a periferia da mesma. Fenômeno oposto acontece com o LUMO, onde esse orbital se desloca da periferia mais para o centro da molécula. Isso indica que a concentração de carga está no centro da molécula.

5.2.2 – Potencial Eletrostático

Os potenciais eletrostáticos, para os dendrímeros PAMAM G0 e G1 são mostrados nas Figuras 5.6 e 5.7, respectivamente. Pode-se observar que existe uma maior concentração de cargas na região do núcleo do dendrímero. A concentração de carga no núcleo do dendrímero aumenta com o número de geração, o que evidencia a existência de uma barreira potencial elevada para a transferência eletrônica do núcleo à superfície do dendrímero, sendo esta barreira tanto maior quanto maior for a geração do PAMAM. Esta observação está de acordo com a diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO-LUMO como explicado anteriormente e com os resultados experimentais referentes à espectroscopia UV/Vis observados na Figura 5.1, ou seja, quanto maior for a geração do PAMAM maior será o seu *band gap* e por isso será preciso uma quantidade maior de energia para extrair um elétron.

Foi, também, determinada a polarizabilidade que é uma medida da facilidade com que a nuvem eletrônica de um átomo pode ser distorcida em função da aplicação de um campo elétrico externo. Esta medida pode ser obtida através da diferença de energia $\Delta E_{HOMO-LUMO}$. Neste caso, quanto maior for a diferença de energia $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ menor será a polarizabilidade do monômero. Neste trabalho, seguindo a Tabela 5.1, observaram-se os valores $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ de 7,772 eV e 7,981 eV para o PAMAM G0 e G1, respectivamente. Esta observação sugere que o PAMAM G0 possui uma maior polarizabilidade.

A polarizabilidade de uma molécula pode ser obtida por [10];

$$\alpha = \frac{P - \mu}{F} \quad (5.1)$$

onde P é o dipolo total, μ é o momento de dipolo do sistema

sem a presença do campo (dipolo permanente) e F é o campo aplicado.

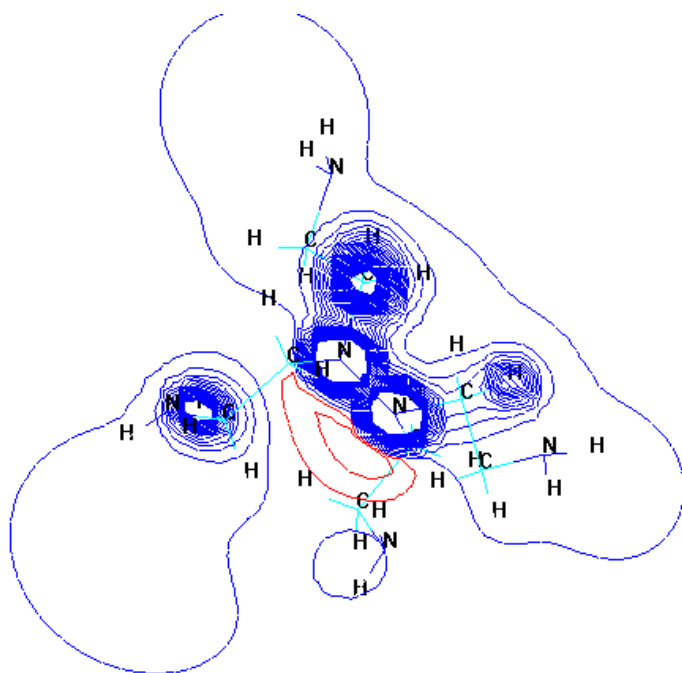


Figura 5.6: Mapa do Potencial eletrostático 2D para o PAMAM G0. A cor azul indica carga negativa e a vermelha, positiva.

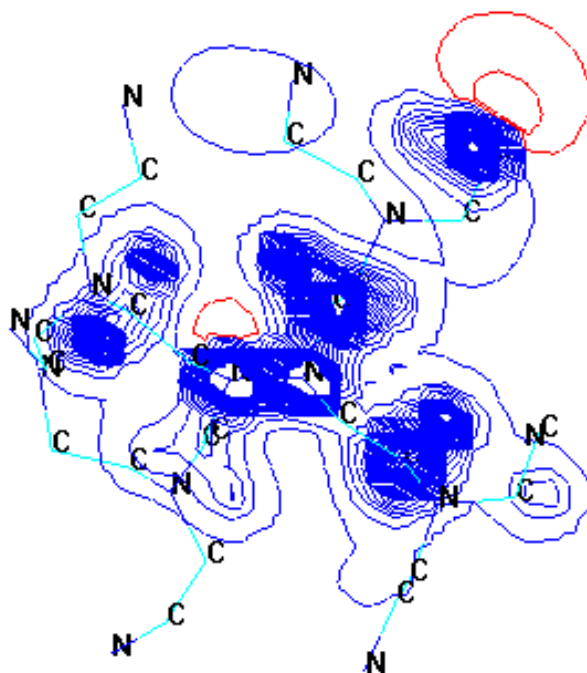


Figura 5.7: Mapa do Potencial eletrostático 2D para o PAMAM G1. A cor azul indica carga negativa e a vermelha, positiva.

