



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

Alberto Monteiro Guedes

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**BELÉM**

**2011**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

**Espectrometria Raman, UV, DOS e Circular Dicroísmo**  
**de Alcalóides do Cigarro**

Autor: Alberto Monteiro Guedes

Orientador: Antônio Maia de Jesus Chaves Neto

**BELÉM**  
**2011**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA.**

**Espectrometria Raman, UV, DOS e Circular Dicroísmo**  
**de Alcalóides do Cigarro**

Autor: Alberto Monteiro Guedes

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós - Graduação em Física da Universidade Federal do Pará (PPGF-UFGPA) como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências (Física). Área de concentração: Física da Matéria Condensada Orientador: Prof. Dr. Antônio Maia de Jesus Chaves Neto

**BELÉM**

**2011**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA  
Av. Augusto Corrêa, 01 – 66075-110, Belém-PA  
Fone/FAX: (091) 3201-7430

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ALBERTO MONTEIRO GUEDES**

**Espectrometria Raman, UV, DOS e Circular Dicroísmo de Alcalóides do  
Cigarro**

A Banca Examinadora composta pelos Professores: **Dr. Antonio Maia de Jesus Chaves Neto** (Presidente e Orientador), **Dr<sup>a</sup>. Angela Bulamarqui Klautau** (Membro Interno) e **Dr. Daniel Eduardo Weibel** (Membro Externo) consideram o candidato:

(  ) APROVADO

(  ) REPROVADO

Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Pará, em 28 de fevereiro de 2011.

Prof. Dr. Antonio Maia de Jesus Chaves Neto  
Presidente e Orientador

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angela Bulamarqui Klautau  
Membro Interno

Prof. Daniel Eduardo Weibel  
Membro Externo

## RESUMO

Esta dissertação aborda a análise espectroscópica de algumas estruturas moleculares presentes no tabaco (*Nicotiana glauca*), matéria-prima do cigarro, e suas interações com a molécula de DNA. De acordo com sua importância, dentre a grande variedade presentes no cigarro, às moléculas estudadas foram as derivadas do ácido nicotínico: ácido nicotínico (niacina/vitamina B<sub>3</sub>), nicotinamida, trigonelina, nicotina, nornicotina e anabasina. As otimizações dessas estruturas foram inicialmente obtidas no *software* computacional Hyperchem 8.0, baseadas na teoria da mecânica molecular. Em seguida, elas foram otimizadas, utilizando-se o método de Teoria do Funcional da Densidade, na base B3LYP/ 6-311++G(d,p), simulado no *software* Gaussian 03. Uma vez as estruturas otimizadas, obtivemos os espectros de absorção UV, Raman, Infravermelho, Dicroísmo Circular e Densidade de Estados para caracterizar as mesmas utilizando método de Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo, também simulados no mesmo *software*. Ao final desse processo, foi também simulado via mecânica molecular, as interações dessas estruturas com a molécula de DNA com o intuito de verificar a potencialidade cancerígena, ou não, dessas substâncias.

**Palavras-Chave:** Nicotina, alcaloides, UV, Raman, IR, DOS, Dicroísmo circular, Mecânica Molecular, DNA.

## ABSTRACT

This work is about spectroscopic analysis of some molecular structures present in tobacco (*Nicotiana glauca*), the base for cigarette, and their interactions with the DNA molecule. According to its importance, among the variety present in the cigarette, the molecules studied were derived from nicotinic acid, nicotinic acid (niacin / vitamin B3), nicotinamide, trigonelline, nicotine, nornicotine and anabasine. The optimizations of these structures were initially obtained in the Hyperchem 7.5 computational software based on the theory of molecular mechanics. Then, they were optimized using the method Density Functional Theory, on the basis B3LYP/ 6-311 + + G (d, p), simulated in software Gaussian 03. Once the optimized structures, we obtained the UV absorption, Raman, Infrared, Circular Dichroism and Density of States spectra using Time-Dependent Density Functional Theory also simulated the in the same software. At the end of this process was also simulated, via molecular mechanics, the interactions of these structures with the DNA molecule in order to verify the potential carcinogenic or not these substances.

**Keywords:** Nicotine alkaloids, UV, Raman, IR, DOS, Circular Dichroism, Molecular Mechanics, DNA.

## DEDICATÓRIA

***Dedico a minha Família.***

*Alberto Guedes*

## AGRADECIMENTOS

Às minhas irmãs, Roberta e Cátia Guedes, por sempre me darem força e incentivo no decorrer de nossas vidas.

Ao professor Dr. Antonio Maia de Jesus Chaves Neto, pelas orientações, ensinamentos e pelas ajudas prestadas durante esta monografia.

Aos Professores Dr. Daniel Eduardo Weibel e Dra. Ângela Burlamaqui Klautau pela discussão científica e críticas durante a avaliação desta dissertação.

Ao Professor Dr. Luis Carlos Bassalo Crispino, Coordenador do programa de Pós-Graduação em Física da UFPA.

A todos os professores que ministraram as disciplinas do curso nos primeiro e segundo semestres.

A Sta. Aldeni Costa, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Física, pela constante ajuda.

Aos amigos do LPCN Abel e Leandro pelo companheirismo e pela ajuda necessária e indispensável na produção deste trabalho.

Aos colegas e amigos discentes da pós-graduação: Penn Lee, Orival Medeiros, Elaine Palheta, Hector Okada, Leandro, Kleber, Alex, José Fernando, Carlos André, Manoel Bezerra, Messias, Wallace e Félix Anderson.

Aos meus pais Clarindo Alberto Guedes e Marideusa Monteiro Guedes, pelo amor, afeto, carinho e pela minha formação intelectual e profissional.

Aos professores do ensino médio Adriano Nunes Barbosa e José Alberto Miranda Júnior por acreditarem no meu potencial e pela sugestão de servir à comunidade, como professor e estudante desta magnífica ciência que é a Física

Ao amigo Veiber Luis Vales Barbosa da Silva, *in memoriam*, por sempre ter acreditado no meu potencial intelectual, desde os tempos do ensino médio.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 2.1:** (a) fórmula estrutural do ácido nicotínico; (b) índices atômicos.

**Figura 2.2:** (a) fórmula estrutural da anabasina; (b) índices atômicos.

**Figura 2.3:** (a) fórmula estrutural da nicotinamida; (b) índices atômicos.

**Figura 2.4:** (a) fórmula estrutural da nicotina; (b) índices atômicos.

**Figura 2.5:** (a) fórmula estrutural da nornicotina; (b) índices atômicos.

**Figura 2.6:** (a) fórmula estrutural da trigonelina; (b) índices atômicos.

**Figura 6.1:** Espectro de absorção da Nicotina no solvente água.

**Figura 6.2:** Comprimento de onda de (a) 181 nm e (b) 234 nm representam suas transições eletrônicas dos seus orbitais correspondentes aos maiores picos para a Nicotina.

**Figura 6.3:** Espectro de absorção da Anabasina no solvente água.

**Figura 6.4:** Comprimento de onda de (a) 180 nm, (b) 205 nm e (c) 232 nm representam suas maiores transições eletrônicas (orbitais), correspondentes aos maiores picos.

**Figura 6.5:** Espectro de absorção da Nornicotina no solvente água

**Figura 6.6:** (a) espectro de absorção da Nornicotina. Comprimento de onda de (b) 180 e (c) 207 nm. As transições correspondentes aos picos de absorção.

**Figura 6.7:** Espectro de Absorção do ácido nicotínico no solvente água.

**Figura 6.8:** Espectro (a) e principais contribuições das transições eletrônicas do Ácido Nicotínico. Comprimento de onda de (a) 182 nm, (b) 197 nm e (c) 222 nm.

**Figura 6.9:** Espectro de absorção da Nicotinamida no solvente água.

**Figura 6.10.** Principais contribuições das transições eletrônicas da nicotinamida: (a) 151 nm, (b) 190 nm e (c) 219 nm.

**Figura 6.11:** Espectro de absorção da Trigonelina no solvente água.

**Figura 6.12.** Principais contribuições das transições eletrônicas da Trigonelina: 166 nm, (b) 187 nm e (c) 240 nm.

**Fig.7.1:** Esquema do DC<sup>24</sup>.

**Figura 7.2:** DC da Nicotina.

**Figura 7.3:** DC da Anabasina.

**Figura 7.4:** DC da Nornicotina.

**Figura 7.5:** DC do Ácido Nicotínico.

**Figura 7.6:** DC da Nicotinamida.

**Figura 7.7:** DC da Trigonelina.

**Figura 7.8.** DOS da Nicotina no solvente água.

**Figura 7.9.** DOS da Anabasina no solvente água.

**Figura 7.10.** DOS da Nornicotina no solvente água.

**Figura 7.11.** DOS do Ácido Nicotínico no solvente água.

**Figura 7.12:** DOS da Nicotinamida no solvente água.

**Figura 7.13.** DOS da Trigonelina no solvente água.

**Figura 8.1:** Snapshots da molécula alvo nicotina ao redor do DNA: (a)  $t = 0$ ps começa a simulação; (b) 50ps de simulação e (c) final da simulação. Neste caso, houve a docagem.

**Figura 8.2:** Energia cinética *versus* tempo.

**Figura 8.3:** Energia potencial *versus* tempo.

**Figura 8.4:** Energia total *versus* tempo.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 4.1.** Otimização do Ácido Nicotínico.

**Tabela 4.2.** Otimização da Anabasina.

**Tabela 4.3.** Otimização da Nicotina.

**Tabela 4.4.** Otimização da Nornicotina.

**Tabela 4.5.** Otimização da Nicotinamida.

**Tabela 4.6.** Otimização da Trigonelina.

**Tabela 5.1.** Intensidades IR e RAMAN da Nicotina.

**Tabela 5.2.** Intensidades IR e RAMAN da Anabasina.

**Tabela 5.3.** Intensidades IR e RAMAN para a Nornicotina.

**Tabela 5.4.** Intensidades IR e RAMAN para o Ácido Nicotínico.

**Tabela 5.5.** Intensidades IR e RAMAN para Nicotinamida.

**Tabela 5.6.** Intensidades IR e RAMAN para Trigonelina.

**Tabela 6.1.** Maiores e menores contribuições nas transições eletrônicas picos da Nicotina

**Tabela 6.2.** Maiores e menores contribuições para a anabasina.

**Tabela 6.3.** Contribuição das transições eletrônicas da Nornicotina

**Tabela 6.4.** Contribuição das transições eletrônicas do Ácido Nicotínico.

**Tabela 6.5.** Contribuição das transições eletrônicas da Nicotinamida.

**Tabela 6.6.** Contribuição das transições eletrônicas da trigonelina no solvente.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ii</b>
<b>DEDICATÓRIA</b>	<b>iii</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>iv</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>v</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>vii</b>
<b>CAPÍTULO 1</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUÇÃO GERAL</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 2</b>	<b>3</b>
<b>Os Alcalóides Analisados Neste Trabalho</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Ácido Nicotínico</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Anabasina</b>	<b>4</b>
<b>2.3. Nicotinamida</b>	<b>5</b>
<b>2.4. Nicotina</b>	<b>5</b>
<b>2.5. Nornicotina</b>	<b>6</b>
<b>2.6. Trigonelina</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO 3</b>	<b>8</b>
<b>METODOLOGIA</b>	<b>8</b>
<b>3.1 Mecânica Molecular</b>	<b>8</b>
<b>3.2 Dinâmica Molecular</b>	<b>12</b>
<b>3.3 O Método TD-DFT</b>	<b>13</b>
<b>3.3.1 A Aproximação de Born-Oppenheimer</b>	<b>13</b>
<b>3.3.2 Teoria do Funcional da Densidade</b>	<b>15</b>
<b>3.3.3 Formalismo da Partícula Independente e as Equações de Kohn-Sham</b>	<b>16</b>
<b>3.3.4 Funcional da Densidade Dependente do Tempo</b>	<b>19</b>
<b>3.3.5 Funcionais Híbridos B3LYP</b>	<b>20</b>
<b>3.4 Métodos Computacionais</b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO 4</b>	<b>22</b>
<b>Otimização das Estruturas</b>	<b>22</b>

<b>CAPÍTULO 5</b>	<b>28</b>
<b>Espectroscopia no Infravermelho e RAMAN</b>	<b>28</b>
<b>CAPÍTULO 6</b>	<b>43</b>
<b>Espectro Ultravioleta</b>	<b>43</b>
<b>CAPÍTULO 7</b>	<b>56</b>
<b>Dicroísmo Circular e Densidade de Estados</b>	<b>56</b>
<b>7.1 Dicroísmos Circular</b>	<b>56</b>
<b>7.2 Densidade de Estado</b>	<b>61</b>
<b>CAPÍTULO 8</b>	<b>65</b>
<b>Simulação da Interação Molecular Entre DNA e os Alcalóides Caracterizados</b>	<b>65</b>
<b>8.1 Resultados</b>	<b>65</b>
<b>CAPÍTULO 9</b>	<b>71</b>
<b>Considerações Finais</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>72</b>

# Capítulo 1

## Introdução Geral

O objetivo deste capítulo é o demonstrar a preocupação científica com os avanços destinados à área médica<sup>1-4</sup>, juntamente com o estudo sobre o funcionamento químico e físico do metabolismo dos seres vivos em geral, que são tidos como dois grandes focos de pesquisa em todo o mundo. Entender como se processa cada etapa desse metabolismo, proporcionará o alcance de tratamentos e, conseqüentemente, a cura de diversas doenças, às quais hoje levam inúmeras pessoas ao óbito. Algumas das doenças que mais entram na pauta em debates sobre estes assuntos são as relacionadas à deformação e mutação do DNA, como, por exemplo, o câncer.

Sabe-se atualmente que o uso do cigarro está diretamente relacionado ao câncer de pulmão, de esôfago e de pele, além de estar relacionado com doenças cardíacas. Essa situação preocupa ainda mais quando são conhecidos alguns dados estatísticos sobre o uso do tabaco (*Nicotiana tabacum*). Os resultados mostram índices alarmantes quanto ao número de usuários desta planta (fumantes tabagistas). Pensando neste tema decidimos analisar o comportamento espectral dos alcalóides derivados do ácido nicotínico, presentes no tabaco, e suas interações ocorrentes entre estas estruturas e a molécula de DNA. Neste trabalho destacaremos cinco moléculas por apresentarem uma formação semelhante à molécula de nicotina. Elas são a própria nicotina, a qual é uma das principais, trigonelina, anabasina, ácido nicotínico, nornicotina e nicotinamida. Estudar as propriedades físicas destas moléculas é fundamental para sua compreensão, pois elas já foram alvo de outros estudos onde se verificou, a título de exemplo, que a nornicotina reage com proteínas podendo ocasionar o surgimento de certos tipos de câncer<sup>6</sup>.

Neste trabalho, fizemos uma simulação computacional, detalhando a caracterização dessas estruturas. Obtivemos suas otimizações e, em seguida, determinamos seus espectros de absorção ultravioleta (UV), espectroscopia infravermelho (IR), espectros RAMAN e densidades de estados (DOS). Foi feito, também, os espectros do dicroísmo circular de todas elas e, ainda, suas transições eletrônicas HOMO-LUMO; tais transições foram comparadas com suas respectivas densidades de estados. No capítulo oito foi feita uma simulação da interação entre as estruturas analisadas e a molécula de DNA, com o intuito de verificar a

potencialidade cancerígena, ou não, dessas estruturas. O presente trabalho é assim distribuído: No segundo capítulo uma breve descrição das estruturas é feita, sendo a fórmula estrutural e molecular de cada molécula apresentada; seus índices atômicos (rotulação dos átomos) são fornecidos, pois, nos capítulos seguintes, as tabelas descritas são rotuladas em função desses índices.

No terceiro capítulo, o formalismo necessário para este estudo é apresentado, sendo este formalismo dividido em duas partes: dinâmica molecular, utilizado para determinar a otimização inicial das moléculas, mas, sobretudo, na discussão das interações delas com o DNA; e o formalismo da mecânica quântica, utilizado para uma precisão maior nas otimizações e, sobretudo, na caracterização das estruturas.

A partir do quarto capítulo, os resultados e discussão são estabelecidos. Nesse capítulo, as otimizações das estruturas são mostradas nos formalismos acima descritos. No quinto capítulo, são mostrados os resultados das intensidades IR e RAMAN das estruturas. O capítulo seis é trata dos espectros UV, das transições eletrônicas ocorridas quando as estruturas são expostas à radiação ultravioleta. O capítulo sete apresenta os resultados concernentes aos espectros de Dicroísmo Circular e à análise das densidades de estados. O capítulo oito discorre sobre as interações entre as estruturas e a molécula de DNA. O capítulo nove encerra esta dissertação com as conclusões e considerações finais.

## Capítulo 2

### Os Alcalóides analisados neste trabalho

Alcalóides são bases nitrogenadas<sup>7</sup> (normalmente heterocíclicas) encontradas em plantas, mas que também podem ser produzidos por animais, fungos e bactérias. Esse termo "alcalóide", deve-se ao fato de que essas substâncias comportarem-se como álcalis, ou seja, os alcalóides são aminas que comumente reagem com ácidos a fim de render sais solúveis. Para o homem, os alcalóides, quando ingeridos em grande quantidade, podem atuar como substâncias fortemente venenosas. Porém, quando bem dosados, os alcalóides podem até ser usados em tratamentos medicinais.

#### 2.1 Ácido Nicotínico

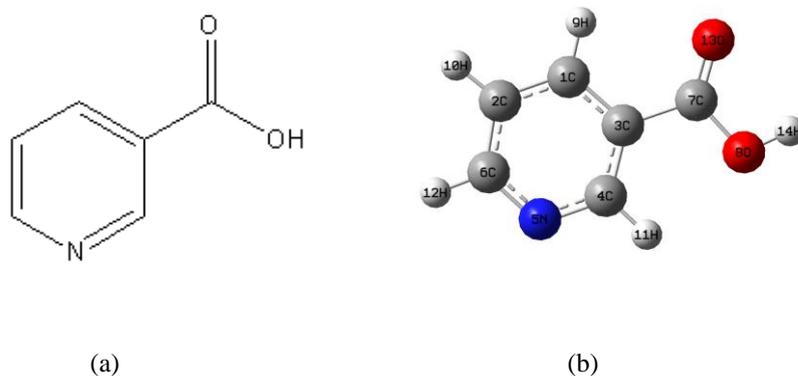
Conhecido também como niacina (vitamina B3), o ácido nicotínico é um nutriente que faz parte do complexo *B* e é encontrado em muitos alimentos sendo essencial para o metabolismo de muitas substâncias do organismo, atuando no funcionamento do sistema digestivo e na saúde da pele dos nervos. As principais fontes alimentares de niacina são os laticínios, aves, peixe, carne magra e ovos. Apesar de o ácido nicotínico ser um derivado da nicotina, este não é uma das substâncias que compõem o tabaco.

Os indivíduos que fazem uma dieta pobre em niacina apresentam sério risco de desenvolver a pelagra, a qual é uma doença que é causada justamente pela falta de ácido nicotínico no organismo.