5.2.3 – Distribuição das cargas de Mulliken

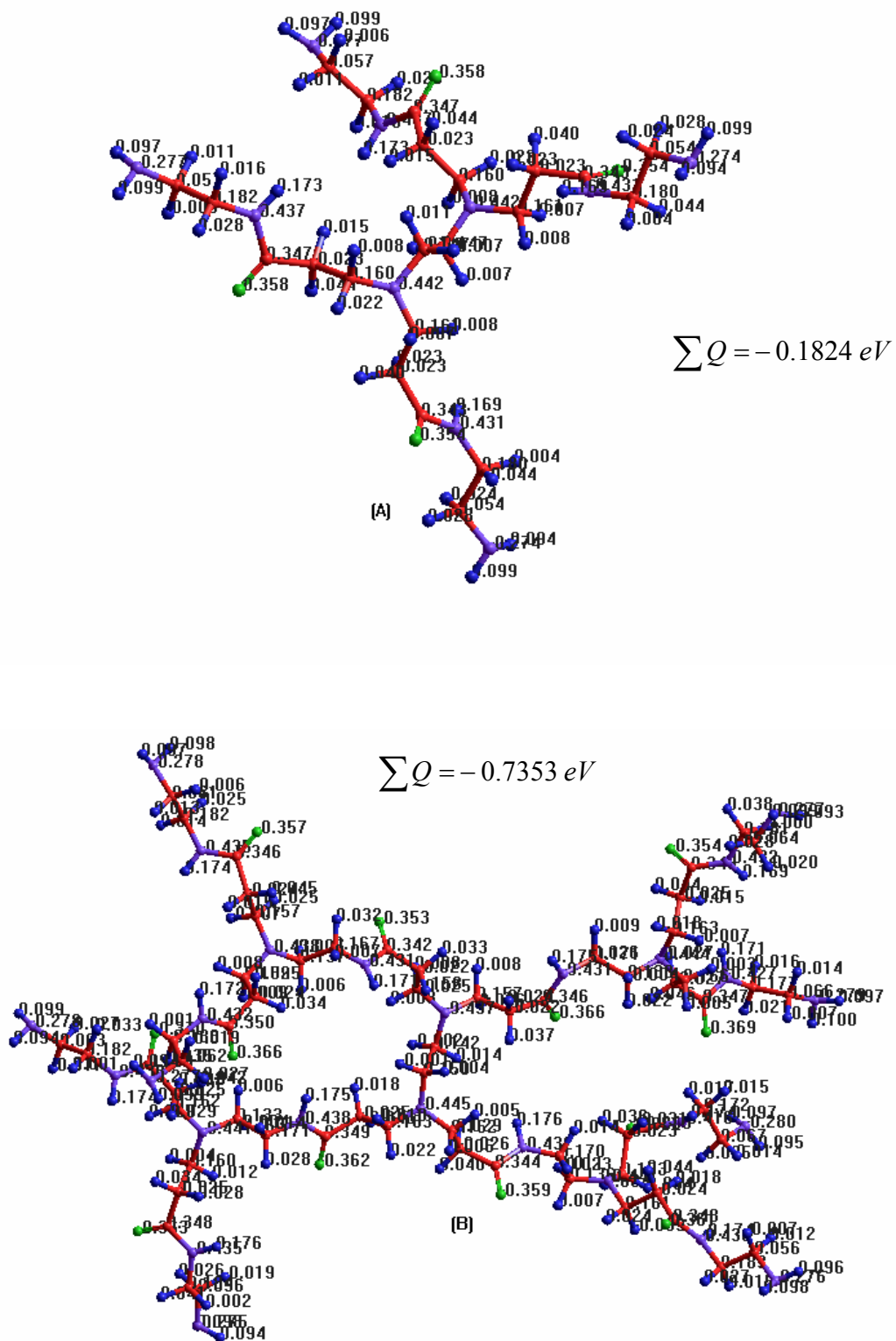


Figura 5.8: Distribuição de cargas (MNDO/d) do PAMAM G0 (A) e G1 (B)

Neste trabalho, analisou-se as cargas atômicas derivadas de populações de Mulliken dos orbitais atômicos o qual tem dado uma boa descrição da distribuição eletrônica (Figura 5.8). O valor de cada carga pode ser observado melhor com o auxílio das tabelas 5.3 e 5.4 e Figura 5.8. Como esperado, a carga total do PAMAM G1 é maior do que a carga total do PAMAM G0. Isto deve-se ao fato de que com o aumento da geração, aumenta também a barreira que impede a remoção do elétron do centro da molécula. Assim a carga da molécula aumenta.

Tabela 5.2: Valores encontrados para o PAMAM G0 e G1. Esses resultados são teóricos e foram obtidos pelo pacote computacional hyperChem, utilizando como método de cálculo o MNDO/d.

G	Volume Molecular (Å ³)	Momento Dipolar (D)	Polarizabilidade (Å ³)	Carga Total (eV)	Calor de Formação (kcal/mol)	Massa (u.m.a)	Área Superficial aproximada (Å ²)
0	1705,94	3,453	55	-0,1824	- 135.228683	516,69	1014,09
1	4468,80	8.207	150,7	-0,7353	- 394.261535	1429,86	2576,44
2	9988,98	5,357	341,34		- 745,789000	3278,24	5607,66

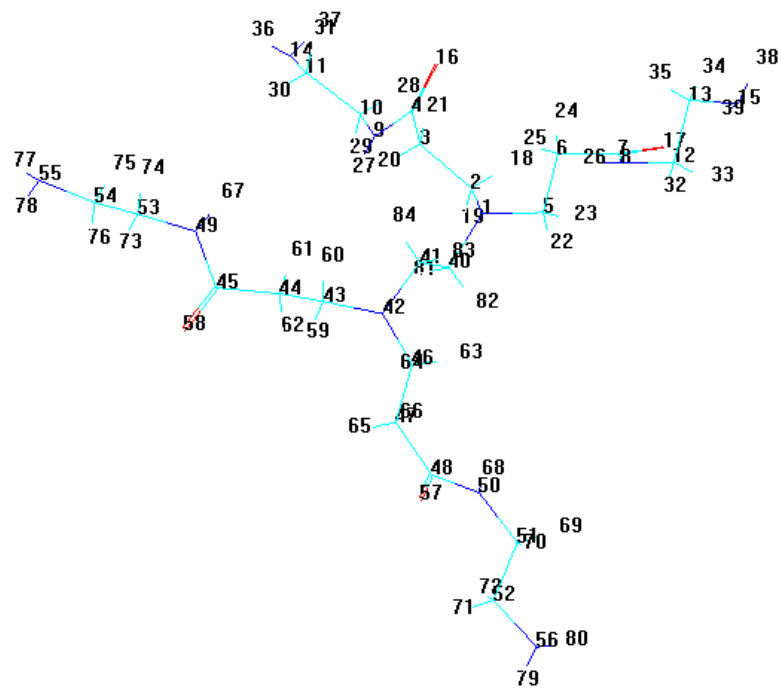
Da Tabela 5.2 podemos verificar que o volume molecular, momento dipolar, calor de formação, polarizabilidade (obtida através do comando *QSAR Properties*, do programa *HyperChem*), massa e área superficial (aproximada) se alteram de uma geração para outra nas proporções de 2,6; 2,4; 2,9; 2,74; 2,76 e 2,54 respectivamente para os PAMAM's G0 e G1. Já para o crescimento do PAMAM G1 para o PAMAM G2 a tendência de linearidade não é confirmada para o momento de dipolo, provavelmente por causa da concentração da carga no núcleo da molécula. Já para o volume molecular, calor de formação, polarizabilidade, massa e área superficial (aproximada) a tendência se mantém, ficando as proporções em 2,23; 1,892; 2,67; 2,29 e 2,18 respectivamente. Isso sugere uma correlação entre elas. Entretanto, esta observação não acontece com os orbitais de fronteira, pois $\frac{HOMO_{G1}}{HOMO_{G0}} = 0,97$,

$$\frac{LUMO_{G1}}{LUMO_{G0}} = 0,602 \quad , \quad \frac{HOMO_{G2}}{HOMO_{G1}} = 1,039 \quad \text{e} \quad \frac{LUMO_{G2}}{LUMO_{G1}} = 1,029.$$

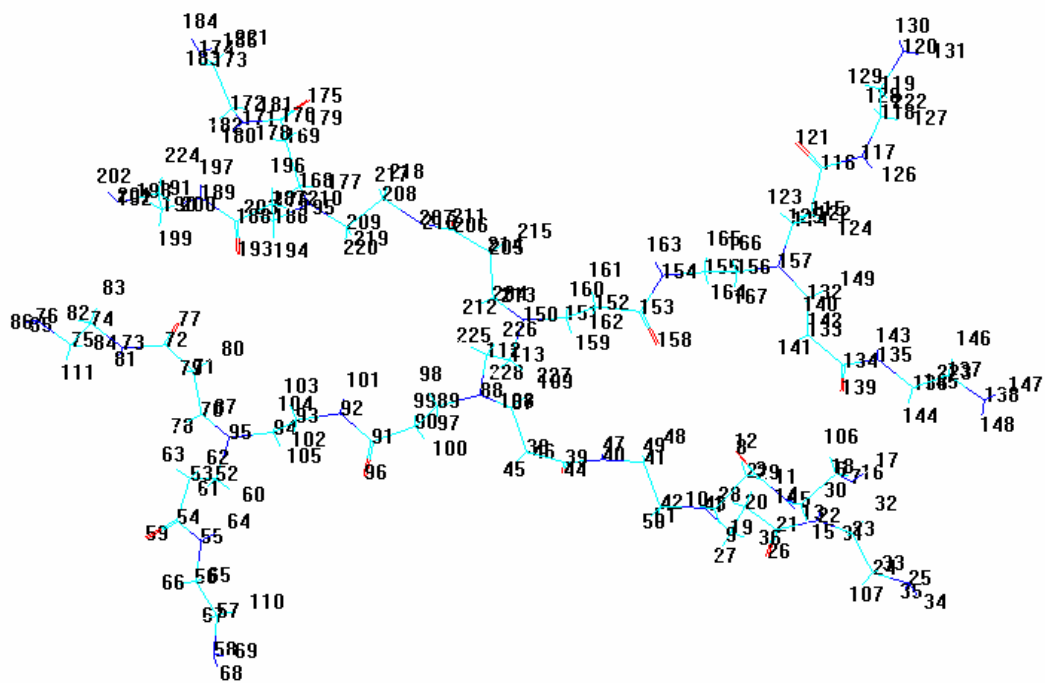
Tabela 5.3: Valor da carga de cada átomo para o PAMAM G0 calculado pelo HyperChem, através do método MNDO/d.

IDENTIFICAÇÃO DO ÁTOMO	CARGA DO ÁTOMO	IDENTIFICAÇÃO DO ÁTOMO	CARGA DO ÁTOMO
atom 1 - C CT -	0.1605058	atom 52 - C CT -	0.1602821
atom 2 - C CT -	-0.02419043	atom 53 - C CT -	-0.02458906
atom 3 - C C -	0.348372	atom 54 - C C -	0.3477812
atom 4 - N N -	-0.4377813	atom 55 - N N -	-0.4350867
atom 5 - C CT -	0.1827331	atom 56 - C CT -	0.1840322
atom 6 - C CT -	0.05622125	atom 57 - C CT -	0.05576205
atom 7 - N NT -	-0.2764678	atom 58 - N NT -	-0.2746806
atom 8 - O O -	-0.3608274	atom 59 - O O -	-0.3625011
atom 9 - H HC -	-0.009480119	atom 60 - H HC -	0.01179087
atom 10 - H HC -	0.02422923	atom 61 - H HC -	0.003596723
atom 11 - H HC -	0.01776379	atom 62 - H HC -	0.02810097
atom 12 - H HC -	0.04440379	atom 63 - H HC -	0.03373694
atom 13 - H H -	0.1742206	atom 64 - H H -	0.1756623
atom 14 - H HC -	0.02742958	atom 65 - H HC -	0.00233674
atom 15 - H HC -	0.01484454	atom 66 - H HC -	0.04099029
atom 16 - H HC -	0.01165146	atom 67 - H HC -	0.02601826
atom 17 - H H -	0.0961293	atom 68 - H H -	0.09819883
atom 18 - H H -	0.09784693	atom 69 - H H -	0.09376317
atom 19 - C CT -	0.1629801	atom 70 - C CT -	0.1622608
atom 20 - C CT -	-0.0233016	atom 71 - C CT -	-0.02528286
atom 21 - C C -	0.3382397	atom 72 - C C -	0.3495994
atom 22 - N N -	-0.4157114	atom 73 - N N -	-0.430294
atom 23 - C CT -	0.1721244	atom 74 - C CT -	0.181673
atom 24 - C CT -	0.06702137	atom 75 - C CT -	0.06285
atom 25 - N NT -	-0.2800069	atom 76 - N NT -	-0.2778234
atom 26 - O O -	-0.3622313	atom 77 - O O -	-0.3697195
atom 27 - H HC -	0.004329085	atom 78 - H HC -	0.009428918
atom 28 - H HC -	0.0360164	atom 79 - H HC -	0.02917582
atom 29 - H HC -	0.03075236	atom 80 - H HC -	0.04153693
atom 30 - H H -	0.1744724	atom 81 - H H -	0.1736023
atom 31 - H HC -	0.01745212	atom 82 - H HC -	0.001048803
atom 32 - H HC -	0.01533282	atom 83 - H HC -	0.03298342
atom 33 - H HC -	0.01410747	atom 84 - H HC -	0.02683383
atom 34 - H H -	0.09547096	atom 85 - H H -	0.0985176
atom 35 - H H -	0.09660023	atom 86 - H H -	0.09357929
atom 36 - H HC -	0.004121661	atom 87 - H HC -	0.001529455
atom 37 - C CT -	0.1623874	atom 88 - N NT -	-0.44487
atom 38 - C CT -	-0.02616978	atom 89 - C CT -	0.1628416
atom 39 - C C -	0.344367	atom 90 - C CT -	-0.0251627
atom 40 - N N -	-0.4320698	atom 91 - C C -	0.3493128
atom 41 - C CT -	0.1702538	atom 92 - N N -	-0.4379592
atom 42 - C CT -	0.1361363	atom 93 - C CT -	0.1713891
atom 43 - N NT -	-0.4412861	atom 94 - C CT -	0.1330435
atom 44 - O O -	-0.3588843	atom 95 - N NT -	-0.4411287
atom 45 - H HC -	0.04035825	atom 96 - O O -	-0.3619933
atom 46 - H HC -	0.02885473	atom 97 - H HC -	0.02164286
atom 47 - H H -	0.1759707	atom 98 - H HC -	-0.01040018
atom 48 - H HC -	0.01375049	atom 99 - H HC -	0.01813358
atom 49 - H HC -	0.02312201	atom 100 - H HC -	0.04644585
atom 50 - H HC -	0.007211745	atom 101 - H H -	0.1745628
atom 51 - H HC -	0.01131266	atom 102 - H HC -	0.02761686