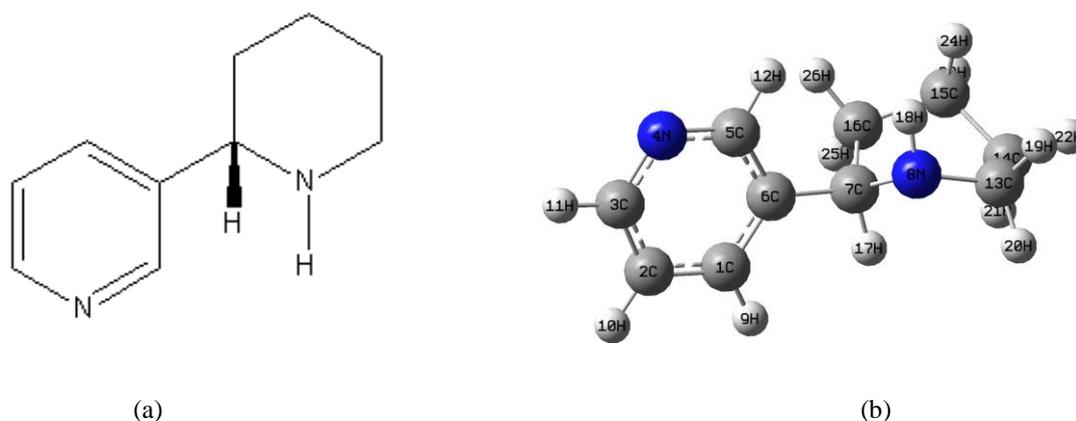
O excesso de niacina não é saudável, porém, pesquisas recentes mostram que ao combinarmos a mesma com quantidades bem dosadas de drogas hipolipemiantes, enzimas fundamentais na síntese de colesterol, o paciente poderá controlar o índice de ácido graxo nos vasos sanguíneos o que, por sua vez, reduzirá a formação de lipoproteínas ricas em triglicérides<sup>8</sup>. Os efeitos da sobre dosagem de ácido nicotínico são rubor intenso, coceira, lesão no fígado, distúrbios cutâneos, gota, úlceras pépticas e erupção na pele. Na Fig. 2.1 encontra-se sua fórmula estrutural e seu padrão rotulado.

## 2.2 Anabasina

A Anabasina é uma substância que pertence à família da piridina, possuindo uma grande relação com a nicotina podendo ser obtida na combustão de uma espécie de tabaco popularmente conhecida como “Charuto do Rei” ou “Couve da Mata”. Esta molécula foi separada pela primeira vez por A. P. Orekhov (1928) a partir de uma planta chamada de *anabasis aphylla*, que é cultivada na Ásia Central. Atualmente, pode-se obter anabasina em escala industrial, a qual é bastante usada como inseticida. É também considerada uma substância tóxica, por possuir importantes restrições, sobretudo quanto à sua elevada concentração no organismo. Na Figura (2.2) temos sua fórmula estrutural e seu padrão de indexação dos átomos.



**Figura 2.1:** (a) fórmula estrutural do ácido nicotínico; (b) índices atômicos.



**Figura 2.2:** (a) fórmula estrutural da anabasina; (b) índices atômicos.

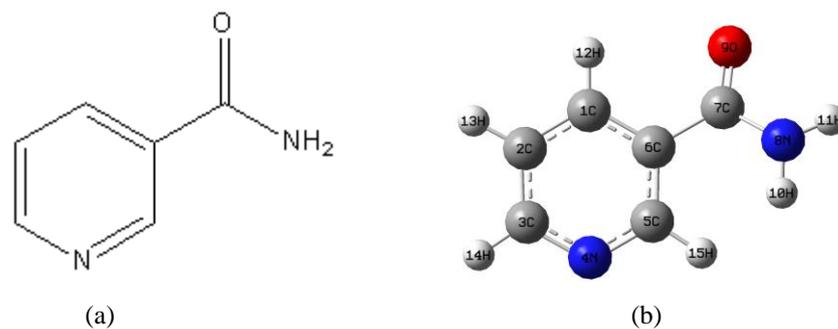
### 2.3 Nicotinamida

A Nicotinamida é uma vitamina adquirida pelos mamíferos por fontes alimentares. Trata-se de um derivado do ácido nicotínico pela substituição do grupo hidroxila pelo grupo amida no carbono 7C, conforme mostra a Figura 2.3 (b), ou seja, quimicamente semelhante ao ácido nicotínico. A nicotinamida também pode ser obtida a partir da combustão do tabaco.

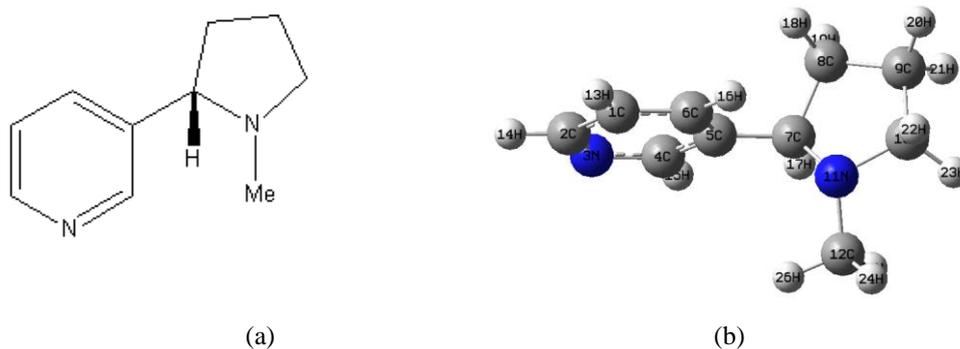
A Nicotinamida pode diminuir o efeito do ácido quenodesoxicólico; a isoniazida pode produzir deficiência de ácido nicotínico ao inibir sua incorporação no dinucleotídeo de nicotinamida e adenina<sup>9</sup>.

### 2.4 Nicotina

A Nicotina ( $C_{10}H_{14}N_2$ ) é uma molécula também conhecida pelo nome pirrolidina. Esta faz parte da composição do cigarro e é o principal alcalóide do tabaco, podendo existir a partir de sais de ácidos cítrico e málico (ácido hidroxibutanodioico, um composto orgânico portador da estrutura molecular -  $HO_2CCH_2CHOHCO_2H$ ). Ela é alvo de grande interesse para pesquisas no mundo inteiro. A nicotina possui grande potencial toxicológico quando passa a interagir com o DNA podendo penetrar na corrente sanguínea a partir da inalação no ato de fumar. Assim, a mesma pode ser considerada uma substância cancerígena<sup>10</sup>, o que pode ser visto em outras pesquisas feita sobre sua toxicidade. A nicotina pode ser encontrada nas formas de levógiro antípoda nicotina e destrógiro nicotina, sendo que a primeira é bem mais venosa que a segunda. Este é um interessante exemplo de como a forma tri-dimensional que uma estrutura molecular é capaz de influenciar nas suas propriedades fisiológicas. Sua fórmula estrutural e seus índices atômicos são mostrados na Fig.2.4.



**Figura 2.3:** (a) fórmula estrutural da nicotinamida; (b) índices atômicos.



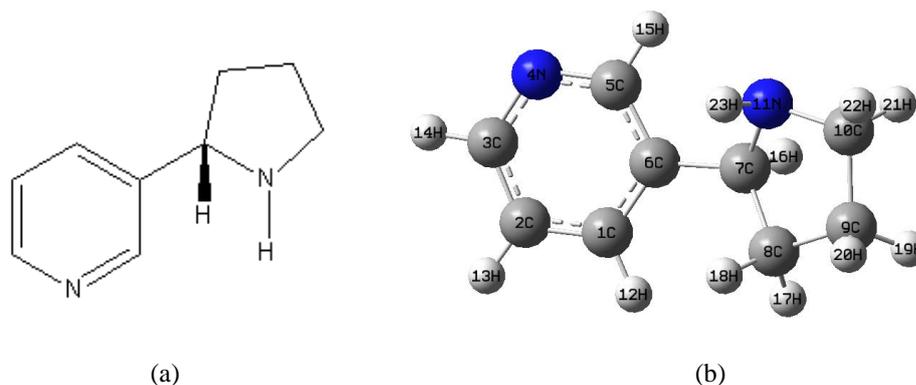
**Figura 2.4.** (a) fórmula estrutural da nicotina; (b) índices atômicos.

## 2.5 Nornicotina

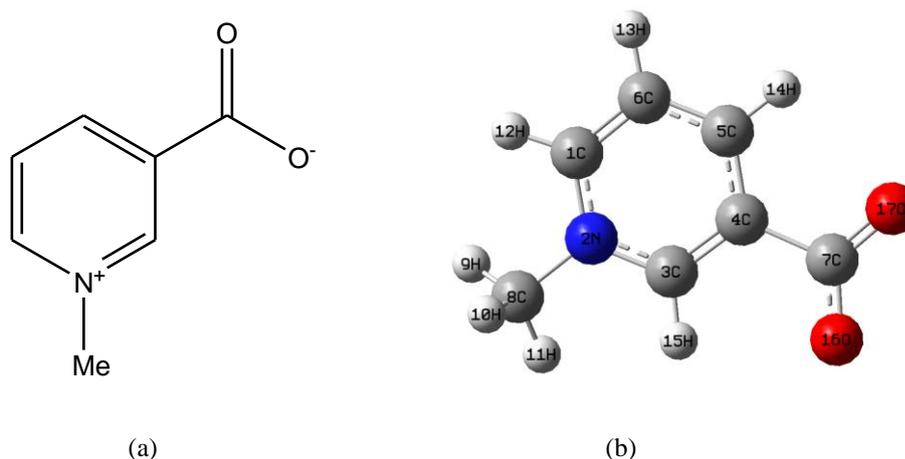
A Nornicotina, assim como a anabasina e a nicotina, faz parte da família dos derivados da piridina. Estudos recentes mostram que a Nornicotina é capaz de reagir com proteínas dos organismos modificando-os de forma permanente<sup>11</sup>. A Nornicotina, além de existir naturalmente no tabaco, também pode ser produzida pelo organismo humano quando o mesmo capta a fumaça do cigarro por exemplo. Sua fórmula estrutural e seus índices atômicos são mostrados na Fig.2.5:

## 2.6 Trigonelina

A trigonelina é um composto formado pela adição do radical metila ao nitrogênio da vitamina B<sub>3</sub> (ácido nicotínico ou niacina). Trata-se, portanto de um *sal interno* (*Zwitterium*) – isto é, uma molécula com uma carga elétrica positiva e uma carga elétrica negativa em diferentes átomos na molécula. Sais internos são freqüentes em aminoácidos<sup>12</sup>. A trigonelina, assim como a cafeína, é um alcalóide de grande importância no café, uma vez que ela é precursora do ácido nicotínico<sup>13, 14</sup>. Além disso, a trigonelina tem recebido atenção especial da comunidade científica tanto do ponto de vista sensorial, tendo efeito, portanto, no sistema nervoso central, como nutricional. Devido à de sua estreita relação com a niacina, a trigonelina foi incluída em nosso estudo.



**Figura 2.5:** (a) fórmula estrutural da nornicotina; (b) índices atômicos.



**Figura 2.6:** (a) fórmula estrutural da trigonelina; (b) índices atômicos.

Agora com as moléculas apresentadas com os índices atômicos, apresentaremos a metodologia que será empregada nas mesmas.

## Capítulo 3

### Metodologia

Neste capítulo faremos uma breve explanação dos métodos utilizados neste trabalho, como a mecânica molecular, dinâmica molecular, método DFT e método TD-DFT.

#### 3.1 Mecânica Molecular.

O alvo da mecânica molecular (*MM*) no processo de otimização<sup>15</sup> das posições das partículas é de levar o somatório de forças atuantes em partículas ao valor zero (condição de equilíbrio). Compreende-se como sistema de partículas, um sistema de moléculas em que cada partícula representa um átomo. Outro fato relevante na *MM* é a busca da geometria molecular, em um sistema que contenha uma grande quantidade de átomos, devido a sua simplificação no uso de seus métodos. Deve-se notar que a aproximação de Bohr e Oppenheimer representa a descrição mais simples do método empregado em *MM* uma vez que essa aproximação leva em conta que o movimento dos núcleos é mais lento que o movimento dos elétrons, trazendo como resultado, uma dependência da energia total do sistema como uma função exclusiva e explícita da posição de seus átomos.

Nesse caso, considera-se que a energia total, em termos do potencial nuclear, é função das posições, e é denominada de **campo de força** (CF). O CF é uma ferramenta básica em *MM*, pois, para que se tenha um sistema que possa ser descrito, é preciso que o CF esteja adequado ao particular problema que se pretende resolver. Caso isso não seja possível, não se terá uma boa geometria do sistema e o problema, uma vez indescritível, não se enquadra dentro da otimização que se pretende estudar em termos de *MM*. O CF é formado por termos harmônicos para átomos ligados, e termos de van der Waals e de Coulomb para átomos não ligados. Para átomos ligados os termos são expressos da forma  $kq^2$ , em que  $q$  é uma coordenada generalizada que pode representar um ângulo, uma distância, ou ainda, uma torção.

As grandezas físicas expressas na forma clássica em *MM* são válidas em relação a um sistema de referência inercial, assim sendo, em todas as simulações deve ser respeitado esse critério, pois nesse contexto crucial, pode-se expressar a energia total do sistema do ponto de vista de sua conservação e o campo de força pode ser escrito como menos o gradiente do

potencial. Caso contrário, sendo o referencial acelerado, o princípio de conservação da energia não permanece válido e não se pode mais expressar o CF como menos o gradiente da energia potencial. Outro critério que deve ser cumprido é que o sistema molecular a ser otimizado deve estar em equilíbrio dinâmico, isto é, a força resultante do sistema deve tender para zero. Para completar o processo de *MM* é necessário um método de comparação entre os passos de otimização. Cada passagem de otimização está relacionada com um pequeno movimento do átomo, em geral na direção do ponto de equilíbrio, devido à ação do potencial.

Aperfeiçoar um sistema de muitos átomos constitui um trabalho árduo devido às mudanças espaciais que devem ser realizadas nos átomos para novos cálculos de energia total até encontrar um valor mínimo entre as possíveis configurações. Para contornar esse trabalho, usa-se como recurso o método do **gradiente conjugado**. Além desse método, há outros métodos matemáticos de minimização com o intuito de utilizar o critério de convergência para a expressão de energia total. O Hyperchem 7.5<sup>16</sup> é um *software* de computação química com várias ferramentas e utilização simples. Com base nele, é possível calcular a geometria molecular, energias, forças de interações, variação de entropia molar, velocidade e também calcula e exibe 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.

A mecânica molecular é uma aproximação que se faz na determinação da energia da molécula. Essa aproximação é realizada através do que denominamos função de energia empírica que descreve as ligações covalentes nos átomos e moléculas analisadas. Nessa aproximação, as ligações covalentes entre os átomos ligados são potenciais do tipo “mola”. Para o caso de átomos não ligados, a interação é do tipo van der Waals ou a interação colombiana.

A energia empírica, nessa aproximação, se desdobra entre as energias potenciais de estiramento (tipo oscilador,  $E_{lig}$ ), rotações em torno de ligações simples ( $E_{rot}$ ), energia de van der Waals ( $E_{VDW}$ ) e o potencial eletrostático ( $E_{ele}$ ).

A mecânica molecular consiste em que as ligações químicas tenham comprimentos e ângulos reais, e que a geometria do sistema molecular tenda para esses valores. A energia total do sistema, que deve ser determinada, é a energia estereoquímica, que é a soma de todos os termos acima citados, deve ser tal que seu valor, para um sistema molecular estável, seja

mínimo. Assim, a energia total da molécula é representada na forma mais simples pela equação de Frank Henry Westheimer (1912-2007)<sup>28</sup>:

$$E_{est} = E_{lig} + E_{ang} + E_{rot} + E_{VDW} + E_{ele} \quad (3.1)$$

A função energia potencial que descreve as interações entre um conjunto de átomos especificados por suas coordenadas cartesianas e varia de acordo com o método de MM escolhido. Cada método possui um CF parametrizado especificamente para determinado tipo de molécula o que implica em diferentes funções potenciais analíticas, diferentes formas de representar os átomos e diferentes conjuntos de parâmetros ajustáveis. Em geral, as expressões analíticas que aparecem na equação (3.1) são do tipo:

**O estiramento da ligação** fornece a deformação da ligação em relação ao seu comprimento de equilíbrio  $r_0$ , sendo  $K_r$  a constante de estiramento.

$$E_{lig} = \sum_{lig} K_r (r - r_0)^2 \quad (3.2)$$

**A deformação do ângulo** fornece a energia potencial de deformação angular da ligação em relação a um ângulo natural da ligação,  $\theta_0$ , sendo  $K_\theta$  a constante de força de deformação.

$$E_{ang} = \sum_{ang} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (3.3)$$

**As rotações internas em torno das ligações simples** estão relacionadas com o potencial de torção ( $E_{tor}$ ), o qual está associado ao fato dos ângulos diedrais possuírem uma simetria preferencial e terem um mínimo de energia para conformações do tipo *cis*, *trans*, *gauche* etc.

$$E_{tor} = \sum_w \frac{K_w (1 \pm \cos nW)}{2} \quad (3.4)$$

Onde  $K_w$  é a constante de força,  $W$  é o ângulo de torção e  $n$  = periodicidade de  $K_w$ .

**A interação de van der Waals** representa a energia potencial associada aos átomos não ligados, ou seja, aos átomos que constituem moléculas diferentes:

$$E_{vdw} = \sum_{i=1}^N \sum_{i<j} \left( \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right) \quad (3.5)$$

Os parâmetros  $A_{ij}$  e  $B_{ij}$  regulam a profundidade e a posição do poço de energia potencial para o par de átomos não ligados e podem ser obtidos através de medidas de polarizabilidade atômica ou através de dados cristalográficos. As interações não ligantes usualmente incluem uma repulsão de troca quando os átomos estão muito próximos e uma atração de longo alcance vinda de forças e dispersão. O primeiro termo que descreve esses dois tipos de interação é chamado atração de van der Waals. A atração de van der Waals é de curto alcance e tende rapidamente a zero quando os átomos não ligados são afastados. A repulsão ocorre quando a distância entre os átomos torna-se ligeiramente menor que os seus raios de contato. O termo que descreve a interação atrativo-repulsiva deve promover uma transição suave entre esses dois regimes. Esse termo é geralmente descrito por um potencial do tipo Lenard-Jones.

**Na interação eletrostática** é considerada a energia potencial associada às interações eletrostáticas:

$$E_{ele} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (3.6)$$

$q_i$  e  $q_j$  são as cargas pontuais de átomos não ligados separados por uma distância  $r_{ij}$ , em um meio com constante dielétrica  $\epsilon$ . Esse potencial descreve a interação monopolo-monopolo das cargas atômicas  $q_i$  e  $q_j$  separadas por uma distância  $r_{ij}$ .

### 3.2 Dinâmica Molecular

Na Dinâmica Molecular o hamiltoniano do sistema é dado pela seguinte equação

$$H(r_1, \dots, r_n, p_1, \dots, p_n) = \sum_{i=1}^n \frac{p_i^2}{2m_i} + U(r_1, \dots, r_n), \quad (3.7)$$

onde  $r$ ,  $p$  e  $m$  são respectivamente, a posição, momento e massa da partícula, e  $U$  é a energia potencial entre partículas. A dinâmica molecular é baseada na integração numérica das equações do movimento. Desde que o sistema em estudo seja conservativo, determina-se a força ( $F_i$ ) em cada partícula do sistema a partir da energia potencial, de acordo com a equação

$$F_i = -\nabla U(r^n), \quad (3.8)$$

onde  $U(r^n)$  é a energia potencial interatômica de um sistema constituído de  $N$  partículas, e é dado pela seguinte equação

$$U(r^n) = \sum_{j>i}^n u(r_{ij}), \quad (3.9)$$

onde  $U(r_{ij})$  é um potencial efetivo que inclui o efeito da contribuição média de  $N$  corpos. Um típico potencial efetivo para sistemas simples é o potencial de Lennard-Jones (equação 3.10).

$$U(r) = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right], \text{avr}(E_c) \quad (3.10)$$

onde  $\varepsilon$  é a profundidade do potencial entre a barreira atrativa e repulsiva, e  $\sigma$  é aproximadamente o diâmetro molecular.

A aceleração da partícula de massa é determinada diretamente pela equação 3.11 pela integração de  $a$  podemos determinar a velocidade  $v$  da partícula, e integrando  $v$ , obtemos a posição  $r$  da partícula.

$$F_i(t) = m_i a_i \quad (3.11)$$

As integrações das equações do movimento são realizadas por meio de algoritmos, como o *Verlet*, *Velocity Verlet*, *Leap-Frog*, entre outros. Esses algoritmos geram a simulação de dinâmicas moleculares.

A energia cinética ( $E_c$ ) de um sistema de  $n$  partículas com massa  $m$  é dada pela equação

$$E_c = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{p_i^2}{m_i} \quad (3.12)$$

Tendo como objetivo estudar a interação do *DNA* com as substâncias contidas no cigarro, decidimos elaborar esta análise usando a conformação mais estável para cada molécula estudada (capítulo 8).