atom 103 - H HC -	0.0141632	atom 163 - H H -	0.1753517
atom 104 - H HC -	0.006363511	atom 164 - H HC -	0.02590293
atom 105 - H HC -	0.003787756	atom 165 - H HC -	0.008568704
atom 106 - H HC -	-0.006668091	atom 166 - H HC -	-0.003729343
atom 107 - H HC -	-0.005388856	atom 167 - H HC -	0.02208936
atom 108 - H HC -	0.006111443	atom 168 - C CT -	0.1573267
atom 109 - H HC -	0.005216181	atom 169 - C CT -	-0.02404404
atom 110 - H HC -	-0.01888835	atom 170 - C C -	0.3461976
atom 111 - H HC -	-0.0167731	atom 171 - N N -	-0.435389
atom 112 - C CT -	0.1501122	atom 172 - C CT -	0.1818814
atom 113 - C CT -	0.1419291	atom 173 - C CT -	0.06145859
atom 114 - C CT -	0.1633315	atom 174 - N NT -	-0.2777948
atom 115 - C CT -	-0.02454376	atom 175 - O O -	-0.3574452
atom 116 - C C -	0.3428497	atom 176 - H HC -	-0.006749868
atom 117 - N N -	-0.4316545	atom 177 - H HC -	0.02471071
atom 118 - C CT -	0.180759	atom 178 - H HC -	0.01546299
atom 119 - C CT -	0.06440163	atom 179 - H HC -	0.04467523
atom 120 - N NT -	-0.2767811	atom 180 - H H -	0.1739283
atom 121 - O O -	-0.3544202	atom 181 - H HC -	0.02461237
atom 122 - H HC -	-0.007484674	atom 182 - H HC -	0.01449889
atom 123 - H HC -	0.01810831	atom 183 - H HC -	0.01278561
atom 124 - H HC -	0.01494592	atom 184 - H H -	0.09657359
atom 125 - H HC -	0.04430926	atom 185 - H H -	0.09776855
atom 126 - H H -	0.1692193	atom 186 - C CT -	0.1586862
atom 127 - H HC -	3.665686e-005	atom 187 - C CT -	-0.02432585
atom 128 - H HC -	0.03819549	atom 188 - C C -	0.3499608
atom 129 - H HC -	0.02757078	atom 189 - N N -	-0.4322901
atom 130 - H H -	0.09939808	atom 190 - C CT -	0.1834757
atom 131 - H H -	0.0934099	atom 191 - C CT -	0.06191039
atom 132 - C CT -	0.1661227	atom 192 - N NT -	-0.2773724
atom 133 - C CT -	-0.02700472	atom 193 - O O -	-0.3664522
atom 134 - C C -	0.3466153	atom 194 - H HC -	0.00945735
atom 135 - N N -	-0.4268885	atom 195 - H HC -	0.03443348
atom 136 - C CT -	0.1765351	atom 196 - H HC -	0.02528661
atom 137 - C CT -	0.06592703	atom 197 - H H -	0.1723093
atom 138 - N NT -	-0.2790375	atom 198 - H HC -	0.001086295
atom 139 - O O -	-0.3686352	atom 199 - H HC -	0.03547204
atom 140 - H HC -	0.004618227	atom 200 - H HC -	0.02744323
atom 141 - H HC -	0.0455519	atom 201 - H H -	0.09920323
atom 142 - H HC -	0.02657849	atom 202 - H H -	0.09390932
atom 143 - H H -	0.1709083	atom 203 - H HC -	0.007935464
atom 144 - H HC -	0.02094436	atom 204 - C CT -	0.1579595
atom 145 - H HC -	0.01584631	atom 205 - C CT -	-0.02168322
atom 146 - H HC -	0.01350462	atom 206 - C C -	0.3419154
atom 147 - H H -	0.09735608	atom 207 - N N -	-0.4305859
atom 148 - H H -	0.09965038	atom 208 - C CT -	0.1666527
atom 149 - H HC -	0.00305444	atom 209 - C CT -	0.137007
atom 150 - N NT -	-0.436933	atom 210 - N NT -	-0.4383726
atom 151 - C CT -	0.1566882	atom 211 - O O -	-0.3532858
atom 152 - C CT -	-0.02199459	atom 212 - H HC -	0.008079708
atom 153 - C C -	0.3455472	atom 213 - H HC -	0.007643521
atom 154 - N N -	-0.4305105	atom 214 - H HC -	0.02509987
atom 155 - C CT -	0.1708031	atom 215 - H HC -	0.03264463
atom 156 - C CT -	0.1380897	atom 216 - H H -	0.170602
atom 157 - N NT -	-0.4443283	atom 217 - H HC -	0.007246673
atom 158 - O O -	-0.3656368	atom 218 - H HC -	0.03239942
atom 159 - H HC -	0.006459475	atom 219 - H HC -	0.006947458
atom 160 - H HC -	0.008010507	atom 220 - H HC -	0.005953372
atom 161 - H HC -	0.02404141	atom 221 - H HC -	-0.005766392
atom 162 - H HC -	0.03728247	atom 222 - H HC -	-0.0197767
		atom 223 - H HC -	-0.007059216