### 3.3 O Método DFT

Nesta seção descrevemos o método DFT, utilizado na otimização da geometria da molécula, e ao final desta, uma noção do método TD-DFT, que foi utilizado neste trabalho, é apresentada.

#### 3.3.1 A Aproximação de Born-Oppenheimer

Em 1925, o físico austríaco Erwin Schrödinger marcou o início da Mecânica Quântica moderna ao propor sua famosa equação. Esta equação aparentemente simples determina a função de onda quântica de um sistema, seja ele um átomo, uma molécula ou sólido, que por sua vez contém toda a informação necessária para determinar o estado do sistema. Ela é dada por:

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = \hat{H} \Psi, \quad (3.13)$$

onde  $\Psi(\vec{r}, t)$  é a função de onda do sistema e  $\hat{H}$  é operador hamiltoniano. Em potenciais independentes do tempo, podemos separar as variáveis espaciais e temporais na solução da equação:

$$\Psi(\vec{r}, t) = \psi(\vec{r}) \exp\left(-i \frac{Et}{\hbar}\right) \quad (3.14)$$

Substituindo na Eq. (3.13), obtemos:

$$\hat{H}\psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}), \quad (3.15)$$

que é a equação de Schrödinger independente do tempo, na qual  $E$  é a energia do sistema em questão. Para um hamiltoniano de muitos corpos, temos:

$$H = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \vec{\nabla}_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \vec{\nabla}_A^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|} - \sum_{i=1}^N \sum_A^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} \quad (3.16)$$

na qual:

- $-\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \vec{\nabla}_i^2$  é o operador de energia cinética dos elétrons;
- $-\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \vec{\nabla}_A^2$  é o operador de energia cinética dos núcleos;
- $\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}$  é o termo de repulsão coulombiana entre os elétrons;
- $\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|}$  é a interação entre os núcleos;
- $-\sum_{i=1}^N \sum_A^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|}$  representa a interação coulombiana entre os elétrons e os núcleos.

A aproximação de Born-Oppenheimer despreza a massa dos elétrons em comparação às dos núcleos, pois estas últimas são muito superiores; e consideram-se os núcleos fixos. Como consequência dessa hipótese, temos que os núcleos são praticamente imóveis, a interação entre eles torna-se constante e o potencial elétron-núcleo passa a depender

parametricamente das coordenadas nucleares. Assim, na aproximação de Born-Oppenheimer, o hamiltoniano fica

$$H = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \vec{\nabla}_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} - \sum_{i=1}^N \sum_A^M \frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} \quad (3.17)$$

A equação de Schrödinger fica

$$\hat{H}_{el} \psi_{el}(\vec{r}) = E_{el} \psi_{el}(\vec{r}) \quad (3.18)$$

onde  $\psi_{el}(\vec{r}) = \psi_{el}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)$  é a função de onda eletrônica.

A resolução da equação de Schrödinger é determinada mediante o uso de softwares computacionais especializados. Neste trabalho o programa utilizado foi o Gaussian03.

### 3.3.2 Teoria do Funcional da Densidade

São poucas as aplicações nas quais se obtém uma solução exata da equação de Schrödinger. Na maioria dos casos, a equação é demasiadamente complicada de ser resolvida. Em verdade, são poucos os sistemas nos quais a solução da Eq.(3.13) de Schrödinger é exata: uma partícula livre, os átomos hidrogenóides, o oscilador harmônico. Diante desse problema, químicos e físicos tentam obter métodos alternativos para resolver a equação de Schrödinger de forma aproximada.

Em 1964<sup>20</sup>, Walter Kohn publicou, juntamente com o seu aluno Pierre Hohenberg, um artigo onde apresentavam uma mudança na teoria da mecânica quântica baseada, não em funções de onda, mas na densidade eletrônica. Esta densidade, normalmente representada por  $\rho(\vec{r})$ , a probabilidade de encontrarmos um elétron no ponto identificado pelo vetor posição  $\vec{r}$ . Sobrava, contudo, um problema: como determinar na prática  $\rho(\vec{r})$  para um sistema real? A solução chegou ao ano seguinte, novamente num artigo de Kohn, mas agora com Lu Sham<sup>17</sup>. Estes dois artigos formam a base da denominada Teoria dos Funcionais da Densidade (DFT). Funcionais são matematicamente definidos como funções de outra função, neste caso, é a função espacial dependendo da densidade eletrônica, por isso o nome teoria do funcional da densidade advém do uso de funcionais da densidade eletrônica. Além disso, o desenvolvimento dos computadores permitiu que as equações-chave desta teoria, as equações de Kohn-Sham, pudessem ser resolvidas com uma rapidez extremamente maior, mesmo para sistemas mais complexos.

Com programas computacionais especializados, tais como o GAUSSIAN<sup>18</sup>, é possível descrever sistemas complexos utilizando a teoria DFT.

Todavia, o que permite a densidade eletrônica desempenhar esse papel central na DFT são dois teoremas básicos, publicados nos artigos de Kohn e Hohenberg, teoremas conhecidos como Teoremas de Hohenberg-Kohn:

**Teorema (3.2.1).** *O potencial externo presenciado pelos elétrons,  $V_{ext}(\vec{r})$ , é um funcional único da densidade eletrônica no estado fundamental,  $\rho_o(\vec{r})$ .*

**Teorema (3.2.2).** *A energia do estado fundamental  $E_o(\rho)$  é mínima para a densidade exata.*

Note que aplicando a eq. 3.16 ao método de Bohr-Oppenheimer verificamos que ela pode ser escrita na forma 3.17. Um dos motivos é a diferença significativa de massa entre o núcleo e o elétron. Esse fato estabelece que a energia cinética e a interação núcleo-núcleo são desprezíveis quando comparadas a dos elétrons, ou seja, os núcleos são considerados estáticos. Assim, pode-se adotar um potencial do elétron em relação ao núcleo, esse é o potencial externo  $V_{ext}(\vec{r})$ .

Portanto, o primeiro teorema assegura que podemos determinar a energia como um funcional único da densidade eletrônica no estado fundamental:

$$E = E[\rho_o] \quad (3.19)$$

O segundo teorema demonstra que a energia do estado fundamental tem propriedade variacional:

$$E[\rho_o] < E[\rho] \quad (3.20)$$

A energia pode, então, ser escrita como um funcional da densidade:

$$E[\rho] = T[\rho] + U[\rho] + V_{ext}[\rho] \quad (3.21)$$

onde:

- $T[\rho]$  é a energia cinética do sistema;
- $U[\rho]$  é o termo de interação entre os elétrons;
- $V_{ext}[\rho]$  é a energia promovida pelos potenciais nucleares.

### 3.3.3 Formalismo da Partícula Independente e as Equações de Kohn-Sham.

Kohn e Sham propõem, em sua teoria, escrever o funcional da energia dentro do modelo da partícula independente.

$$E_{KS} = T_o[\rho] + U_H[\rho] + V_{ext}[\rho] + V_{xc}[\rho] \quad (3.22)$$

na qual:

- $T_o[\rho]$ : energia cinética para um sistema não interagente de elétrons com densidade  $\rho$ ;
- $U_H[\rho]$ : termo de interação coulombiana média entre os elétrons;
- $V_{xc}[\rho]$ : contém a correção da energia cinética ( $T-T_o$ ) e da energia de Hartree ( $U-U_H$ ), conhecido como energia de *troca-correlação*.

Portanto, tem-se um formalismo de partícula única que contém os efeitos de uma interação de muitos corpos, sendo assim, formalmente exato.

As equações de Kohn-Sham são obtidas explicitando o funcional de energia e, em seguida, minimizando esse funcional, com o vínculo do número de partículas constante:

$$E[\rho] = T_o[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r d^3r' + \int v(\vec{r})\rho(\vec{r})d^3r + E_{xc}[\rho]. \quad (3.23)$$

Minimizando esse funcional, temos:

$$\left( -\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ef} \right) \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (3.24)$$

onde:

$$V_{ef} = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' + v(\vec{r}) + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} \quad (3.25)$$

$\varepsilon_i$  são os autovalores de Kohn-Sham e  $\psi_i$  são as autofunções de Kohn-Sham.

Esse procedimento de minimizar o funcional de energia em termos da densidade eletrônica é equivalente a resolver uma equação de Schrödinger com um potencial efetivo  $V_{ef}$ .

Nesse fictício sistema de partículas independentes, a densidade eletrônica é escrita em função dos orbitais eletrônicos de Kohn-Sham:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N \psi_i^*(\vec{r})\psi_i(\vec{r}). \quad (3.26)$$

Deve-se notar que o potencial efetivo de Kohn-Sham é um funcional da densidade, Eq.(3.25):

$$V_{ef} = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3r' + v(\vec{r}) + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho},$$

o que nos permite concluir que as equações de Kohn-Sham devem ser resolvidas de modo auto-consistente, pelo fato de a densidade eletrônica ser dependente das autofunções de Kohn-Sham, Eq(3.24).

Como a dependência do termo de troca-correlação com a densidade não é conhecida exatamente, várias aproximações foram criadas para suprir essa dificuldade. Entre essas aproximações, temos a Aproximação da Densidade Local (LDA, em inglês *Local Density Approximation*). Essa aproximação consiste em escrever a energia de troca-correlação por elétron num ponto  $\vec{r}$  tal como aquela em que um gás homogêneo tenha a mesma densidade nesse ponto:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^h(\rho(\vec{r})) d^3r \quad (3.27)$$

Tal aproximação é útil em sistemas nos quais a densidade eletrônica não varia rapidamente em uma região pequena.

No caso de a densidade variar significativamente dentro de certa região, deve-se incluir o termo que contém a dependência com a primeira derivada espacial da densidade:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})) d^3r \quad (3.28)$$

Essa é a conhecida Aproximação do Gradiente Generalizado, GGA (*Generalized Gradient Approximation*). Aqui, a energia de troca-correlação por elétron é substituída por uma função local da densidade eletrônica e do gradiente da densidade. Com a introdução do termo do gradiente da densidade eletrônica presente no funcional de troca-correlação, espera-se um melhor resultado e, portanto, uma melhor descrição de sistemas não homogêneo pode ser obtida.

No caso de o potencial depender explicitamente do tempo, é possível calcular espectros UV-vis, RAMAN etc. Nestes casos, nos temos o método da teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT).

### 3.3.4 Funcional da Densidade Dependente do Tempo

O método da Teoria do Funcional da Densidade dependente do tempo (*Time - Dependent Density Functional Theory*, TD-DFT) foi utilizado para a determinação dos espectros de absorção, na região do UV-Vis, Infravermelho, RAMAN, densidade de estados (DOS), Dicroísmo Circular e Transições Eletrônicas (orbitais HOMO e LUMO), uma vez que a mecânica molecular, descrita na seção anterior, não pode reproduzir tais resultados.

Trata-se de uma extensão da DFT, agora para potenciais efetivos dependentes do tempo. Como consequência disso, pode-se determinar, através desse método, resultados tais como: energia de excitação e espectros de absorção.

A base da TD-DFT é o teorema de Runge-Gross (RG) (1984)<sup>19</sup>, o teorema equivalente ao de Hohenberg-Kohn, todavia dependente do tempo. Utilizando-se desse formalismo, pode-se descrever as otimizações das estruturas analisadas, bem como estabelecer as propriedades espectroscópicas das moléculas.

O método de Runge e Cross considera um sistema único na presença de um potencial externo dependente do tempo. Assim, a hamiltoniana do sistema fica na forma:

$$\hat{H}(t) = \hat{T} + \hat{V}_{ext}(t) + \hat{U}_{el} \quad (3.29)$$

onde  $\hat{T}$  é o operador de energia cinética dos elétrons,  $\hat{U}_{el}$  é a interação elétron-elétron e  $\hat{V}_{ext}(t)$  é o potencial externo que, junto com o número total de elétrons, define o sistema. Toda a informação fornecida pelo sistema (resposta) está associada a esse potencial. Aplicando esse operador na equação de Schrödinger, temos:

$$\hat{H}(t)\Psi(t) = i \frac{\partial}{\partial t} \Psi(t), \quad \Psi(0) = \Psi_0 \quad (3.30)$$

Utilizando a equação de Schrödinger como ponto de entrada, o teorema de Runge-Gross (R-G) estabelece que, num instante qualquer, a densidade determina, de maneira única, o potencial externo. Isso é feito em duas etapas:

- Admitindo que o potencial externo possa ser expandido em série de Taylor, num dado instante, eles demonstram, em seu artigo que, se dois potenciais externos diferem a menos de uma constante aditiva, então eles geram diferentes densidades de corrente.
- Aplicando a equação da continuidade, eles demonstram que, para sistemas finitos, diferentes densidades de corrente correspondem a diferentes densidades eletrônicas.

A solução da equação de Schrödinger via teorema R-G, permitiu obter os resultados dos espectros analisados. Na subseção seguinte, apresentamos o funcional híbrido B3LYP/6-311++G(d, p), o qual foi utilizado em nosso estudo.

### 3.3.5 Funcionais Híbridos B3LYP

Com o intuito de otimizar o tempo computacional dos cálculos baseados em DFT, físicos e químicos criaram uma aproximação para os termos de troca-correlação introduzindo uma parte exata do termo de troca, na teoria de Hartree-Fock, com a troca e correlação de outros métodos (*ab-initio*, como, por exemplo, a aproximação da densidade local, *LDA*, métodos semi-empíricos, entre outros). Estes funcionais híbridos oferecem uma maneira simples de obter resultados de muitas propriedades moleculares tais como, comprimento de ligações, espectros de vibração. O funcional B3LYP<sup>20</sup> (Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr), que é uma combinação linear exata do funcional de troca de Hartree-Fock ( $E_{ex}^{HF}$ ), é dado por:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_o (E_{ex}^{HF} - E_{ex}^{LDA}) + a_{ex} (E_{ex}^{GGA} - E_{ex}^{LDA}) + a_c (E_c^{GGA} - E_c^{LDA}), \quad (3.31)$$

onde:

$a_o=0.2$ ,  $a_{ex}=0.72$  e  $a_c=0.81$  são parâmetros empíricos,  $E_{ex}^{GGA}$  e  $E_c^{GGA}$  são as aproximações do gradiente generalizado e  $E_c^{LDA}$  é densidade local de Vosko-Wilk-Nusair (VWN)<sup>21</sup>. Note que as aproximações do gradiente generalizado são feitas, pois, consideram-se que a densidade eletrônica deixa de ser constante no espaço.

Nossos resultados, em relação à caracterização das estruturas analisadas, foram estimados, conforme veremos nos capítulos seguintes, através dos funcionais B3LYP, com o conjunto de bases 311++G(d,p).

### 3.4 Métodos Computacionais

Nesta seção, apresentamos os métodos computacionais que foram utilizados nesta dissertação. Foram realizados cálculos teóricos de minimização de energia, usando o método da mecânica molecular MM+, seguido pelo método semi-empírico PM3 (Terceira Parametrização) utilizando o *software* HyperChem 7.5, e, a seguir, foram otimizados na base quântica B3LYP/6-311++G(d,p), empregada tanto na otimização da geometria e nos cálculos de espectrometria RAMAN, IR, UV-Vis, DOS e Dicroísmo Circular. Todos os cálculos foram realizados nos computadores do Laboratório de Preparação e Computação de Nanomateriais (LPCN). Todos os cálculos, na base quântica acima citada, foram realizados utilizando os programas computacionais Gaussview 03 e Gaussian03<sup>27</sup> em solvente água.

Agora aqui, foi apresentada a metodologia, nós começaremos procurando a melhor geometria otimizada para aplicar nos capítulos de IR, RAMAN<sup>22</sup>, UV-Vis, DOS e Circular Dicroísmo.

## Capítulo 4

### Otimização das Estruturas

As otimizações foram feitas via métodos TD-DFT (nas bases B3LYP/6-31g(d) e B3LYP/6-31++g(d,p)) em solvente água. Os melhores resultados são os que ficarem mais próximos dos dados experimentais obtidos por métodos de cristalografia. Os resultados são mostrados nas tabelas a seguir.

**Tabela 4.1.** Otimização do Ácido Nicotínico.

Bond	Bond Length (Å) B3LYP/6-31g(d)	Bond Length (Å) B3LYP/6-31++g(d,p)	Angle Bond	Angle (degrees) pm3	Angle (degrees) B3LYP/6-31++g(d,p)
1C-2C	1.3908	1.3883	2C-1C-3C	119.193	118.7419
1C-3C	1.4	1.3983	2C-1C-9H	120.563	121.1771
1C-9H	1.0879	1.0869	3C-1C-9H	120.243	120.0809
2C-6C	1.3968	1.3946	1C-2C-6C	119.203	118.5402
2C-10C	1.0881	1.0869	1C-2C-10H	120.495	121.2444
3C-4C	1.402	1.4002	6C-2C-10H	118.5402	120.2154
3C-7C	1.4888	1.4878	1C-3C-4C	118.986	118.3757
4C-5N	1.3392	1.3372	1C-3C-7C	119.231	119.4188
4C-11H	1.0888	1.087	4C-3C-7C	121.783	122.2055
5N-6C	1.3433	1.3411	3C-4C-5N	121.183	123.1993
6C-12H	1.0911	1.0896	3C-4C-11H	123.222	120.3995
7C-8O	1.3426	1.3413	5N-4C-11H	115.594	116.4012
7C-13O	1.2206	1.2157	4C-5N-6C	119.987	117.6795
8O-14H	0.9974	0.994	2C-6C-5N	121.447	123.4634
			2C-6C-12H	122.789	120.2742
			5N-6C-12H	115.764	116.2624
			3C-7C-8O	116.529	113.0336
			3C-7C-13O	128.258	123.9332
			8O-7C-13O	115.214	123.0331
			7C-8O-14H	109.329	108.8022

Tabela 4.2. Otimização da Anabasina.

Bond	Bond Length (Å) B3LYP/6-31g(d)	Bond Length (Å) B3LYP/6-31++g(d,p)	Angle Bond	Angle (degrees) B3LYP/6-31g(d)	Angle (degrees) B3LYP/6-31++g(d,p)
1C-2C	1.3951	1.3936	2C-1C-6C	119.6928	119.6429
1C-6C	1.3986	1.3959	2C-1C-9H	120.4072	120.3878
1C-9H	1.0902	1.0887	6C-1C-9H	119.9	119.9693
2C-3C	1.3942	1.3916	1C-2C-3C	118.4856	118.5989
2C-10H	1.0885	1.0869	1C-2C-10H	121.1432	121.1635
3C-4N	1.343	1.3417	3C-2C-10C	120.3711	120.2373
3C-11H	1.091	1.0891	2C-3C-4N	123.1837	122.9159
4N-5C	1.3408	1.339	2C-3C-11H	120.5194	120.6072
5C-6C	1.4027	1.4004	4N-3C-11H	116.2969	116.4769
5C-12H	1.0921	1.0902	3C-4N-5C	117.3307	117.6685
6C-7C	1.5192	1.5166	4N-5C-6C	124.5323	124.2404
7C-8N	1.4778	1.4775	4N-5C-12H	115.4277	115.5826
7C-16C	1.561	1.557	6C-5C-12H	120.0393	120.1767
7C-17H	1.099	1.0968	1C-6C-5C	116.7724	116.9309
8N-13C	1.4775	1.4814	1C-6C-7C	121.5328	121.4749
8N-18H	1.0258	1.0236	5C-6C-7C	121.6859	121.5942
13C-14C	1.5525	1.5496	6C-7C-8N	110.3183	111.1738
13C-19H	1.0962	1.094	6C-7C-16C	113.1108	112.6329
13C-20H	1.0993	1.0965	6C-7C-17H	106.8058	106.5729
14C-15C	1.5329	1.5326	8N-7C-16C	112.8378	112.2459
14C-21H	1.0989	1.0964	8N-7C-17H	105.4263	105.7272
14C-22H	1.097	1.0944	16C-7C-17H	107.8294	108.0282
15C-16C	1.5433	1.5454	7C-8N-13C	111.4496	111.3876
15C-23H	1.0966	1.0939	7C-8N-18H	108.6998	109.2322
15C-24H	1.0989	1.0964	13C-8N-18H	108.7314	108.8119
16C-25H	1.0984	1.096	8N-13C-14C	114.5312	114.1541
16C-26H	1.0968	1.0947	8N-13C-19H	106.9026	107.0104
			8N-13C-20H	108.558	108.7308
			14C-13C-19H	110.1519	110.0853
			14C-13C-20H	109.6302	109.6305
			19H-13C-20H	106.7517	106.957
			13C-14C-15C	109.9887	110.2214
			13C-14C-21H	110.111	110.0478
			13C-14C-22H	110.0237	109.6889
			15C-14C-21H	109.1024	109.2197
			15C-14C-22H	111.0921	111.0649
			21H-14C-22H	106.4601	106.53
			14C-15C-16C	110.5459	110.772
			14C-15C-23H	111.0659	110.8918
			14C-15C-24H	108.9813	108.9477

16C-15C-23H	110.1095	110.101
16C-15C-24H	109.6961	109.6347
23H-15C-24H	106.3423	106.3849
7C-16C-15C	111.2532	111.3245
7C-16C-25H	108.5799	108.57
7C-16C-26H	110.6261	110.1186
15C-16C-25H	110.1816	110.458
15C-16C-26H	109.6847	109.6151
25H-16C-26H	106.3941	106.6408

Tabela 4.3. Otimização da Nicotina.