(A)



(B)

Figura 5.9: Identificação de cada átomo nas moléculas de PAMAM G0 (a) e G1(b)

5.3 – Estudo das propriedades biocompatíveis do dendímero PAMAM

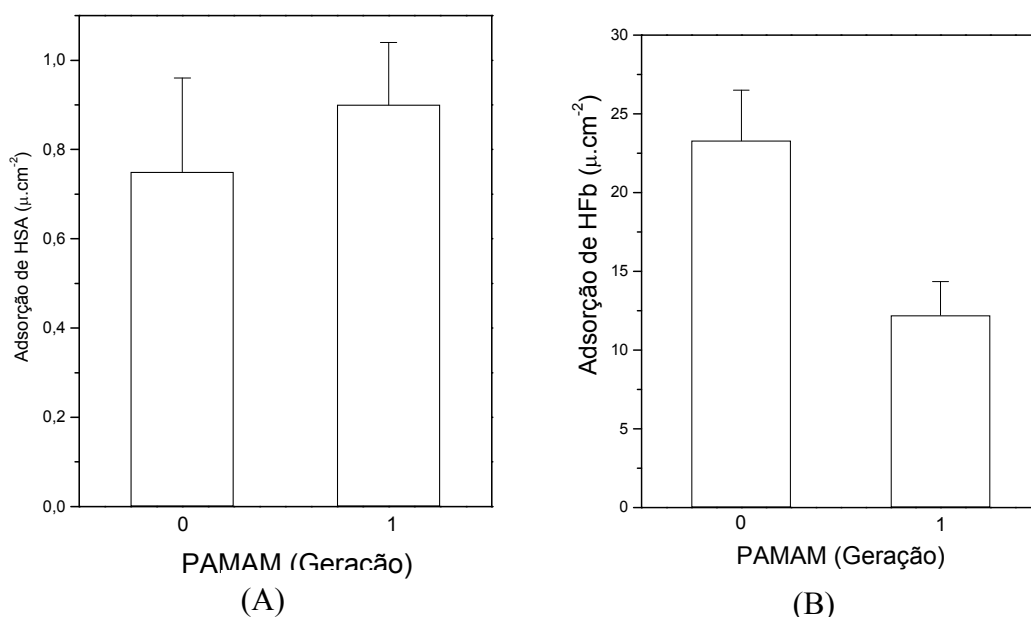


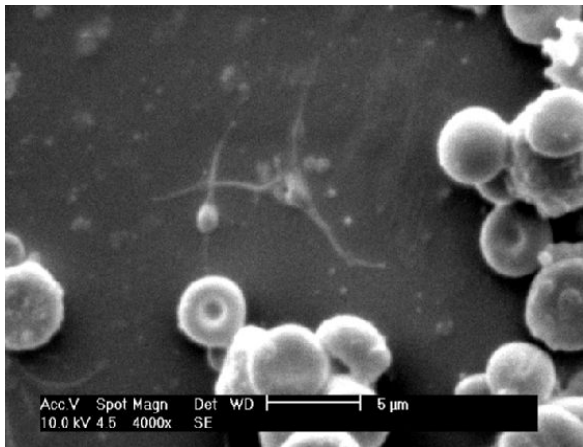
Figura 5.10: Adsoro de HSA (A) e HFb (B) nas superfícies dos dendrímeros PAMAM de gerao 0 e 1. Obtidos pelo grupo de pesquisa de biomateriais da Universidade Federal de Itajubá

Diversos estudos tem relacionado a absoro preferencial de albumina ao caráter não trombognico das superfícies sintéticas orgânicas. A Figura 5.10 mostra a adsoro de HSA e HFb sobre as superfícies revestidas por PAMAM. Observa-se que a quantidade de HSA adsorvida nas superfícies sintéticas é significativamente maior no PAMAM de maior gerao, enquanto que a adsoro de HFb é relativamente menor.

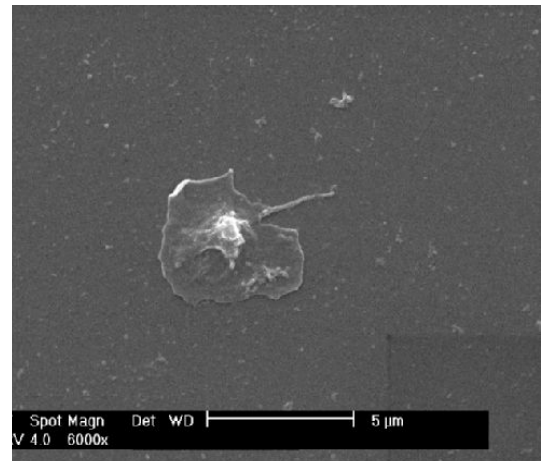
A Figura 5.11 mostra as micrografias MEV para as superfícies do dendrímero PAMAM G0 e G1, respectivamente após exposio ao plasma rico em plaquetas. As superfícies de PAMAM G0 apresentaram menos plaquetas aderidas comparativamente ao PAMAM G1, evidenciando uma tendência bastante significativa na melhora das características hemocompatíveis do dendrímero de gerao um (G1). Entretanto, deve ser observado que este dendrímero não é o ideal ainda para sua aplicao na área cardiovascular uma vez que se notam plaquetas ativadas e com membranas desestruturadas pela interao com o dendrímero.

Os resultados para a formao de trombos são apresentados na Figura 5.12. Observa-se na microscopia de epi-fluorescência que o número de

agregados é significativamente maior nas superfícies do PAMAM G0, o que parece estar em boa concordância com os resultados de adesão plaquetária e adsorção protéica. Entretanto, ainda podem ser observados trombos formados na superfície do PAMAM G1, que o desqualifica como material para aplicações cardiovasculares.