Bond	Bond Length (Å) (B3LYP/6-31g(d))	Bond Length (Å) (B3LYP/6-31++g(d,p))	Angle Bond	Angle (degrees) B3LYP/6-31g(d)	Angle (degrees) B3LYP/6-31++g(d,p)
1C-2C	1.3966	1.3949	2C-1C-6C	118.6444	118.7119
1C-6C	1.393	1.3898	2C-1C-13H	120.229	120.1956
1C-13H	1.0886	1.0841	6C-1C-13H	121.1266	121.0925
2C-3N	1.3415	1.335	1C-2C-3N	123.2625	123.1691
2C-14H	1.0912	1.0865	1C-2C-14H	120.4056	120.5654
3N-4C	1.3426	1.337	3N-2C-14H	116.3313	116.2649
4C-5C	1.3991	1.3971	2C-3N-4C	117.1731	117.3457
4C-15H	1.0924	1.0881	3N-4C-5C	124.4768	124.454
5C-6C	1.4006	1.3974	3N-4C-15H	116.0197	115.8694
5C-7C	1.5138	1.5128	5C-4C-15H	119.5035	119.6764
6C-16H	1.0885	1.0843	4C-5C-6C	117.1608	117.156
7C-8C	1.5547	1.5526	4C-5C-7C	120.8247	120.9141
7C-11N	1.4722	1.4686	6C-5C-7C	121.9951	121.9111
7C-17H	1.1095	1.1073	1C-6C-5C	119.2785	119.1592
8C-9C	1.5526	1.5513	1C-6C-16H	121.0249	121.2303
8C-18H	1.0946	1.0913	5C-6C-16H	119.6931	119.6043
8C-19H	1.0944	1.0916	5C-7C-8C	113.8451	113.9702
9C-10C	1.5373	1.5357	5C-7C-11N	113.0682	113.2673
9C-20H	1.0947	1.0916	5C-7C-17	107.966	107.7978
9C-21H	1.0943	1.0916	8C-7C-11N	103.2014	103.283
10C-11N	1.4662	1.4626	8C-7C-17H	108.4113	108.4517
10C-22H	1.0964	1.0932	11N-7C-17H	110.2258	109.94
10C-23H	1.1083	1.107	7C-8C-9C	104.9023	105.0128
11N-12C	1.4556	1.4539	7C-8C-18H	110.273	110.123
12C-24H	1.0956	1.0927	7C-8C-19H	110.5568	110.6491
12C-25H	1.1076	1.106	9C-8C-18H	110.8905	110.9716
12C-26H	1.0946	1.0917	9C-8C-19H	112.9134	112.8733
			18H-8C-19H	107.3347	107.2412
			8C-9C-10C	104.1241	104.2012
			8C-9C-20H	110.4415	110.4631
			8C-9C-21H	112.6416	112.6112
			10-9C-20H	110.5678	110.4915
			10-9C-21H	111.5571	111.6003
			20-9C-21H	107.5381	107.5035
			9C-10C-	104.0055	104.1008

	11N		
	9C-10C-22H	113.642	113.509
	9C-10C-23H	110.2834	110.2896
	11N-10C-22H	110.4047	110.5177
	11N-10C-23H	111.0563	110.9462
	22H-10C-23H	107.4871	107.5121
	7C-11N-10C	104.8077	105.3466
	7C-11N-12C	113.9808	114.5723
	10C-11N-12C	113.9808	113.734
	11N-12C-24H	109.6042	109.6469
	11N-12C-25H	112.6185	112.4039
	11N-12C-26H	110.0948	110.2245
	24H-12C-25H	108.0668	108.1647
	24H-12C-26H	108.1159	108.0508
	25H-12C-26H	108.2159	108.2284

Tabela 4.4. Otimização da Normicotina.

Bond	Bond Length (Å) (B3LYP/6-31g(d))	Bond Length (Å) (B3LYP/6-31++g(d,p))	Angle Bond	Angle (degrees) B3LYP/6-31g(d)	Angle (degrees) B3LYP/6-31++g(d,p)
1C-2C	1.3942	1.3938	2C-1C-6C	119.5498	119.5699
1C-6C	1.4008	1.3975	2C-1C-12H	119.8956	119.4526
1C-12H	1.0885	1.0865	6C-1C-12H	120.5544	120.9762
2C-3C	1.3947	1.3911	1C-2C-3C	118.6433	118.8412
2C-13H	1.0885	1.0879	1C-2C-13H	120.9906	120.9452
3C-4N	1.3419	1.342	3C-2C-13H	120.3659	120.2135
3C-14H	1.0911	1.0898	2C-3C-4N	123.118	122.7607
4N-5C	1.3421	1.3395	2C-3C-14H	120.5023	120.6391
5C-6C	1.4027	1.4022	4N-3C-14H	116.3797	116.5998
5C-15H	1.0891	1.0885	3C-4N-5C	117.3979	117.7036
6C-7C	1.5146	1.5153	4N-5C-6C	124.4676	124.336
7C-8C	1.5532	1.5475	4N-5C-15H	116.1554	116.0501
7C-11N	1.4779	1.4781	6C-5C-15H	119.3769	119.6136
7C-16H	1.1039	1.1032	1C-6C-5C	116.8219	116.7857
8C-9C	1.5507	1.548	1C-6C-7C	121.9622	122.9376
8C-17H	1.0953	1.093	5C-6C-7C	121.1968	120.2471
8C-18H	1.097	1.0948	6C-7C-8C	116.0292	116.7799
9C-10C	1.5582	1.5592	6C-7C-11N	112.9541	112.5797
9C-19H	1.0954	1.093	6C-7C-16H	107.9557	107.4425
9C-20H	1.0951	1.0927	8C-7C-11N	105.6047	105.2658
10C-11N	1.4754	1.4742	8C-7C-16H	107.5762	107.7412
10C-21H	1.0978	1.0957	11N-7C-16H	106.1875	106.511
10C-22H	1.0942	1.0924	7C-8C-9C	103.84	103.7145
11N-23H	1.0299	1.0292	7C-8C-17H	112.6069	112.4797
			7C-8C-18H	109.4158	109.6192
			9C-8C-17H	112.6741	112.7492

9C-8C-18H	110.8056	110.4519
17H-8C-18H	107.4949	107.8007
8C-9C-10C	104.3212	104.6012
8C-9C-19H	111.9909	111.6412
8C-9C-20H	110.9002	111.0271
10C-9C-19H	111.1868	110.7655
10C-9C-20H	111.3225	111.4902
19H-9C-20H	107.1914	107.3774
9C-10C-11N	107.4893	107.4437
9C-10C-21H	109.9827	109.9228
9C-10C-22H	113.439	113.0583
11N-10C-21H	108.3285	108.8717
11N-10C-22H	109.9518	109.911
21H-10C-22H	107.5519	107.5769
7C-11N-10C	103.6168	104.589
7C-11N-23H	107.1841	107.6597
10C-11N-23H	107.7445	108.4529

Tabela 4.5. Otimização da Nicotinamida.

Bond	Bond Length (Å) B3LYP/6-31g(d)	Bond Length (Å) B3LYP/6-31++g(d,p)	Angle Bond	Angle (degrees) B3LYP/6-31g(d)	Angle (degrees) B3LYP/6-31++g(d,p)
1C-2C	1.3911	1.3891	2C-1C-6C	119.0809	118.9908
1C-6C	1.4000	1.3976	2C-1C-12H	121.4591	121.0962
1C-12H	1.0878	1.0865	6C-1C-12H	119.4597	119.9122
2C-3C	1.3966	1.3941	1C-2C-3C	118.452	118.6048
2C-13H	1.0883	1.0867	1C-2C-13H	121.2251	121.1749
3C-4N	1.3422	1.3401	3C-2C-13H	120.3228	120.2203
3C-14H	1.0911	1.0892	2C-3C-4N	123.5092	123.2513
4N-5C	1.3402	1.3385	2C-3C-14H	120.3264	120.4369
5C-6C	1.4013	1.3989	4N-3C-14H	116.1638	116.3114
5C-15H	1.0913	1.0895	3C-4N-5C	117.3553	117.6659
6C-7C	1.5028	1.5016	4N-5C-6C	123.816	123.5545
7C-8N	1.3558	1.3485	4N-5C-15H	115.4903	115.6334
7C-9O	1.2359	1.2365	6C-5C-15H	120.6805	120.8014
8N-10H	1.0164	1.0158	1C-6C-5C	117.7705	117.922
8N-11H	1.0186	1.0182	1C-6C-7C	118.6158	119.1773
			5C-6C-7C	123.5841	122.8707
			6C-7C-8N	116.8984	117.0976
			6C-7C-9O	120.7986	120.5839
			8N-7C-9O	122.2914	122.311
			7C-8N-10H	122.585	122.8882
			7C-N8-11H	117.4569	118.2986
			10H-8N-11H	116.8839	117.213

**Tabela 4.6.** Otimização da Trigonelina.

<b>Bond</b>	<b>Distance Bond (Å) (B3LYP/6-31g(d))</b>	<b>Distance Bond (Å) (B3LYP/6-311++g(d,p))</b>
1C-2N	1.3562	1.3536
1C-6C	1.3832	1.38
1C-12H	1.0881	1.0872
2N-3C	1.3533	1.3506
2N-8C	1.4801	1.4813
3C-4C	1.3869	1.3857
3C-15H	1.0866	1.0855
4C-5C	1.3972	1.3954
4C-7C	1.5425	1.5384
5C-6C	1.3963	1.3937
5C-14H	1.0877	1.0864
6C-13H	1.088	1.0865
7C-16O	1.2563	1.2542
7C-17O	1.2544	1.2525
8C-9H	1.0907	1.0885
8C-10H	1.0933	1.0911
8C-11H	1.0903	1.088
<b>Atoms</b>	<b>Angle (degrees) B3LYP/6-31g(d)</b>	<b>Angle (degrees) B3LYP/6-311++g(d,p)</b>
2N-1C-6C	120.2068	120.2128
2N-1C-12H	116.6858	116.7804
6-1C-12H	123.1073	123.0067
1C-2N-3C	121.0109	121.0771
1C-2N-8C	119.357	119.3304
3C-2N-8C	119.6008	119.564
2N-3C-4C	121.3173	121.211
2N-3C-15H	117.4684	117.1871
4C-3C-15H	121.2143	121.6018
3C-4C-5C	118.108	118.1656
3C-4C-7C	119.5358	119.5793
5C-4C-7C	122.3561	122.2549
4C-5C-6C	120.0406	119.9578
4C-5C-14H	118.7145	119.2416
6C-5C-14H	121.244	120.8003
1C-6C-5C	119.3163	119.3754
1C-6C-13H	118.9702	119.0198
5C-6C-13H	121.7132	121.6047
4C-7C-16O	115.3868	115.935
4C-7C-17O	115.4127	115.9048
16O-7C-17O	129.2005	128.1603
2N-8C-9H	109.0039	108.931
2N-8C-10H	109.2039	109.118
2N-8C-11H	108.8633	108.8499
9H-8C-10H	109.9753	110.0263
9H-8C-11H	109.8181	109.889
10H-8C-11H	109.9511	109.9986

Uma vez conhecidas as estruturas otimizadas, optamos por escolher a base quântica B3LYP/6-311++G(d,p) pois, para os cálculos vibracionais e de estrutura eletrônica, este funcional é amplamente utilizado na literatura atual.

## Capítulo 5

### Espectroscopia no Infravermelho e RAMAN

O método de espectroscopia infravermelho (IR) é uma técnica que utiliza radiação na faixa do infravermelho para obter informações sobre a composição de estruturas moleculares. Esta análise pode ser feita, pois, cada ligação atômica possui uma frequência de vibração característica. Do mesmo modo, quando grupos funcionais recebem feixes de radiação IR, estes grupos passam a ter um movimento vibracional com frequências particulares para aquela radiação. Como as oscilações são quantizadas, ocorre que, quando a molécula passa para um estado de dipolo, ela absorverá fótons de mesma frequência, o que por sua vez propicia a verificação dos grupos constituintes de uma dada molécula.

Outra técnica de espectrometria bastante usada nas pesquisas de medições é a espectroscopia RAMAN, que é uma técnica de espalhamento. É um processo para o estudo vibracional, rotacional e outros modos de baixa-frequência, num sistema. A luz do laser interage com fótons no sistema, resultando em luz espalhada. A luz Raman espalhada ocorre em comprimentos de onda que são deslocados da luz incidente (espalhamento Raman), as energias das vibrações moleculares. A mudança de energia dá informações sobre os modos dos fótons no sistema. A espectrometria de infravermelho difere da espectrometria RAMAN, no entanto, ambas fornecem informações complementares. Assim este método é uma importante ferramenta em análises e investigações de materiais, pois amplia o conhecimento sobre eles.

Na análise das estruturas abordadas nesta dissertação, o *software* Gaussian 03 foi usado para obter os espectros das estruturas no solvente água. Este programa permite descrever a direção e a magnitude do deslocamento nuclear que ocorre quando o sistema absorve determinada quantidade de energia. A espectrometria RAMAN descreve propriedades dependentes da energia, como por exemplo, a polaridade. A seguir, segue as tabelas de absorção IR e atividades RAMAN. Em todos os resultados foi utilizada a TD-DFT, com o funcional híbrido B3LYP/6-311++G(d,p). Elas indicam a frequência na qual há absorção IR, atividade RAMAN, suas intensidades relativas, bem como a denominação das vibrações correspondentes e o conjunto de átomos envolvidos. A indexação dos átomos é encontrada no capítulo 2.

**Tabela 5.1.** Intensidades IR e RAMAN da Nicotina.

Frequency ( $\text{cm}^{-1}$ )	Vibrational movements	Set of atoms	Intensity Infrared (%)	Intensity Raman (%)
844.841	Rocking	1C-13H 2C-14H 4C-15H 5C-7C 20H-9C-21H 22H-10C-23H	15.45	0.73
	Scissoring	8C-9C-10C		
	Antisymmetrical Stretching	8C-7C-11N		
853.17	Rocking	1C-13H 2C-14H 4C-15H 5C-7C 20H-9C-21H 22H-10C-23H	12.90	0.45
	Scissoring	8C-9C-10C 8C-7C-11N		
940.95	Scissoring	1C-2C-3N 3N-4C-5C	12.96	1.04
	Stretching	5C-6C 10C-11N		
	Rocking	8C-7C-11N 18H-8C-19H 8C-9C-10C 22H-10C-23H		
	Twisting	20H-9C-21H 24H-12C-26H		
950.131	Symmetrical Stretching	8C-9C-10C	8.02	2.77
	Rocking	1C-13H 4C-15H		
	Stretching	7C-11N		
	Scissoring	8C-7C-11N		
	Twisting	24H-12C-26H		
1031.75	Scissoring	1C-2C-3N 2C-3N-4C 4C-5C-6C 1C-6C-5C	9.49	9.46
1041.64	Scissoring	1C-2C-3N 2C-3N-4C 4C-5C-6C 1C-6C-5C	9.47	1.83
	Antisymmetrical Stretching	8C-7C-11N 7C-11N-10C		
	Wagging	24H-12C-25H		
	Rocking	24H-12C-26H		
	Symmetrical Stretching	1C-2C-3N		
	Antisymmetrical Stretching	9C-10C-11N 5C-7C-8C		
	Stretching	11N-12C		
1073.65	Antisymmetrical	8C-9C-10C	17.58	0.64

	Stretching			
1120.57	Wagging	24H-12C-26H	14.19	0.44
	Stretching	7C-11N		
	Scissoring	8C-9C-10C		
	Rocking	12C-25H		
1134.97	Antisymmetrical	8C-9C-10C	15.1	1.97
	Stretching	10-11N-12C		
	Rocking	1C-13H 2C-14H 6C-16H 8C-19H 9C-21H 12C-25H		
	Twisting	22H-10C-23H		
1209.19	Antisymmetrical	7C-11N-10C	9.16	0.39
	Stretching	8C-7C-11N		
	Twisting	18H-8C-19H 22H-10C-23H 20H-9C-21H		
	Wagging	24H-12C-25H 25H-12C-26H		
	Rocking	24H-12C-26H		
1495.02	Scissoring	24H-12C-26H	8.14	3.29
1496.74	Antisymmetrical	4C-5C-7C	10.33	1.18
	Stretching			
	Rocking	1C-13H 2C-14H 4C-15H		
	Stretching	1C-6C 2C-3N		
1597.83	Antisymmetrical	1C-2C-3N	12.03	5.53
	Stretching	4C-5C-6C		
	Scissoring	2C-3N-4C 5C-7C-17H		
	Rocking	1C-13H 2C-14H 4C-15H 6C-16H		
1614.97	Antisymmetrical	2C-3N-4C	1.35	14.29
	Stretching	1C-6C-5C 5C-6C-7C		
	Scissoring	1C-2C-3N 4C-5C-6C		
	Rocking	1C-13H 2C-14H 4C-15H 6C-16H		
2765.1	Stretching	7C-17H	43.79	27.53
2887.58	Stretching	9C-21H 10C-23H	50.79	42.03
2912.0	Stretching	10C-23H	37.25	39.21
	Antisymmetrical	20H-9C-21H		
	Stretching			
2926.7	Antisymmetrical	20H-10C-23H	36.92	54.93
	Stretching	18H-8C-19H		
	Stretching	9C-20H 21H-9C		
2929.05	Stretching	8C-18H 8C-19H	19.82	16.41

		9C-20H 10C-22H		
2950.26	Stretching Symmetrical Stretching	12C-25H 24H-12C-26H	100	76.67
2956.47	Stretching Symmetrical Stretching	9C-20H 9C-21H 10C-22H 24H-12C-25H	26.63	79.78
2970.99	Symmetrical Stretching	18H-8C-19H 20H-9C-21H	36.87	30.39
3023.68	Symmetrical Stretching Antisymmetrical Stretching	24H-12C-25H 24H-12C-25H	29.95	35.70
3052.57	Stretching Scissoring	4C-15H 3N-4C-5C	18.62	28.03
3059.75	Antisymmetrical Stretching	24H-12C-26H	18.62	22.21
3066.45	Stretching	1C-13H 2C-14H 6C-16H	0.34	27.13
3075.32	Stretching	1C-13H 2C-14H 6C-16H	11.43	26.11
3092.72	Stretching	1C-13H 2C-14H 6C-16H	21.38	100

**Tabela 5.2.** Intensidades IR e RAMAN da Anabasina.

Frequência (cm <sup>-1</sup> )	Vibrações	Conjunto de Átomos	Intensidade Infra-vermelho (%)	Intensidade Raman (%)
54.8234	Rocking Wagging	8N-7C-17H 8N-18H 7C-8N-13H	9.07	0.83
507.224	Rocking Scissoring	8N-18H 6C-7C 7C-16C-15C 13C-14C-15C	16.32	0.73
557.124	Rocking Twisting Scissoring	6C-7C 8N-18H 23H-15C-24H 1C-2C-3C 2C-3C-4N 4N-5C-6C 8N-13C-14C 13C-14C-15C	16.33	0.49
561.64	Rocking Scissoring Twisting	1C-2C-3C 8N-18H 2C-3C-4N 1C-2C-6C 2C-3C-4N 4N-5C-6C	17.67	0.32
636.462	Scissoring	1C-2C-3C 1C-2C-6C	20.34	0.66

		3C-4N-5C		
	Rocking	8N-18H 1C-2C-10H 1C-6C-5C 4N-3C-11H 4N-5C-12H 19H-13C-20H		
655.07	Scissoring	1C-2C-3C 4N-5C-6C 7C-8N-13H	39.02	1.41
	Rocking	8N-18H 19H-13C-20H 21H-14C-22H		
686.795	Scissoring	1C-2C-3C 4N-5C-6C 5C-6C-1C	12.31	0.66
	Rocking	8N-18H 19H-13C-20H 21H-14C-22H		
752.72	Wagging	1C-2C-3C 1C-2C-6C 2C-3C-4N 4N-5C-6C 5C-6C-1C 1C-6C-7C	28.13	0.18
847.874	Rocking	1C-9H 2C-10H 3C-11H 6C-5C-12H 21H-14C-22H	35.34	0.16
999.826	Rocking	1C-9H 3C-11H 5C-12H 19H-13C-20H 23H-15C-24H	10.06	0.18
1031.26	Scissoring	2C-1C-6C 1C-2C-3C 2C-3C-4N 3C-4N-5C 1C-6C-5C	9.05	9.81
1055.71	Stretching	6C-7C	2.92	10.99
	Symmetrical Stretching	2C-3C-4N		
	Antisymmetrical Stretching	4N-5C-6C		
	Rocking	2C-10H		
	Scissoring	3C-2C-10H		
1062.09	Rocking	1C-9H 5C-12H 14C-22H 15C-23H	25.15	2.56
	Antisymmetrical Stretching	8N-7C-16C 7C-8N-13C 13C-14C-15C		
	Symmetrical Stretching	2C-3C-4N		
1092.96	Antisymmetrical Stretching	8N-13C-14H 7C-16C-15C	19.67	2.21
	Wagging	25H-16C-26H		
	Scissoring	14C-15C-16C		
1135.1	Rocking	1C-9H 2C-10H 3C-11H	9.51	0.25
	Scissoring	1C-2C-3C		
	Symmetrical	3C-4N-5C		

	Stretching			
	Antisymmetrical Stretching	7C-8N-13C 14C-15C-16C 7C-16C-15C		
1470.39	Rocking	1C-9H 2C-10H 3C-11H 7C-17H 8N-18H 2C-1C-6C	38.11	2.42
	Symmetrical Stretching	2C-3C-4N 4N-5C-6C		
1501.07	Antisymmetrical Stretching	5C-6C-7C	8.25	1.20
	Stretching	1C-2C 3C-4N		
	Rocking	2C-10H 3C-11H 5C-12H		
	Scissoring	23H-15C-24H 25H-16C-26H		
1519.59	Scissoring	19H-13C-20H 21H-14C-22H 23H-15C-24H 25H-16C-26H	8.94	2.39
1598.04	Antisymmetrical Stretching	2C-3C-4N 5C-6C-1C	10.11	3.87
	Scissoring	1C-2C-9H 1C-2C-10H 4N-3C-11H 4N-5C-12H 6C-7C-17H		
1619.29	Antisymmetrical Stretching	2C-1C-6C 5C-6C-7C	2.65	14.79
	Symmetrical Stretching	2C-3C-4N 6C-5C-1C		
	Scissoring	6C-1C-9H 2C-3C-11H 6C-5C-12H		
2806.75	Stretching	7C-17H	21.69	18.63
2896.4	Symmetrical Stretching	19H-13C-20H 21H-14C-22H	78.57	23.00
	Stretching	15C-24H		
	Antisymmetrical Stretching	25H-16C-26H		
2902.52	Symmetrical Stretching	19H-13C-20H 25H-16C-26H	46.40	30.62
	Antisymmetrical Stretching	21H-14C-22H		
2908.71	Stretching	14C-21H	9.94	75.72
	Symmetrical Stretching	19H-13C-20H 25H-16C-26H		
	Antisymmetrical Stretching	23H-15C-24H		
2914.43	Stretching	16C-25H	65.07	22.46
	Symmetrical Stretching	19H-13C-20H 21H-14C-22H 23H-15C-24H		
2926.51	Antisymmetrical Stretching	19H-13C-20H 25H-16C-26H	37.26	20.22
	Stretching	14C-22H 15C-23H		
2931.24	Symmetrical Stretching	21H-14C-22H 23H-15C-24H	14.52	64.96

	Antisymmetrical Stretching	19H-13C-20H 25H-16C-26H		
2945.8	Stretching	13C-19H 14C-22H	72.35	76.61
	Antisymmetrical Stretching	23H-15C-24H 25H-16C-26H		
2951.3	Antisymmetrical Stretching	19H-13C-20H 21H-14C-22H 23H-15C-24H 25H-16C-26H	100	42.41
3053.32	Rocking	3C-11H 5C-12H	27.15	21.86
3059.87	Rocking	1C-9H 2C-10H 3C-11H	2.10	27.57
3067.44	Stretching	1C-9H 2C-10H 3C-11H 5C-12	16.28	32.84
	Rocking	1C-2C-3C		
3089.14	Stretching	1C-9H 2C-10H 3C-11H 5C-12	25.65	100
	Symmetrical stretching	1C-2C-3C		
3711.75	Stretching	8N-18H	1.70	14.02

**Tabela 5.3.** Intensidades IR e RAMAN para a Normicotina.

Frequency( $\text{cm}^{-1}$ )	Vibrational movements	Set of atoms	Intensity Infrared (%)	Intensity RAMAN (%)
573.912	Rocking	11N-23O 6C-7C-16H 17H-8C-18H 21H-10C- 22H	34.31	0.61
	Twisting	1C-2C-3C 2C-1C-6C		
	Wagging	2C-3C-4N 5C-6C-1C		
645.025	Rocking	11N-23C 17H-8C-18H 19H-9C-20H 21H-10C- 22H	69.70	0.19
	Wagging	7C-11N-10C		
	Scissoring	8C-7C-11H		
749.634	Rocking	7C-16H	21.83	0.30
	Twisting			
	Wagging	2C-1C-3C 1C-2C-3C 2C-3C-4N 3C-4N-5C 4N-5C-6C 5C-6C-1C		
819.312	Rocking	1C-12H	34.33	3.91

		2C-13H 3C-14H 5C-15H 11C-23H 21H-10CH- 22H 19H-9C-20H		
		Scissoring	2C-3C-4N 8C-9C-10C	
		Stretching	6C-7C	
		Antisymmetrical Stretching	7C-11N-10C	
		Symmetrical Stretching	8C-7C-11N	
858.351	Rocking	1C-12H 2C-13H 3C-14H 5C-15H 7C-16H 17H-8C-18H 21H-10C- 22H	21.40	0.94
		Wagging	1C-6C-5C	
		Scissoring	8C-9C-10C	
		Symmetrical Stretching	8C-7C-11N	
970.749	Rocking	9C-20H 8C-9C-10C 21H-10C- 22H	15.97	0.26
		Twisting	17H-8C-18H	
		Stretching	7C-8C 10C-11N	
1031.91	Scissoring	1C-2C-3C 3C-4N-5C 1C-6C-5C	9.65	8.95
1054.73	Rocking	1C-12H 2C-13H 3C-14H 5C-15H 11N-23H	6.47	12.38
		Scissoring	1C-6C-5C	
		Symmetrical Stretching	2C-3C-4N	
1077.03	Rocking	2C-13H 3C-14H 17H-8C-18H 19H-9C-20H	35.04	0.55
		Symmetrical Stretching	1C-2C-3C 3C-4N-5C 4N-5C-6C	
		Antisymmetrical Stretching	1C-6C-5C 8C-7C-11N 9C-10C-11N	
		Scissoring	7C-8C-9C	
1079.94	Antisymmetrical Stretching	8C-9C-10C 7C-11N-10C	11.12	1.69
		Twisting	21H-10C-	

		22H		
1115.55	Rocking	1C-12H 3C-14H 7C-16H 11N-23H 17H-8C-18H 19H-9C-20H 21H-10C- 22H 1C-6C-7C	15.15	0.56
	Symmetrical Stretching	1C-2C-3C 4N-5C-6C		
	Antisymmetrical Stretching	2C-3C-4N		
1592.07	Antisymmetrical Stretching	2C-3C-4N 1C-6C-5C	15.74	4.61
	Rocking	1C-12H 2C-13H 3C-14H 5C-15H 6C-7H		
1621.12	Antisymmetrical Stretching	2C-1C-6C 4N-5C-6C	0.67	13.53
	Rocking	1C-12H 2C-13H 5C-15H		
	Symmetrical Stretching	2C-3C-4N		
2806.45	Stretching	7C-16H	38.88	60.74
2913.78	Stretching	8C-18H 10C-21H 10C-22H	81.85	38.74
	Symmetrical Stretching	19H-9C-20H		
2918.77	Symmetrical Stretching	17H-8C-18H 21H-10C- 22H	13.21	19.05
	Stretching	9C-20H		
2935.85	Symmetrical Stretching	17H-8C-18H 19H-9C-20H	47.56	55.85
	Antisymmetrical Stretching	21H-10C- 22H		
2939.42	Stretching	9C-19H	53.33	37.30
	Symmetrical Stretching	21H-10C- 22H		
	Antisymmetrical Stretching	17H-8C-18H		
2955.23	Antisymmetrical Stretching	17H-8C-18H 21H-10C- 22H	21.58	78.59
	Symmetrical Stretching	19H-9C-20H		
2968.39	Antisymmetrical Stretching	17H-8C-18H 19H-9C-20H 21H-10C- 22H	100	36.40
3061.01	Stretching	1C-12H 3C-14H 5C-15H	12.55	23.09

3062.64	Stretching	1C-12H 2C-13H 3C-14H 5C-15H	4.34	24.52
3072.02	Stretching	1C-12H 2C-13H 3C-14H 5C-15H	16.75	32.80
3093.07	Stretching	1C-12H 2C-13H 3C-14H	32.51	100
3716.86	Stretching	11N-23H	2.18	23.94

**Tabela 5.4.** Intensidades IR e RAMAN para o Ácido Nicotínico.

Frequency (cm <sup>-1</sup> )	Vibrational movements	Set of atoms	Intensity Infrared (%)	Intensity RAMAN (%)
576.346	Wagging	8O-14H 3C-7C	24.48	1.52
659.63	Scissoring	1C-2C-3C 3C-4C-5N 8O-7C-13O 7C-8O-14H	10.06	0.95
714.85	Twisting	12H-6C-5N 5N-4C-11H	3.65	0.1725
757.18	Wagging	8O-14H	19.29	0.00
790.451	Scissoring	1C-2C-6C 2C-6C-5N 13O-7C-8O	2.51	10.94
	Stretching	3C-7C		
	Rocking	8O-14H		
1056.4	Symmetrical Stretching	1C-2C-6C 2C-6C-5N	1.24	
	Scissoring	1C-3C-4C		
	Rocking	1C-9H 2C-10H 6C-12H		
1114.0	Stretching Symmetrical	2C-1C-3C	48.62	0.63
	Rocking	3C-4C-11H 5N-4C-11H 8O-14H		
	Scissoring	2C-6C-5N 1C-2C-10H		

## 3C-7C-13O

	Stretching	7C-8O		
	Stretching	7C=13O		
	Stretching	1C-3C-4C		
	Antisymmetrical			
1203.89	Scissoring	1C-3C-4C 7C-8O-14H		13.99
	Stretching	1C-2C-6C		
	Antisymmetrical	2C-6C-5N 3C-7C-8O		
	Stretching	4C-5N-6C	35.85	
	Symmetrical			
	Rocking	2C-10H 6C-12H 4C-11H 8O-14H		
1226.18	Rocking	1C-9H 2C-10H 4C-11H 8O-14H	9.59	4.86
	Stretching	4C-5N-6C		
	Symmetrical			
	Scissoring	3C-1C-9H		
1358.39	Rocking	1C-9H 2C-10H 4C-11H 6C-12H 3C-7C 8O-14H	5.39	1.05
1369.53	Scissoring	7C-8O-14H	27.1	5.92
	Stretching	3C-7O-8H		
	Antisymmetrical			
1631.23	Antisymmetrical	2C-1C-3C	15.40	44.50
	Stretching	3C-4C-5N 4C-5N-6C		
	Symmetrical	1C-3C-4C		
	Stretching	2C-6C-5N		
	Rocking	1C-9H 2C-10H		
1789.3	Scissoring	7C-8O-14H 3C-7C-8O		57.71
			99.97	
3154.56	Stretching	2C-10H 6C-12H	3.36	77.50
3185.37	Stretching	1C-9H 2C-10H 4C-11H 6C-12H	1.73	

3187.67	Stretching	1C-9H 2C-10H 4C-11H 6C-12H	0.57	100
3202.41	Stretching	1C-9H 2C-10H 6C-12H	1.16	91.08
3769.43	Stretching	8O-14H	26.44	93.53

**Tabela 5.5.** Intensidades IR e RAMAN para a Nicotínamida.

Frequency (cm <sup>-1</sup> )	Vibrational movements	Set of atoms	Intensity Infrared (%)	Intensity Raman (%)
1760.47	Symmetrical stretching	1C-2C- 3C 7C-9C	100	0.99
290,93	Wagging	10H-8N- 11H	61.76	0.41
1767.27	Symmetrical stretching	1C-2C- 3C 7C-8N- 11H 7C-9O	59.42	13.38
1607.88	Symmetrical stretching	10H-8N- 11H	56.44	7.23
611.57	Symmetrical stretching	1C-6C- 5C 9O-7C- 8N	34.78	1.28
1654.84	Symmetrical stretching	1C-6C- 5C 3C-4N- 5C 6C-7C	26.95	11.60
	Antisymmetrical stretching	1C-2C-3- C 7C-8	28.87	2.66
1209.41	Scissoring	3C-4N- 5C 6C-7C- 9O		
	Symmetrical stretching	1C-2C 1C-6C- 5C 6C-7C- 8N		
3713.23	Antisymmetrical stretching	10H-8N- 11H	24.79	20.02
682.405	Scissoring	3C- 8N-7C- 9O	21.91	6.66
	Rocking	3C-2C- 1C 1C-6C-		

1381.26	Scissoring	5C 7C-8N-11H	20.86	7.12
	Symmetrical stretching	6C-7C 7C-8N 1C-2C		
3576.8	Symmetrical stretching	10H-8N-11H	11.71	100
959.01	Rocking	10H-8N-11H	10.43	7.67
	Antisymmetrical stretching	3C-4N-5C		
571.9	Scissoring	1C-6C-7C	5.76	15.39
	Scissoring	3C-2C-1C		
758.64	Scissoring	1C-6C-5C	5.24	6.81
	Rocking	10H-8N-11H		
	Antisymmetrical stretching	3C-4N-5C		
	Symmetrical stretching	6C-7C		
1037.92	Antisymmetrical stretching	1C-6C-5C	3.20	9.7
	Symmetrical stretching	3C-4N-5C		
	Scissoring	2C-1C-5C		

**Tabela 5.6.** Intensidades IR e RAMAN para Trigonelina.

Frequency (cm <sup>-1</sup> )	Vibrational movements	Set of atoms	Intensity Infrared (%)	Intensity Raman (%)
758.173	Wagging	1C-11H 2C-12H 3C-13H 4C-8C 5C-14H 8C-9O-10O	9.61	0.10
774.09	Scissoring	1C-2C-3C 2C-3C-4C 4C-5C-6N	14.25	1.98
	Stretching	4C-8C 6N-7C		
1035.09	Scissoring	1C-2C-3C 1C-6N-5C 2C-3C-4C 3C-4C-5C	1.36	17.52
1128.86	Rocking	3C-13H 5C-14H 7C-15H	6.91	1.07
	Antisymmetrical stretching	4C-5C-6N		

	Wagging	16H-7C-17H		
1219.73	Rocking	1C-11H 3C-13H 5C-14H	7.01	3.32
	Scissoring	2C-1C-6N 1C-2C-3C 2C-1C-6H 2C-3C-4C 3C-4C-5C 4C-C5-6N		
	stretching	4C-8C 6N-7C		
1278.8	Rocking	1C-11H 3C-13H 5C-14H	49.57	16.44
	Antisymmetrical stretching	4C-5C-6N		
	stretching	4C-8C 6N-7C		
	Symmetrical stretching	9O-8C-10O		
1515.04	Rocking	2C-12H 3C-13H 5C-14H 7C-15H	8.19	3.58
	Scissoring	16H-7C-17H		
1712.6	Rocking	1C-11H 2C-12H 3C-13H 5C-14H 4C-8C	100	15.17
	Antisymmetrical stretching	1C-6N-5C 1C-2C-3C 3C-4C-5C 9O-8C-10O		
3041.93	Stretching	15H-7C-16H 15H-7C-17H 16H-7C-17H	2.82	46.31
3113.65	Antisymmetrical stretching	16H-7C-17H	0.84	16.66
3146.9	Stretching	7C-15H	0.29	7.31
	Antisymmetrical stretching	16H-7C-17H		
3169.46	stretching	1C-11H 2C-12H 3C-13H	0.42	12.34
3178.73	Stretching	1C-11H 2C-12H 3C-13H	1.41	25.08
3190.26	Stretching	1C-11H 5C-14H 7C-15H	3.39	6.50
3199.52	stretching	1C-11H 2C-12H 5C-14H	0.10	31.50

Os cálculos de IR e RAMAN da Nicotina estão de acordo com o artigo experimental para baixa frequência segundo Koczon *et al*<sup>23</sup>.

De acordo com as tabelas apresentadas, podemos observar que para as três primeiras estruturas (nicotina, anabasina e nornicotina), os maiores picos para o IR são respectivamente: 2950.26  $\text{cm}^{-1}$ , 2951.3  $\text{cm}^{-1}$  e 2968.39  $\text{cm}^{-1}$ . Do mesmo modo, para a espectroscopia RAMAN os picos são respectivamente: 3092.72  $\text{cm}^{-1}$ , 3089.10  $\text{cm}^{-1}$  e 3093.07  $\text{cm}^{-1}$  apresentam-se na faixa entre 2950.26 $\text{cm}^{-1}$  e 3093.07 $\text{cm}^{-1}$ . Devemos notar também que, além desses picos, a estrutura anabasina apresenta dois picos maiores fora dessa região do espectro (entre 1600 $\text{cm}^{-1}$  e 1700 $\text{cm}^{-1}$  e também no 3711 $\text{cm}^{-1}$ ).

## Capítulo 6

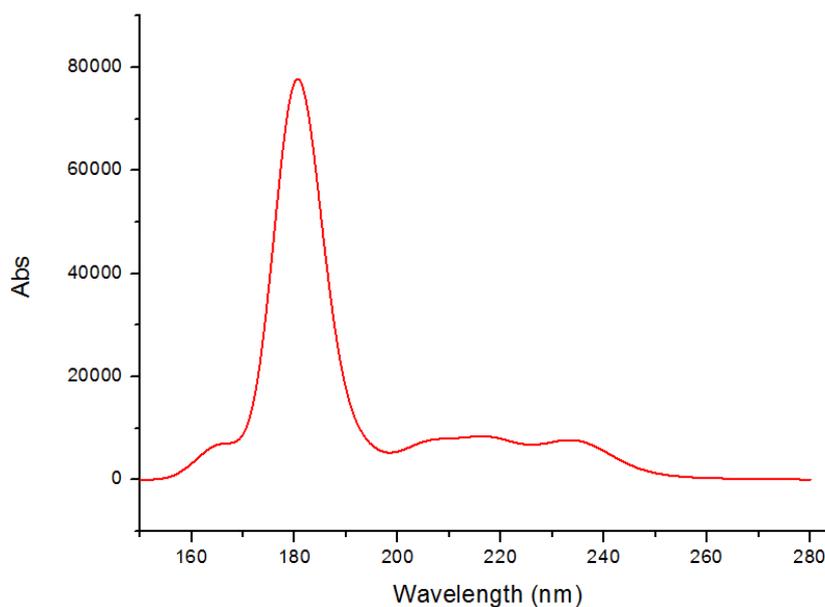
### Espectro Ultravioleta

Grande parte das moléculas orgânicas e grupos funcionais são transparentes na parte do espectro eletromagnético de radiação ultravioleta (UV), ou seja, as regiões onde a faixa de comprimento de onda de 100nm até 400nm. No entanto, podemos extrair informações úteis sobre determinadas moléculas para essas regiões do espectro como, por exemplo, a sua própria identificação e elucidação de sua estrutura. Em estudos mais abrangentes, as moléculas ficam mais bem compreendidas a partir de dados complementares obtidos por outras técnicas de espectrometria, a exemplo, IR e RAMAN.