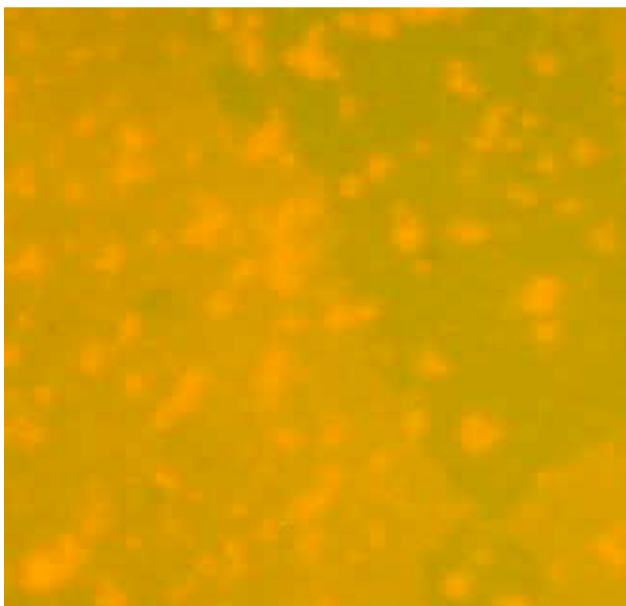


(A)

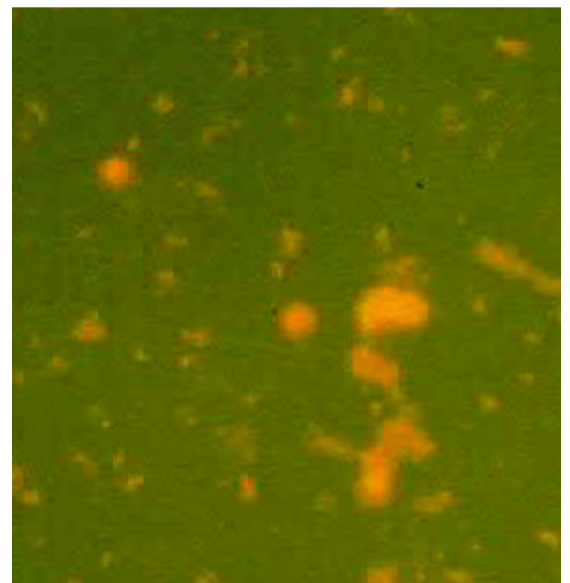


(B)

Figura 5.11: Micrografia MEV das superfícies do dendrímero PAMAM G0 (A) que mostra que a quantidade de plaquetas aderidas a sua superfície é maior do que o número de plaquetas aderidas à superfície do PAMAM de G1 (B).



(A)



(B)

Figura 5.12: Microscopia de epi-fluorescência dos dendrímeros PAMAM de geração G0 (A) e G1(B) após exposição ao sangue humano. A mesma mostra que o número de agregados é maior na superfície do PAMAM G0.

Como já foi mostrado nesse trabalho, o *band gap* do PAMAM aumenta com o número de geração. Também foi mostrado que em um semi-condutor a banda de condução está próxima ao nível de *Fermi*. Na medida que o *band gap* aumenta, aumenta a distância da banda de condução do nível de *Fermi*, ou seja, o material passa a ser menos condutor. Os experimentos realizados aqui demonstram, então, que quanto maior a geração do PAMAM, mais distante a banda de condução fica do nível de *Fermi* e conseqüentemente o PAMAM de geração superior é menos condutor do que os de gerações menores.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando-se que a investigação da estrutura eletrônica do dendrímero PAMAM G0, G1 e G2 utilizou-se métodos computacionais aplicados na mecânica quântica, foram feitas otimizações geométricas para estas moléculas com o intuito de obter a estrutura com a mínima energia, ou seja, em seu estado fundamental.

A diferença básica entre as estruturas de PAMAM G0, G1 e G2 parece estar no fato de que a densidade eletrônica se concentra no núcleo do dendrímero, observação esta comprovada pelo Mapa do Potencial Eletrostático. A diferença de energia dos orbitais HOMO-LUMO parece estar ligada aos processos de adsorção das proteínas HSA e HFb e indicam que a análise da biocompatibilidade do PAMAM pode ser feita via métodos *in silício*, minimizando assim a experimentação animal. Contudo, a análise da biocompatibilidade do dendrímero PAMAM deve ser analisada de forma mais segura e rigorosa, utilizando-se outros métodos da mecânica quântica e ampliando-se o número de gerações da macromolécula.

Uma vez que o processo de coagulação do sangue envolve um processo de oxi-redução, havendo transferência de elétrons do fibrinogênio para a fibrina, parece razoável assumir a diferença de energia dos orbitais HOMO-LUMO como um possível descritor para o estudo da hemocompatibilidade do dendrímero PAMAM. À medida que aumenta a diferença de energia dos orbitais de fronteira, aumenta também a energia necessária para extrair um elétron do composto. Visto que o processo de coagulação, que como já foi dito, é um processo de oxi-redução, um composto que tem maior diferença de energias dos orbitais HOMO/LUMO é um composto

que dificulta o processo oxi-redução, e conseqüentemente, dificulta o processo de coagulação. A menor diferença de energia dos orbitais de fronteira indica que a energia necessária para se extrair um elétron é relativamente menor e por isso facilita o processo de oxi-redução e conseqüentemente o processo de coagulação. Logo, o incremento no número de gerações parece induzir a formação de dendrímeros menos trombogênicos. Esta observação está de acordo com a literatura.

Sempre que possível os espectros UV-Vis e IR foram comparados com espectros FTIR experimentais, observando-se boa concordância entre eles.

Não foi possível apresentar os resultados biológicos para o dendrímero PAMAM G2 uma vez que o mesmo não apresenta boas propriedades mecânicas (formadoras de filmes) para aplicações biomédicas.