Nas faixas de energias correspondentes a espectroscopia UV, as moléculas sofrem transições eletrônicas moleculares. Como uma molécula absorve energia, neste caso, a absorção da radiação na faixa do ultravioleta, um elétron é promovido a partir de um orbital ocupado para um orbital desocupado de maior energia potencial. Este processo é conhecido como transições eletrônicas da molécula. Nestas transições, os elétrons de valência são promovidos de seu estado fundamental para o estado de maior energia (**estado excitado**). Em geral, a transição mais provável é do mais alto orbital molecular ocupado (HOMO, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) para o mais baixo orbital molecular desocupado (LUMO, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). A seguir, são mostrados os espectros UV, transições eletrônicas quanticamente permitidas e as tabelas das maiores e menores contribuições eletrônicas dos alcalóides estudados, bem como a discussão desses resultados. Todos os espectros estão em unidades adimensionais. Lembrando que todas as moléculas deste estudo foram simuladas em presença de água e que foram plotado apenas os orbitais com as maiores contribuições. A solvente água foi escolhida por ser encontrada em grande quantidade no nosso organismo.

## 6.1 Nicotina

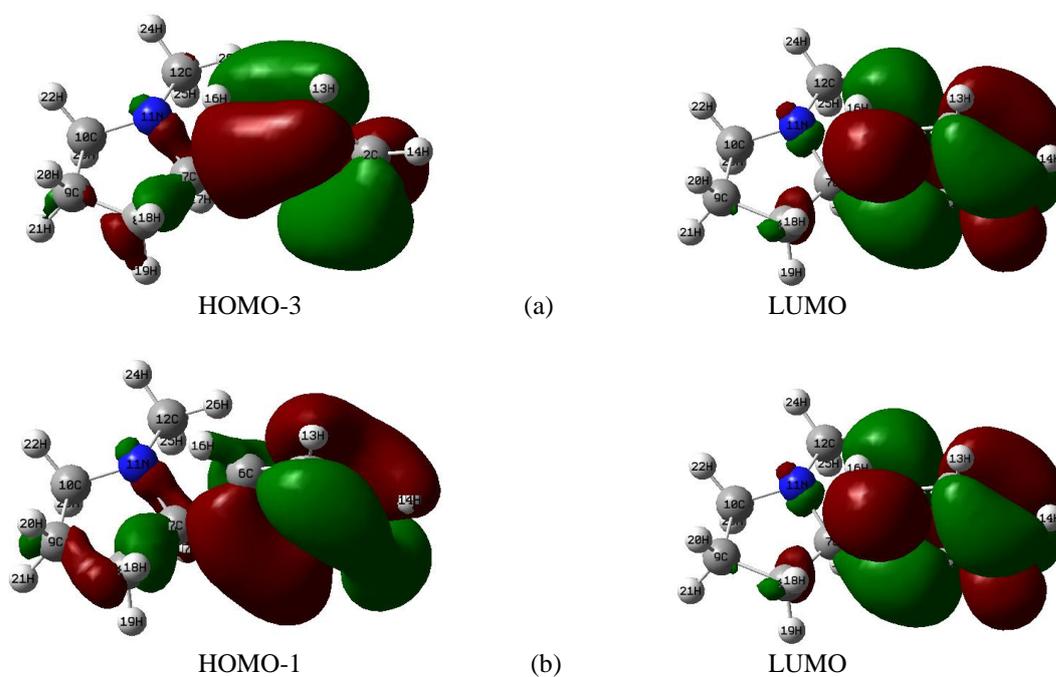
A Figura 6.1 do espectro UV da Nicotina mostra que, uma vez recebida à quantidade de energia equivalente a 181nm. As transições eletrônicas estão na Tabela 6.1 e sua densidade eletrônica varia de acordo com a Fig. 6.2. A principal transição é H-3->L (H: HOMO; L: LUMO), onde a densidade eletrônica “saltou” das ligações 1C-6C e 3N-4C para 1C-2C, sendo que os átomos 6C, 3N e 4C tiveram suas densidades eletrônicas aumentadas em relação ao estado inicial, H-3. Os demais átomos não manifestaram quaisquer alterações ou apenas tiveram suas densidades locais inversamente polarizadas. Para o segundo pico, em 234nm, a transição ocorre entre os orbitais H-1->L, com distribuição semelhante ao descrito na Fig. 6.1. A Figura 6.2 mostra a nuvem de elétrons HOMO e LUMO distribuída na geometria da molécula.



**Figura 6.1:** Espectro de absorção da Nicotina no solvente água.

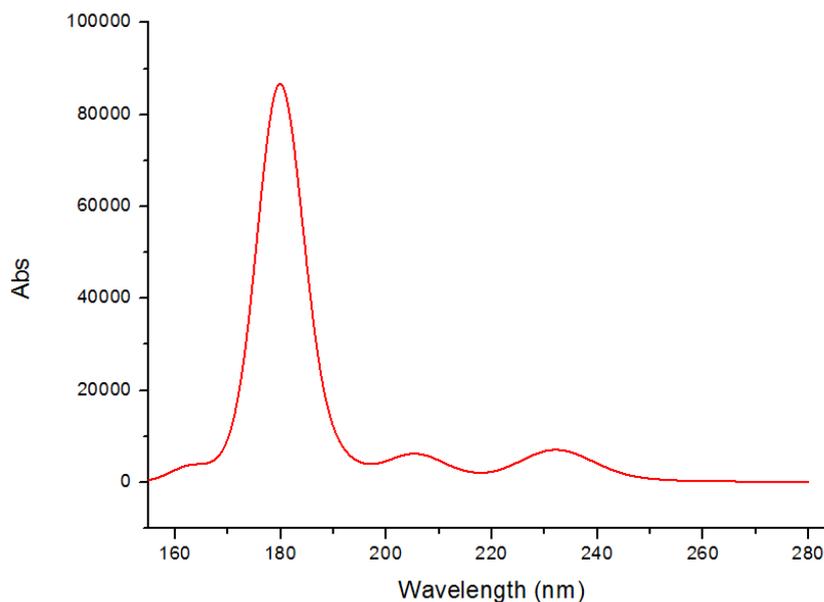
**Tabela 6.1.** Maiores e menores contribuições nas transições eletrônicas picos da Nicotina

$\lambda$ (nm)	Maior Contribuição	Menor Contribuição
181	H-3->LUMO (26%), H-1->L+1 (10%),	H-6->LUMO (2%), H-4->LUMO (8%), H-2->L+2 (2%), H-1->L+4
234	H-3->L+1 (17%), H-1->LUMO (63%)	H-2->LUMO (3%), H-1->L+1 (-2%)

**Figura 6.2:** Comprimento de onda de (a) 181 nm e (b) 234 nm representam suas transições eletrônicas dos seus orbitais correspondentes aos maiores picos para a Nicotina.

## 6.2 Anabasina

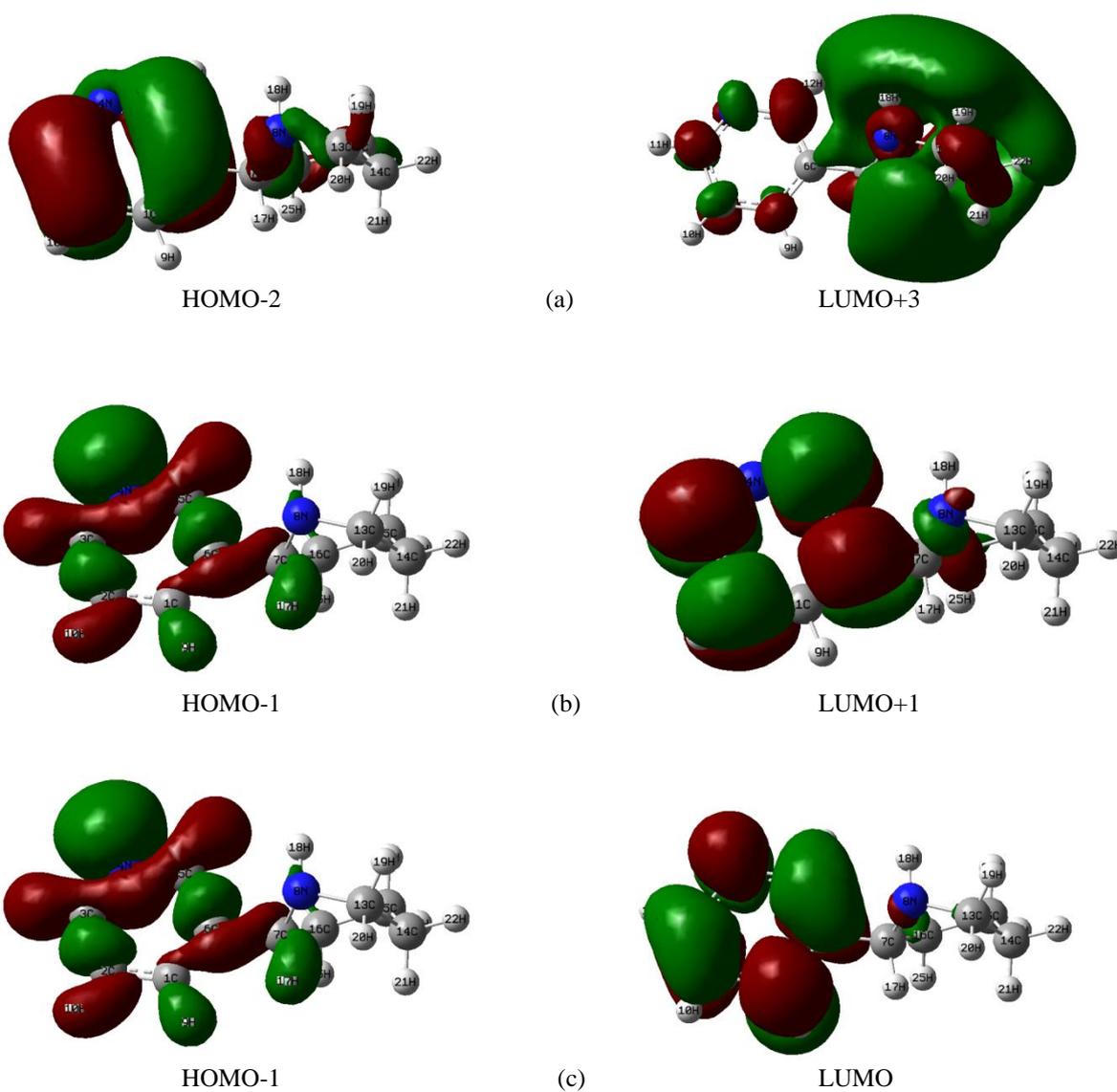
O espectro de absorção da anabasina, dado pela Fig 6.3, apresenta três picos de absorção: em 180 nm, em 205 nm, e em 232 nm. Isto implica nas transições eletrônicas mostradas na Tabela 6.2 e Fig. 6.4. Os resultados indicam que, para 180 nm, a maior contribuição ocorre dos orbitais H-2 para L+3 (50%, de acordo com a Tabela 6.2). A Fig 6.4(a) indica a transição correspondente. Da análise dessa figura, podemos observar uma mudança total da densidade eletrônica na piridina. Tal distribuição “salta” da piridina para a piperidina, redistribuindo-se por toda a sua estrutura, através da ligação simples 6C-7C. Ainda no orbital L+3, vemos que a densidade da piridina se distribui simetricamente nos átomos constituintes, com exceção do carbono 6C. Nas Figs. 6.2(b) e (c), observamos uma redistribuição do orbital H-1 para o orbital L+1, a 205 nm; e do orbital H-1 para o orbital LUMO, a 232 nm; entretanto essa redistribuição ocorre apenas na piridina.



**Figura 6.3:** Espectro de absorção da Anabasina no solvente água.

**Tabela 6.2.** Maiores e menores contribuições para a anabasina.

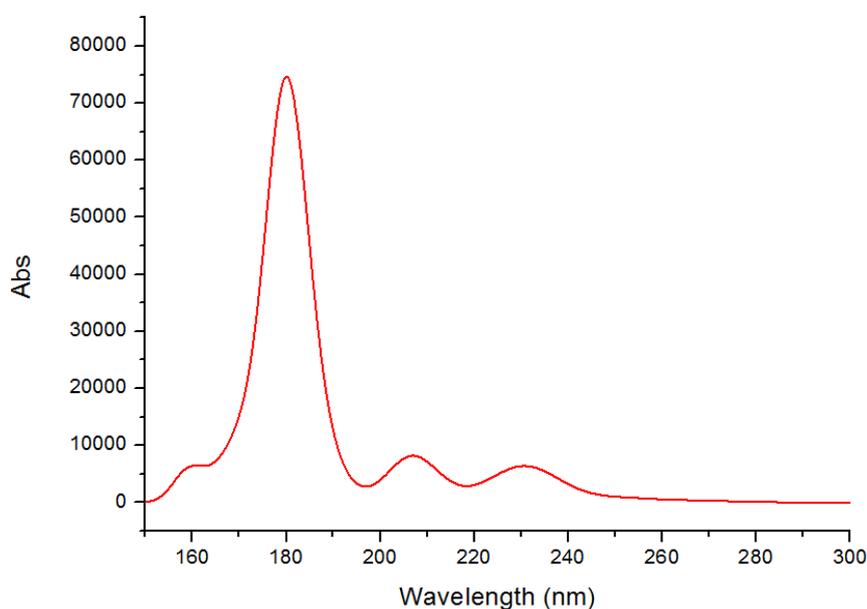
$\lambda$ (nm)	Maior Contribuição	Menor Contribuição
180	H-2->L+3 (50%), H-3->LUMO (10%), H-2->L+2 (18%),	H-5->LUMO (2%), H-2->L+6 H-1->L+1 (3%)
205	H-1->L+1 (64%)	HOMO->L+5 (2%)
232	H-3->L+1 (22%), H-1->LUMO (75%)	

**Figura. 6.4:** Comprimento de onda de (a) 180 nm, (b) 205 nm e (c) 232 nm representam suas maiores transições eletrônicas (orbitais), correspondentes aos maiores picos.

### 6.3 Nornicotina

No espectro de absorção da Figura 6.5 mostra o receber energia correspondente a 180 nm, saltando, portanto, para o orbital LUMO; sua densidade distribui-se homogeneamente pelos átomos da piridina da Figura 6.6.

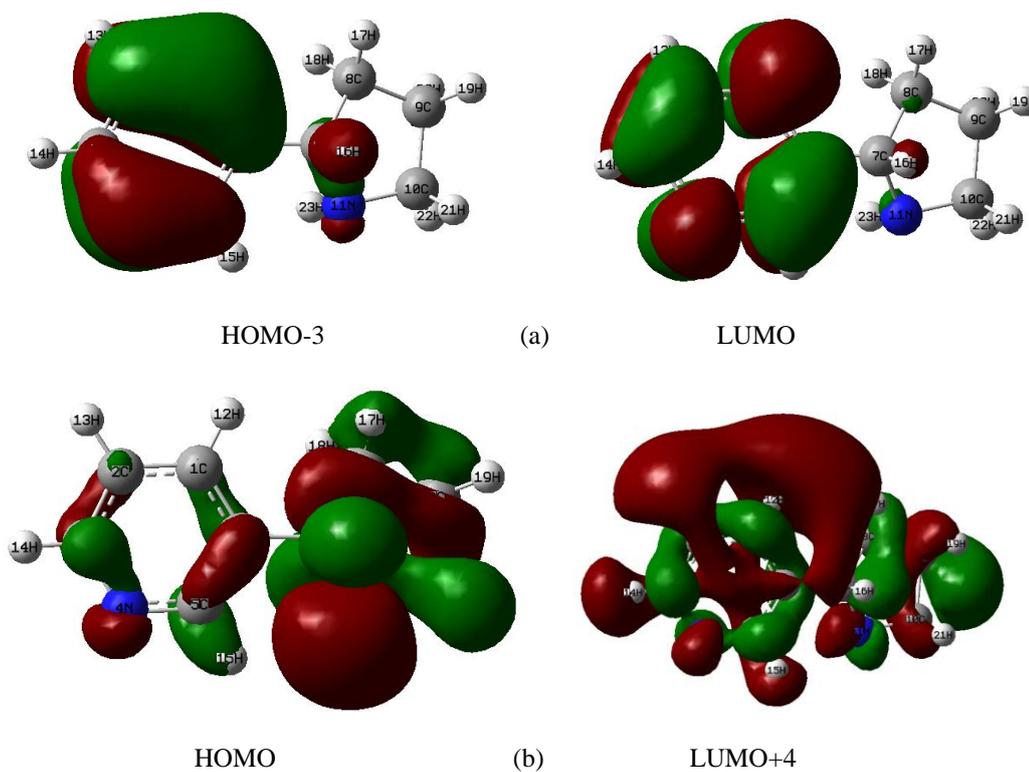
Estruturalmente, a nornicotina se diferencia da nicotina pela substituição do radical metil, ligado ao nitrogênio 11N, por um átomo de hidrogênio (23H). Devido a essa modificação estrutural, temos os seguintes resultados para as densidades eletrônicas: o orbital H-3 possui uma distribuição que compreende inteiramente as ligações 1C-2C e 1C-6C, bem com as ligações 3C-4N e 4N-5C (maior contribuição, 21%, conforme mostra a Tabela 6.3). É importante citar que houve uma mudança de densidade local na ligação 7C-11N, devido a essa absorção de energia. Quando a energia absorvida equivale a 207 nm, a maior transição ocorre entre os orbitais H e L+4 (56%, conforme a Tabela 6.3). Percebeu-se que houve uma tendência a homogeneizar a distribuição eletrônica nessa transição, através da ligação 6C-7C.



**Figura 6.5:** Espectro de absorção da Nornicotina no solvente água.

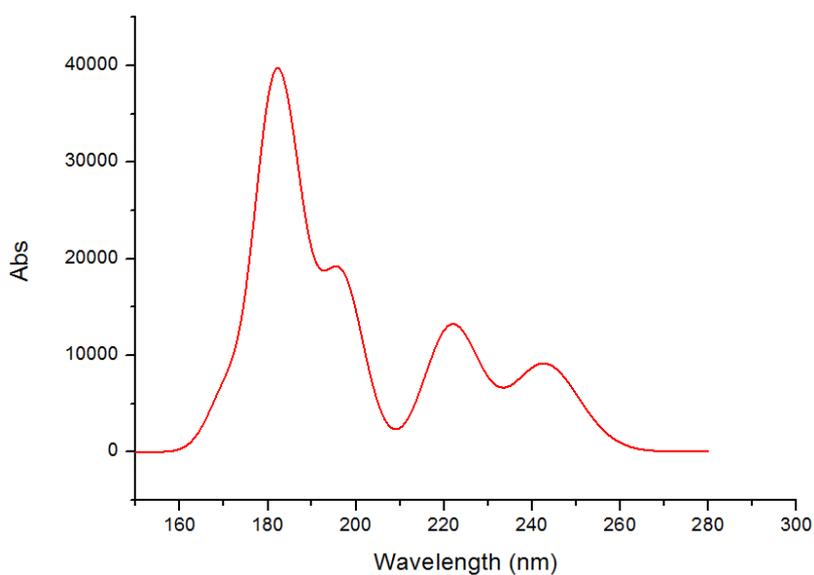
**Tabela 6.3.** Contribuição das transições eletrônicas da Nornicotina.

$\lambda$ (nm)	Maior Contribuição	Menor Contribuição
180	H-3->LUMO (20%), H-2->L+2 (10%), H-2->L+3 (21%)	H-3->L+1 (7%), H-2->L+5 (4%), H-2->L+7 (2%), H-1->L+1 (5%)
207	H-1->L+1 (28%), HOMO->L+4 (56%)	H-3->LUMO (-7%), HOMO->L+5 (2%)
232	H-3->L+1 (21%), H-1->LUMO (75%)	

**Figura 6.6:** (a) espectro de absorção da nornicotina. Comprimento de onda de (b) 180 e (c) 207 nm. As transições correspondentes aos picos de absorção.

## 6.4 Ácido Nicotínico

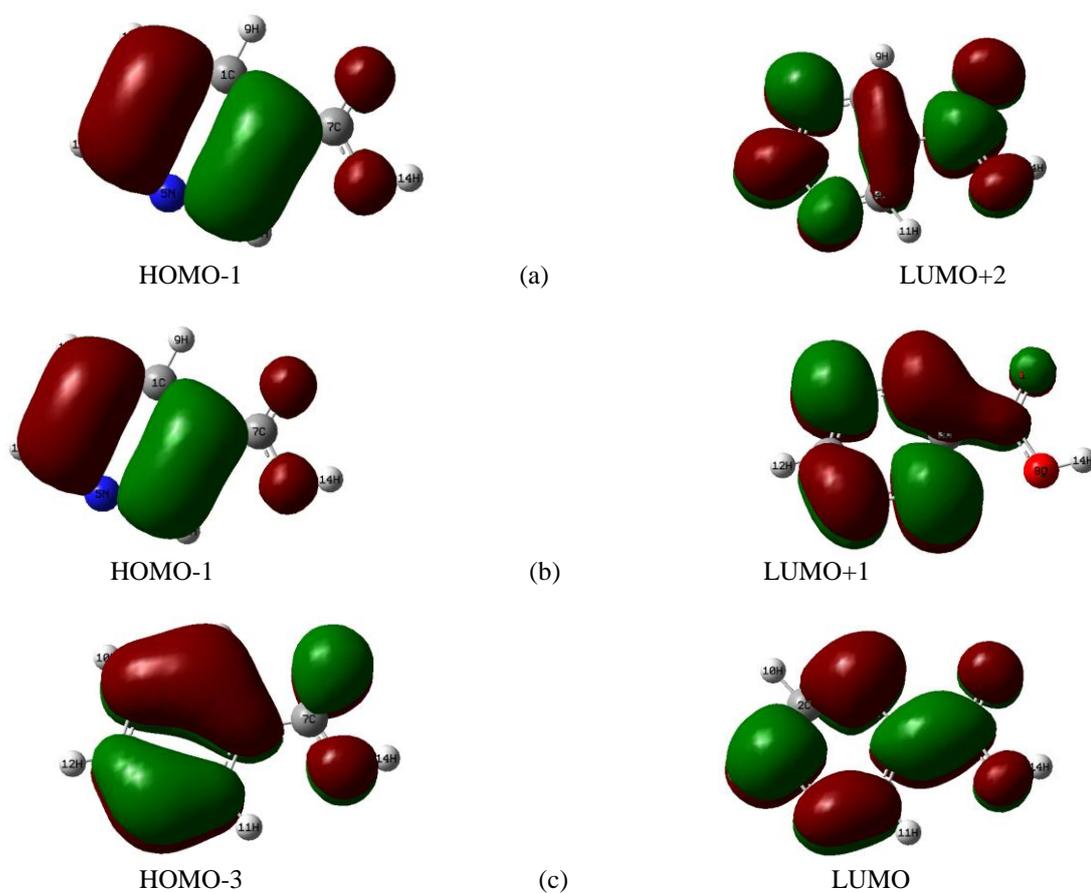
As principais contribuições para o espectro de absorção UV da Figura 6.7 do ácido nicotínico ocorrem a 182nm, e a maior contribuição para esta transição acontece para os orbitais H-1 e L+2 (96%) conforme a Tabela 6.4. Como consequência disto, a densidade eletrônica que antes se distribuía uniformemente na piridina, agora se redistribui por toda a molécula (com a exceção dos átomos 9H e 11H) conforme a Figura 6.8.



**Figura 6.7:** Espectro de Absorção do ácido nicotínico no solvente água.

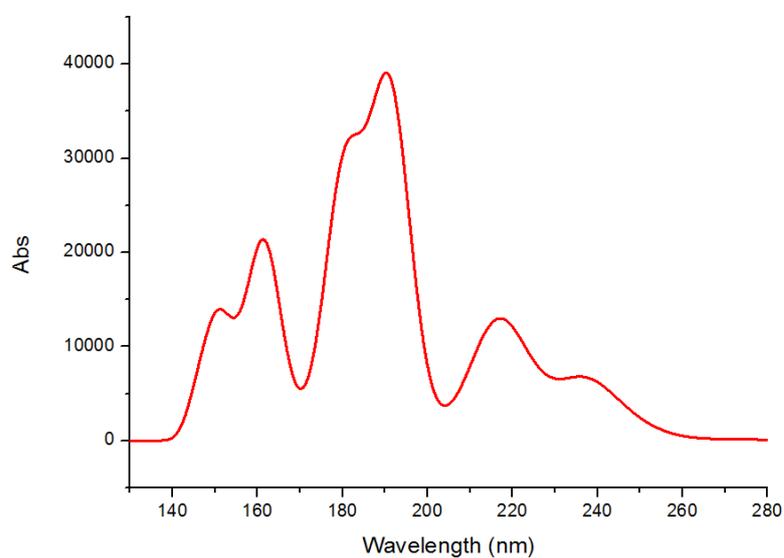
**Tabela 6.4.** Contribuição das transições eletrônicas do Ácido Nicotínico.

$\lambda$ (nm)	Maior Contribuição	Menor Contribuição
182	H-1->L+2 (96%)	H-1->L+3 (2%)
197	H-1->L+1 (43%)	H-3->L+5 (3%)
222	H-3->LUMO (46%), H-1->L+1 (26%)	
243	H-3->LUMO (13%), H-1->LUMO (63%), H-1->L+1 (10%)	

**Figura 6.8:** Espectro (a) e principais contribuições das transições eletrônicas do ácido nicotínico. Comprimento de onda de (a) 182 nm, (b) 197 nm e (c) 222 nm.

## 6.5 Nicotinamida

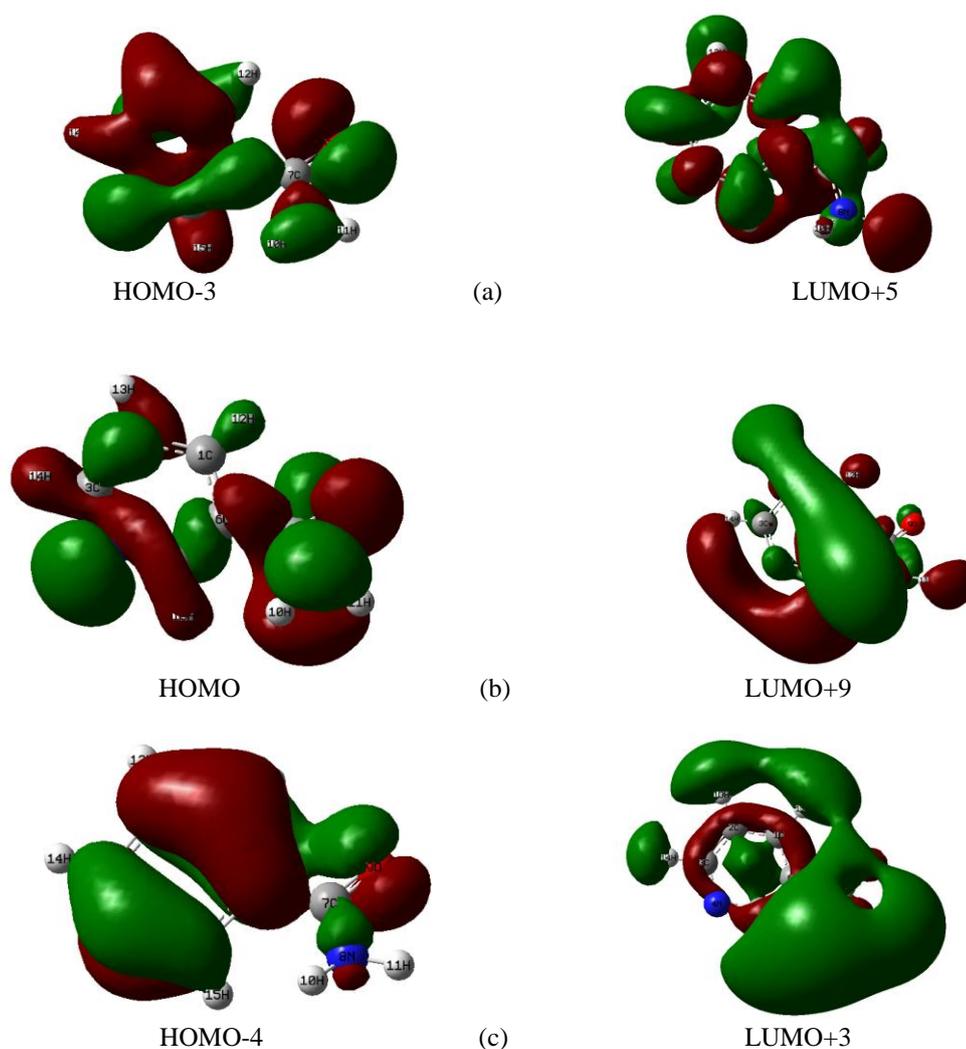
A Figura 6.9 do espectro UV da Nicotinamida indica um pico principal em 190nm na transição H-4->L+3 (72%) da Tabela 6.5 diferente da Nicotina, Anabasina, Nornicotina, Ácido Nicotínico. Os saltos da densidade eletrônica estão representados na Figura 6.10. O segundo maior pico está em 161 nm, com H->L+9 (75%). O terceiro maior pico está em 219 nm, com H-3->L+3 (87%).



**Figura 6.9:** Espectro de absorção da Nicotinamida no solvente água.

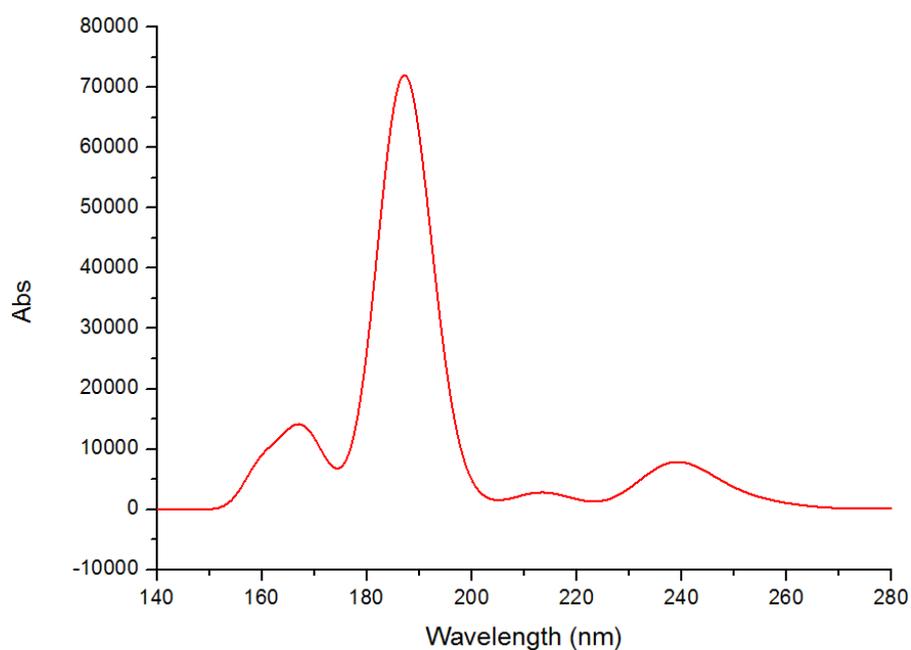
**Tabela 6.5.** Contribuição das transições eletrônicas da Nicotinamida.

$\lambda$ (nm)	Maior Contribuição	Menor Contribuição
151	H-3->L+5 (90%)	
161	HOMO->L+9 (75%)	H-4->L+1 (2%), H-4->L+2 (2%),
190	H-4->L+3 (72%)	
219	H-3->L+3 (87%)	
235	H-1->L+2 (98%)	

**Figura 6.10.** Principais contribuições das transições eletrônicas da nicotinamida: (a) 151 nm, (b) 190 nm e (c), 219 nm.

## 6.6 Trigonelina

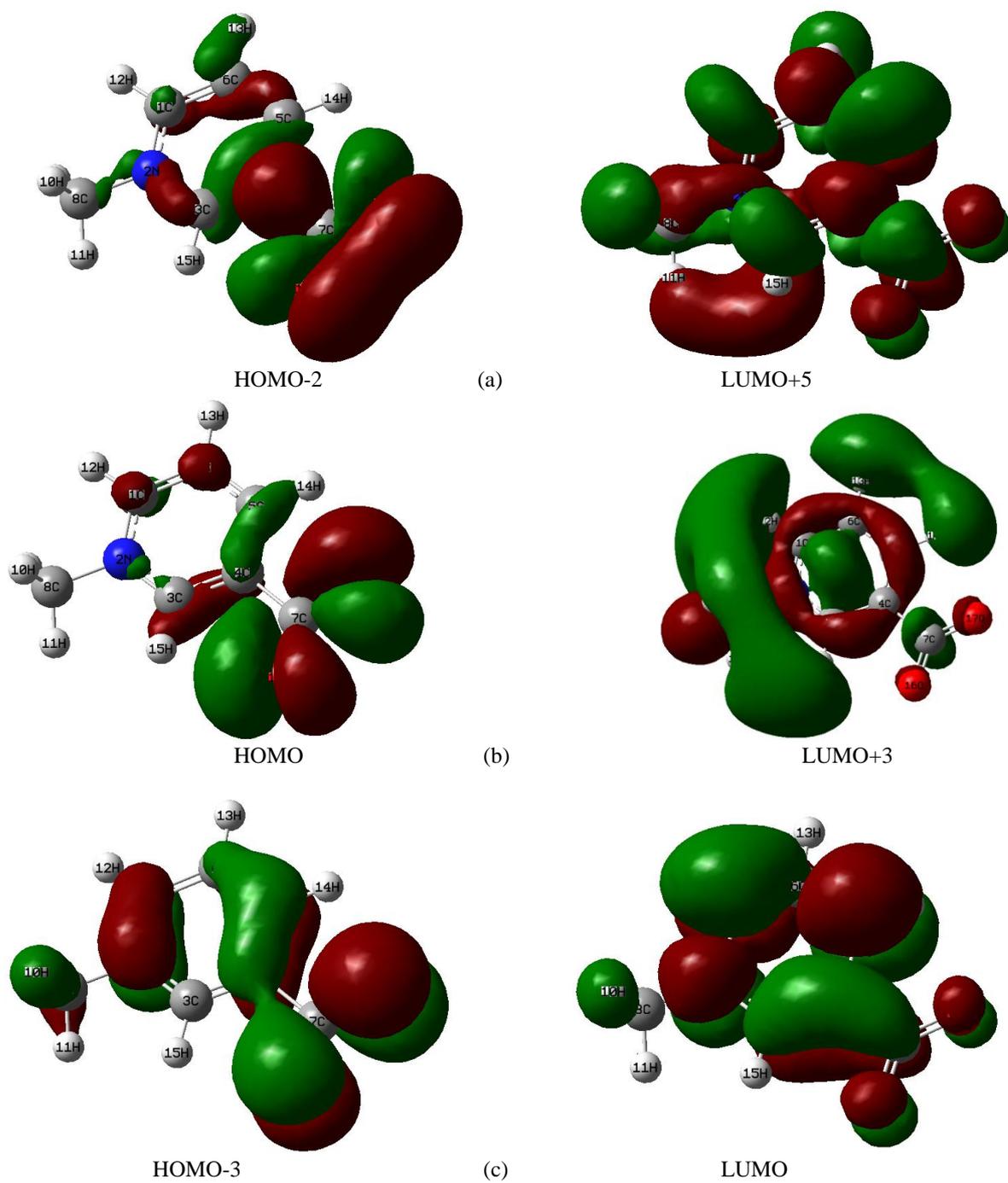
A Figura 6.11 do espectro UV da trigonelina indica um pico principal em 187 nm para as transições eletrônicas com maiores contribuições de HOMO->L+2 (12%), HOMO->L+3 (59%), HOMO->L+4 (12%) da Tabela 6.6 é muito diferente da Nicotina, Anabasina, Nornicotina, Ácido Nicotínico. O segundo maior pico está em 166 nm, para maiores contribuições de H-2->L+5 (37%), HOMO->L+8 (36%). O terceiro maior pico está em 240 nm, com maiores contribuições de H-4->L+1 (16%), H-3->LUMO (75%). Os saltos da densidade eletrônica estão representados na Figura 6.12.



**Figura 6.11:** Espectro de absorção da trigonelina no solvente água.

**Tabela 6.6.** Contribuição das transições eletrônicas da trigonelina no solvente água.

$\lambda$ (nm)	Maior Contribuição	Menor Contribuição
166	H-2->L+5 (37%), HOMO->L+8 (36%)	H-2->L+11 (3%), H-1->L+6 (5%), HOMO->L+7 (6%), HOMO->L+9 (3%)
187	HOMO->L+2 (12%), HOMO->L+3 (59%), HOMO->L+4 (12%)	H-4->LUMO (2%), H-4->L+1 (4%), H-1->L+2 (3%), HOMO->L+7 (2%)
240	H-4->L+1 (16%), H-3->LUMO (75%)	



**Figura 6.12.** Principais contribuições das transições eletrônicas a Trigonelina:  
(a) 166 nm, (b) 187 nm e (c), 240 nm.

## Capítulo 7

### Dicroísmo Circular e Densidade de Estados

#### 7.1 Dicroísmo Circular

A estrutura secundária de uma molécula pode ser determinada pela espectroscopia Dicroísmo Circular (DC), que se baseia na diferença de absorção entre a luz circunamente polarizada à esquerda e luz circunamente polarizada à direita, Figura (7.1), em moléculas opticamente ativas, a exemplo os dendrímeros, carboidratos e proteínas.

$$DC = E_R - E_L \quad (7.1.1)$$

Quando a molécula interage com a luz circunamente polarizada provoca uma alteração nesta luz incidente. A técnica do DC está baseada nesta alteração da luz incidente.

O dicroísmo circular está na região do espectro eletromagnético referente ao extremo ultravioleta cujo comprimento de onda se estende de 190 a 250nm e é de extrema valia para determinar a composição de misturas quirais, mudanças conformacionais de macromoléculas, bem como a interação dessas macromoléculas com outras moléculas menores, principalmente as aquirais. Basicamente, uma molécula apresenta DC quando ela é quiral e contém um cromóforo. Aqui calculamos os espectros DC das estruturas, em água, utilizando a base quântica B3LYP/6-311++G(d,p). O espectro DC da nicotina, Figura (7.2), entre comprimentos de onda de 210nm e 240nm, apresenta resultados em conformidade com os resultados experimentais<sup>25</sup>.

Os espectros DC da Nicotina, Figura (7.2), Anabasina, Figura (7.3), Nornicotina, Figura (7.4), na água são semelhantes devido ao fato destas moléculas apresentarem a estrutura molecular muito parecida.