Além dos resultados já apresentados, este trabalho permite idealizar as seguintes perspectivas:

- a) investigar a mudança conformacional e eletrônica para os primeiros estados excitados (singleto e tripleto) com o intuito de descobrir a forma como age o PAMAM de diferentes gerações sob excitação que faz parte do processo de interação com outras moléculas biológicas como proteínas e enzimas;
- b) investigar a mudança conformacional e eletrônica para os dendrímeros protonados e desprotonados quando os átomos de hidrogênio evoluem do/para o sistema. Este também pode vir a ser outro mecanismo do processo de interação com outras moléculas biológicas;
- c) investigar, via métodos de dinâmica molecular, a interação formal (formal no aspecto físico) entre os dendrímeros e as proteínas HSA e HFb;
- d) comparar com resultados experimentais que podem vir a serem obtidos dentro do grupo de biomateriais e biomiméticos visando um melhor entendimento do processo de excitação e interação entre sistemas biológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [01] SILVA, C. G, *Uma Introdução à Nanotecnologia*, Caderno de Estudos Avançados, Revista Estudos Avançados, Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo v.1, Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, (2003) 14-16
- [02] *Políticas Tecnológicas e de Inovação: O que Há de Novo no Globo?*, Carta IEDI n. 153, Instituto de Estudos para o Desenvolvimento Industrial, 29 de abril de 2005.
- [03] ACHERMANN,M, et all, *Energy-transfer pumping of semiconductor nanocrystals using an epitaxial quantum well* , Nature, 429, 642-646 (2004).
- [04] ROCHA, K. B.; VIEIRA, N. C.; NEVES, F. A. R; *Novas Drogas e Patentes*, Formação de Recursos Humanos para Ciência, Tecnologia e Inovação, Boletim Eletrônico das Atividades do Centro de Gestão e Estudos Estratégicos p.4, fevereiro de 2003.
- [05] CAPANEMA, L. X. L; *A indústria Farmacêutica Brasileira e a atuação do BNDES*, BNDES Setorial, Rio de Janeiro n. 23, p. 193-216, 2006.
- [06] DIAS J. J. C. T.; *Química Quântica: Fundamentos e Métodos*, Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa (1982).

- [07] MUNDIM K. C., *Modelagem Molecular Aplicada a Sólidos e Biomoléculas*, Instituto de Química, Universidade de Brasília, IV Escola de Inverno do CBPF Realizado nos dias 15 a 26 de Julho de **2002**.
- [08] TUZUN, R. E., et al. *Recent advances in polymer molecular dynamics simulation and data analysis*, *Macromolecular Theory and simulations*, 6, **1997**, p. 855-880
- [09] GUNDERTOFTE, K., *J. Computational analysis of binding of PI variants to trypsin*, *Computational Chemistry*, 17, (**1996**), 433-451
- [10] VIANNA, J. D. M, FAZZIO, A., CANUTO, S, *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos – Simulação Computacional*, 213, 153-154, 1º. Ed, Livraria da Física, São Paulo – SP, Brasil, **2004**
- [11] THOMAS, L. H, *Wave Mechanical Treatment of the Fermi Gas*, *Proc. Camb. Phil. Soc.* 23, 542 (**1927**); Fermi, E., *Physik, Z.*, 48, (**1928**) 73- 74
- [12] ALMEIDA, W. B, *Química Quântica: Métodos Semi-empíricos e Mecânica Molecular (apostila)*, Escola de Química Teórica, Dept. de Química – ICEx – Universidade Federal de Minas Gerais, 18-19, (**1993**).
- [13] POLITI, J. R. S, *Inovações Teóricas e Experimentos Computacionais em Monte Carlo Quântico*, Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, p. 12, **2005**.

- [14] BERNHARDSSON, J, SHISHOO, R, *Dendritic coupling agents in GF/PP composites*. Journal of Thermoplastic Composite Materials. V.16, p. 59 – 74, **2003**
- [15] Structural Distortion of Isolated Features and Aggregated Formation
<http://www.columbia.edu/cu/chemistry/groups/flynn/afm/tsld001.htm>, em 03 de janeiro de **2008**
- [16] FREIRE, J. A, *Desenvolvimento de um Visualizador/Editor 3D de Moléculas*, Monografia de Graduação, **2002**, Departamento de Ciências da Computação, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil, p.3
- [17] SANTOS, H. F, *Introdução à estrutura da matéria*. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, **2001**, Universidade Federal de Minas Gerais.
- [18] RODRIGUES, C. R, *Modelagem Molecular*. Química Nova na Escola, Edição Especial, fevereiro de **2001**, Universidade Federal de Minas Gerais.
- [19] BARREIRO, E. J, et al, *Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal*. Química Nova, 20, **1997** 300-310.
- [20] KONSTATINOVA, E, *Novas Fases de Carbono: Abordagem computacional*, **2005**, Tese (Doutorado) – Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, Rio de Janeiro, Brasil
- [21] GUND, P. et al, *Three-dimensional molecular modeling and drug design*,

Science v. 208, **1980**, p.1425

- [22] http://www.chemkeys.com/bra/md/tdqg_4/metlca_1/opdp_2/opdp_2.htm, em 19 de abril de **2008**
- [23] http://www.ufsm.br/quimica_organica/basicaOM.pdf, em 19 de abril de **2008**.
- [24] ROOTHAAN, C. C. J, *New Developments in Molecular Orbital Theory*, *Rev. Mod. Phys.*, 23 **1951**, p69.
- [25] HALL, G. G, *Zero-Shear Viscosity of Some Ethyl Branched Paraffinic Model Polymers*, *Proc. R Soc. London, Ser. K.*, 205 , **1951**, p. 541
- [26] POPLÉ J. A., BEVERIDGE D. L, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New York (**1970**).
- [27] MURRELL J. N, HARGET A. J. *Semi-empirical Self-Consistent-Field Molecular Orbital Theories of Molecules*, Wiley-Interscience, **1971**.
- [28] LIPKOWITZ K. B, BOYD D. B, *Evidence that there is a future for semiempirical molecular orbital calculation*, *Reviews in Computational Chemistry*, VCH, v. 5, Publishers, NY, (**1994**).
- [29] RANGEL, F. C., Uma Abordagem os Índices de Ligação e Sua Aplicação no Estudo das Ligações de Hidrogênios, Dissertação de Mestrado, **2006**, Instituto de Química, Universidade Federal de Brasília – DF, Brasil, p.16-22

- [30] http://pt.wikipedia.org/wiki/Potencial_el%C3%A9trico, em 02 de maio de **2008**.
- [31] Manual do HyperChem Release 7 for Windows, p. 900-983, Publication HC70-00-01-00, January **2002**
- [32] CAMARGO, A. J, NAPOLITANO, H. B, OLIVEIRA, S. S, *Métodos de Química Quântica Computacional Aplicados à Modelagem Molecular*, Estudos Tecnológicos Geral, v.32, n.1, p. 1923-1952, **2006**
- [33] SANTOS V. M, CUNHA S. F. C, CUNHA D. F, *Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações*, Revista da Associação Médica Brasileira, v. 46, n.3, Julho/Setembro de **2000**.
- [34] HIGO J, GO N, J, *Algorithm for rapid calculation of excluded volume of large molecules*, J. Comp. Chem. **1989**, 10, 376-379.
- [35] NEWKOME, G. R, YAO, Z. O, BAKER, G. R, E GUPTA, V. K, J. *Cascade Molecules: A New Approach to Micelles. A [27]-Arborol*, J. Org. Chem. **1985**, 50(11), 2003-2004
- [36] TOMALIA, D. A, et al, *Goddard III, W.A*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl, **1990**, 29, 138
- [37] TOMALIA, D. A, et al, *Architectural Copolymers: Rod-Shaped, Cylindrical Dendrimers*, Polym. J. **1985**, 17, 117.
- [38] *Entrevista ao Donald A. Tomalia*, Scientific American, **1995**, 42-46

- [39] MONTANARI, M. L. C, *Sistemas Transportadores de Drogas*, Química Nova, v. 21, n.4, São Paulo, **1998**, p.470-475
- [40] VIVAS, M.G, *Utilização da espectroscopia de ressonância de plasmon na investigação das propriedades hemocompatíveis do dendrímero PAMAM. Dissertação de mestrado*. Universidade Federal de Itajubá – Brasil, **2007**.
- [41] SMITH, A. L. – *Applied Infrared Spectra*, John Wiley & Sons, New York, **(1979)**.
- [42] JAWHARI, T.; QUINTANILLA, L.; PASTOR, J.M.– *A Comparison of Specular Reflection and PA-FTIR Techniques in the Analysis of Annealed Injection-Molded Polyamide 6,6*, Journal of Applied Polymer Science, v 51, p 463-471 **(1994)**.
- [43] COOPER, J.B.; JULIAN, B.; MORRISON, H.; SONG, P.; ALBIN, S.; ZHENG, J,- “Surface characterization of pulsed UV-laser modified polyamide films”.
- [44] GRAF, R. T. ; KOENIG, J. L.; ISHIDA, H. - *Introduction to optics and infrared spectroscopic techniques*, Polym. Sci. Technol., v 36, p. 1-31, **(1987)**.
- [45] EVORA, M. C, GONÇALES, O. L, DUTRA, R. C. L, WIEBECK, H, SILVA, L. G. A, *Comparação de Técnicas FTIR de Transmissão, Reflexão e Fotoacústica na Análise de Poliamida-6, Reciclada e Irradiada*, Polímeros: Ciência e Tecnologia, v. 12, nº 1, p. 60-68, **2002**.
- [46] <http://images.google.com.br/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia>, em 05 de maio de **2008**.

- [47] NAM K., CUI Q, GAO J, YORK D. M, *Specific Reaction Parametrization of the AM1/d Hamiltonian for Phosphoryl Transfer Reactions: H, O and P atoms*, Journal of Chemical Theory and Computation, **2007**, v.3, p. 486-504.
- [48] TANGERINO, L. M. B, *Estudos das Propriedades Antimicrobianas*, **2006** Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Física e Química, Universidade Federal de Itajubá, MG, Brasil.
- [49] FIREMAN, M., ROSS, S. D, *SOPOLIMERIZATsIYa STIROLA I GEKSENA-1 NA KATALITIChESKOI SISTEME $TiCl_4 - Al(C_6H_{13})_3 \cdot Mg(C_6H_{13})_2$* J. Polym. Sci. v.5, p.259, **1950**.
- [50] OKANO T, et al, *Characterization of the microstructure of poly(propylene oxide)-segmented polyamide and its suppression of platelet adhesion.* Polym.J. 16(2): 119-28, **1984**
- [51] RATNER B. D, *Biomedical applications of synthetic polymers.* In: ALLEN G., BEVINGTON J. (Editors). Comprehensive polymer science. New York (EUA), Pergamon Press, **1989**. Vol. 7, pp. 201-47.
- [52] DE QUEIROZ, A . A . A, *Thermodynamic analysis of the surface of biomaterials.* J.Molec.Structure (Theochem) 394: 271-79, **1997**.
- [53] HUANG, N, et al, *Blood compatibility of amorphous titanium oxide films synthesized by ion beam enhanced deposition.* Biomaterials, 19 (**1998**) 771-776.

- [54] CHEN, J. Y, et al, *Antithrombotic investigation of surface energy and optical bandgap and hemocompatibility mechanism of Ti(Ta⁺⁵)O₂ thin films*. Biomaterials, 23 (2002) 2545-2552.
- [55] HUANG, N, et al, *Hemocompatibility of titanium oxide films*. Biomaterials, 24 (2003) 2177-2187.
- [56] PIMENTEL, P. M, et al, *Avaliação dos parâmetros ópticos-eletrônicos do íon Nd³⁺ nos compostos Nd(TMS)₃.9H₂O e Nd(TMS)₃5BPMU.2H₂O em solução*, Eclética Química, Instituto de Química, UNESP, v.27 p.467, São Paulo, 2002
- [57] BARTOLINI, P, *Efeitos da radiodação sobre as atividades biológica, imunológica, de ligação a receptores e propriedades físico-químicas do hormônio de crescimento humano*. São Paulo, 1984. (Tese de doutoramento, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares-IPEN/USP).
- [58] MOROI M, OKUMA M, JUNG S.M, *Platelet adhesion to collagen-coated wells: analysis of this complex process and a comparison with the adhesion to matrigel-coated wells*. Bioch.Biophys.Acta 1137: 1-9, 1992.
- [59] BISCAYART P.L, PALADINI A.C, VITA N, ROGUIN L. P, *Preparations of ¹²⁵I labelled human growth hormone of high quality binding properties endowed with long term stability*. J.Immunoassay 10(1): 37-56, 1989.
- [60] ADAMS G.A, FEUERSTEIN I. A, *Visual fluorescent and radioisotopic evaluation of platelet accumulation and embolization*. Trans.Amer. Soc.Art.Intern.XXVI: 17-23, 1980.

- [61] GUTMANN, F, KEYZER, H, *Modern bioelectrochemistry*. Plenum Press, New York **1986**.