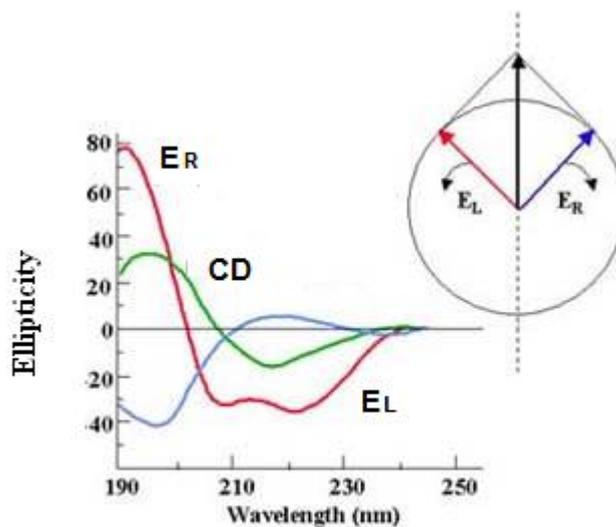
Os espectros DC do Ácido Nicotínico, Figura (7.5), Nicotinamida, Figura (7.6), Trigonelina, Figura (7.7), na água são semelhantes devido ao fato de estas moléculas apresentarem a estrutura molecular parecida.

Como os espectros UV do capítulo anterior são concentrados até 280 nm, então como consequência o DC desta mesmas moléculas também se concentra na mesma faixa.

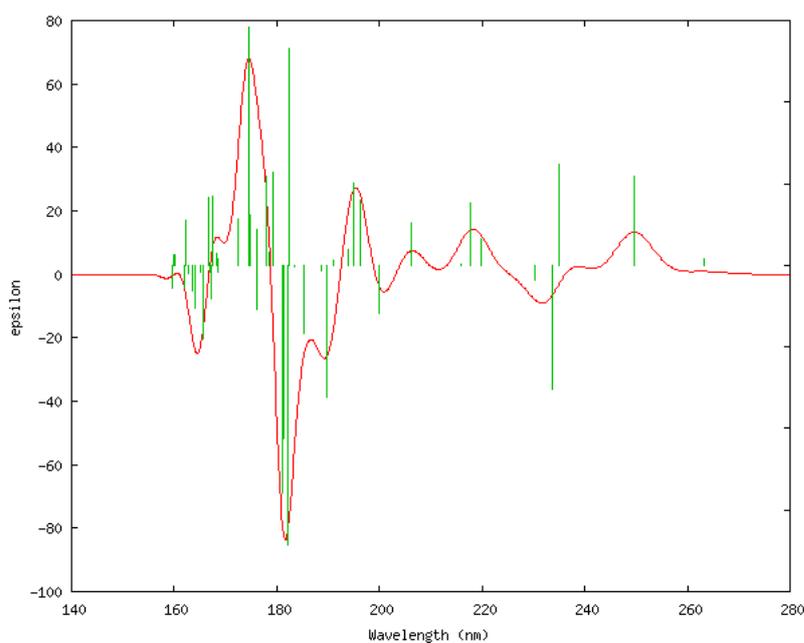
Foi observado que a maior diferença no eixo de absorção das curvas de DC ocorrem para as moléculas mais assimétricas na sua estrutura molecular, em ordem crescente de maior

DC, as moléculas de Nicotina, Anabasina, Nornicotina, Ácido Nicotínico, Nicotinamida, Trigonelina.

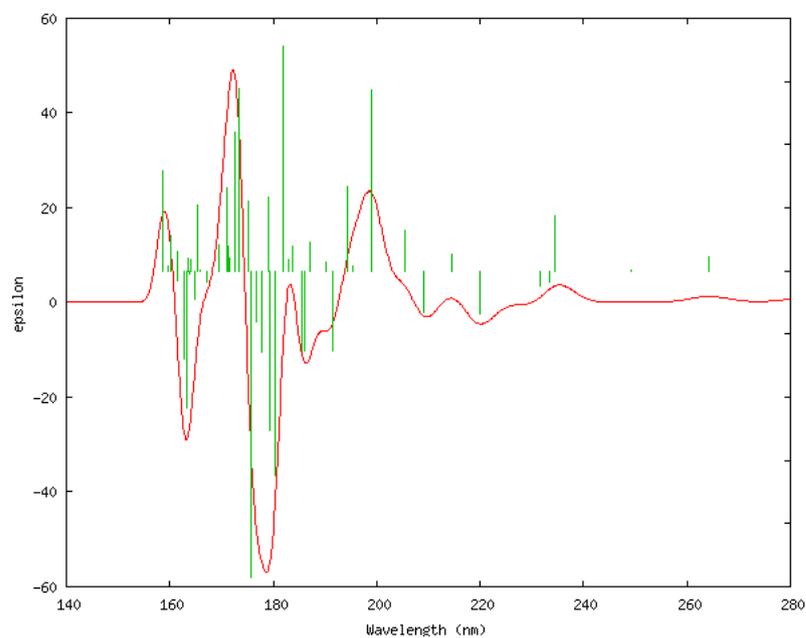
No capítulo sobre espectrometria UV foram apresentados alguns orbitais do HOMO e LUMO na forma geométrica, agora, no capítulo a seguir, apresentaremos a Densidade de Estados, a qual apresenta os orbitais moleculares na distribuição energética.



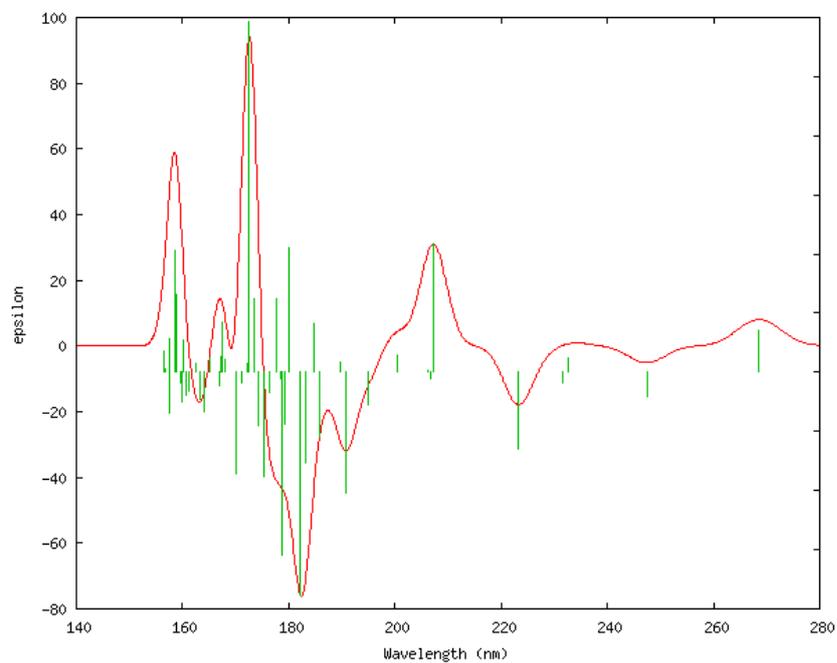
**Fig.7.1:** Esquema do DC<sup>24</sup>.



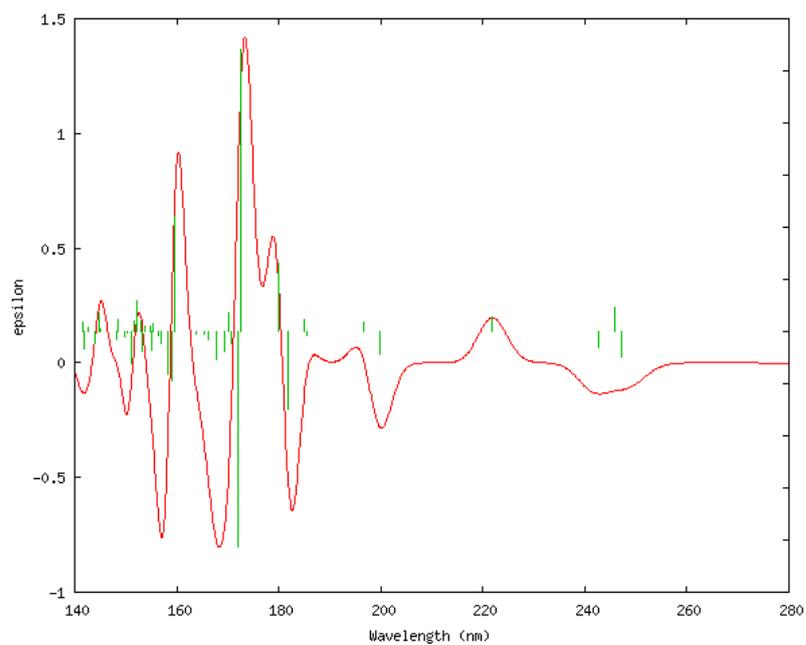
**Figura 7.2:** DC da Nicotina.



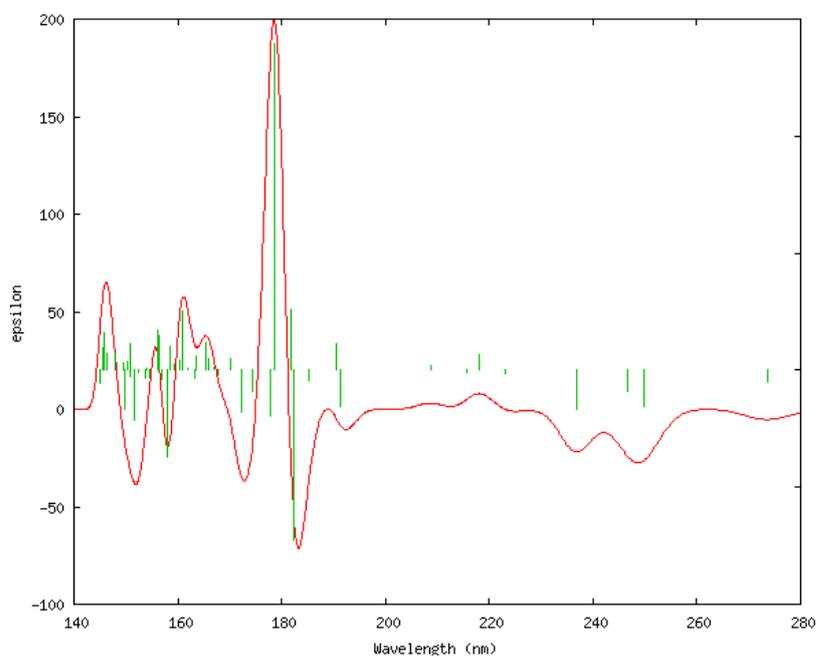
**Figura 7.3:** DC da Anabasina.



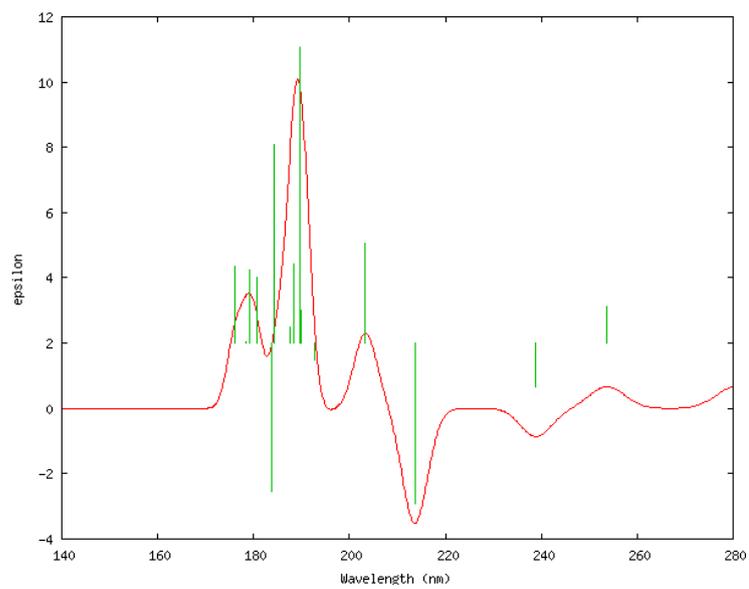
**Figura 7.4:** DC da Nornicotina.



**Figura 7.5:** DC do Ácido Nicotínico.



**Figura 7.6:** DC da Nicotinamida.



**Figura 7.7:** DC da Trigonalina.

## 7.2 Densidade de Estado

Uma quantidade de grande importância física é a densidade de estados (DOS, do inglês *Density of States*) de um sistema. A DOS descreve o **número de estados quânticos disponíveis contidos numa faixa de energia**, e pode estar relacionada com a espectroscopia de fotoelétrons de raios ultravioleta. Especificamente, nota-se que a densidade de estados vibracionais de moléculas poliatômicas aumenta com o aumento da energia. Ressaltamos que os resultados mostrados nos gráficos seguintes foram obtidos usando solvente água.

A Nicotina, Figura 7.8, apresenta comportamento quantizado para o HOMO, com exceção das faixas que apresentam comportamento contínuo entre -17 a -16 eV; e -13 a -12.5 eV a -11 eV; -12 a -7.5 eV; -7 a -6.5 eV.

Os espectros DOS da Nicotina, Figura 7.8, Anabasina, Figura 7.9, Nornicotina, Figura 7.10, na água apresentam semelhanças no HOMO e LUMO devido ao fato destas moléculas apresentarem a estrutura molecular muito parecida.

A Nornicotina, Figura 7.10, apresenta comportamento quantizado na maior parte do HOMO, com exceção das faixas que apresentam comportamento contínuo entre -17 a -16 eV; -12 a -11 eV; -9.5 a -7.5 eV.

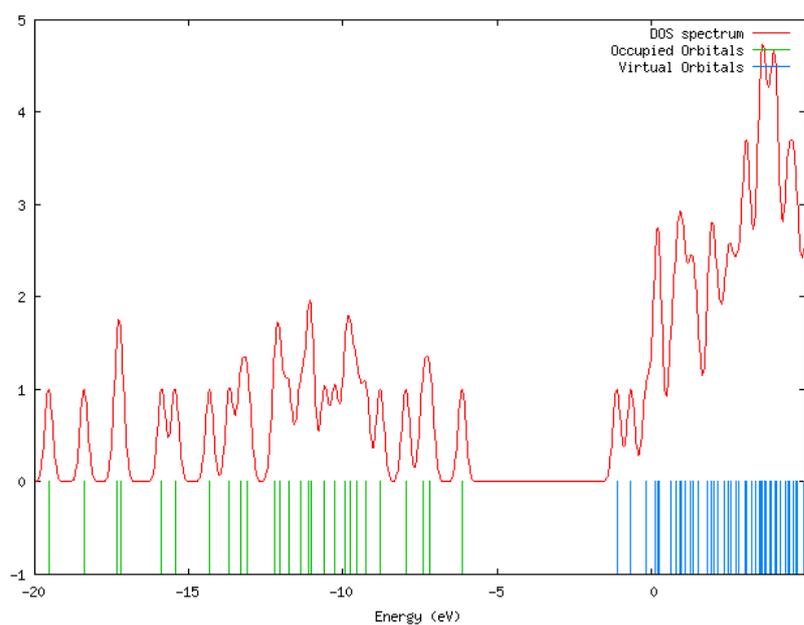
O Ácido Nicotínico apresenta comportamento quantizado na maior parte do HOMO, com exceção das faixas que apresentam comportamento contínuo entre -14 a -12 eV; -8.5 a -7.5 eV, conforme Figura 7.11.

A Nicotinamida apresenta comportamento quantizado em grande parte do HOMO, com exceção das faixas que apresentam comportamento contínuo entre -14 a -13 eV; -12.5 a -11.5 eV; além de -8 a -6.5 eV. Existe um segundo *gap* entre -11 a -8.5 eV, conforme a Figura 7.12.

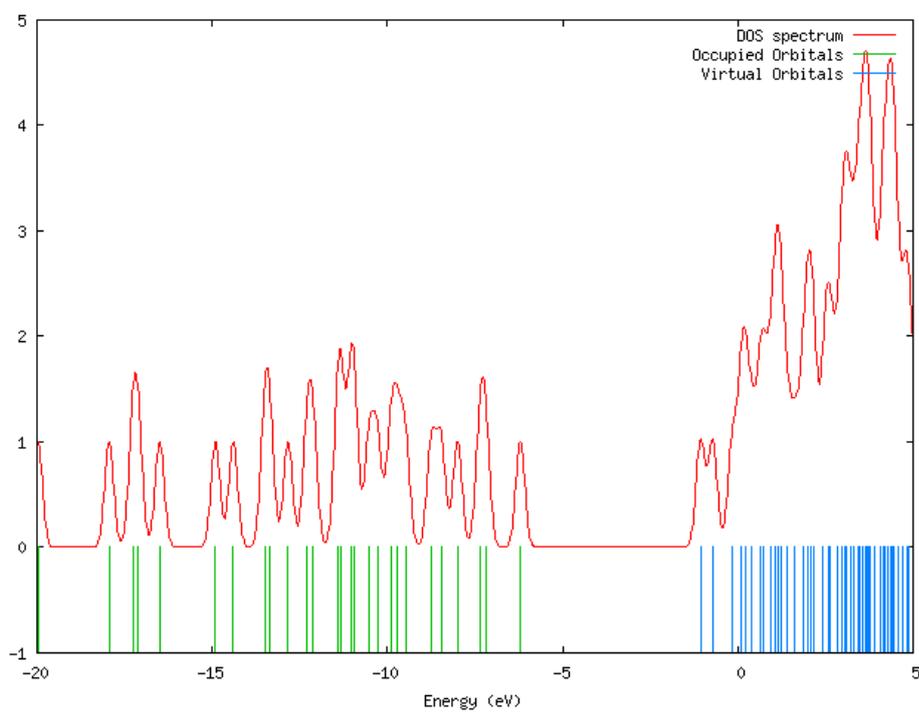
Os espectros DOS do Ácido Nicotínico, Nicotinamida e Trigonelina, Figura 7.13 na água são semelhantes em geral devido ao fato destas moléculas apresentarem a estrutura molecular muito parecida.

Comparando as Figuras 7.8 e 7.9, podemos observar que, pelo fato de as estruturas moleculares serem semelhantes, elas apresentam, em média, *gaps* de 5 eV.

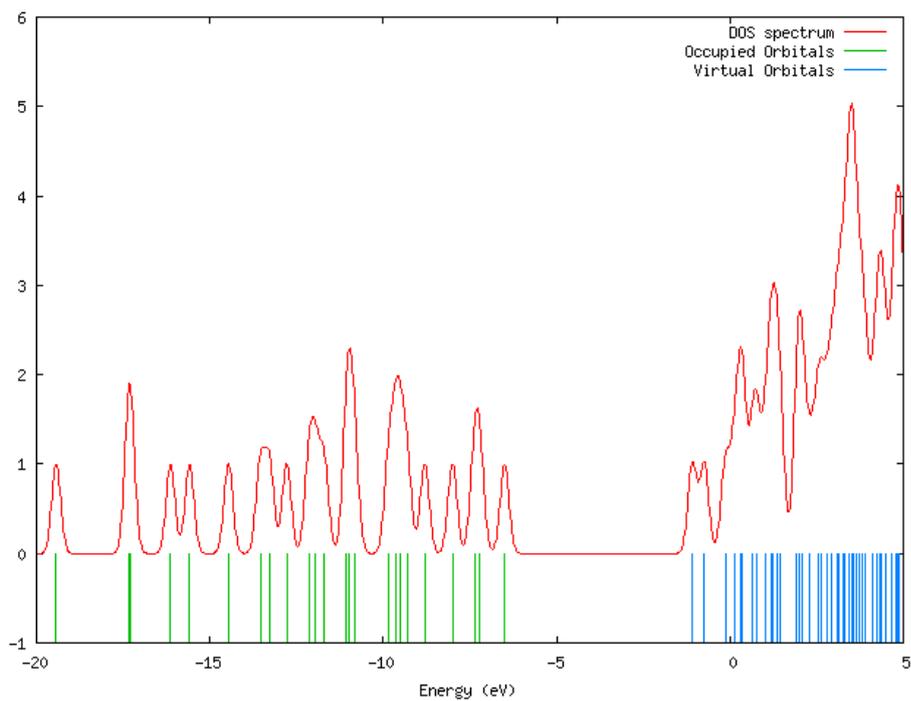
A Anabasina apresenta comportamento quantizado para o HOMO, com exceção das faixas que apresentam comportamento contínuo entre -17 a -16 eV; -14 a -14 eV; -12 a -9 eV; -9 a -7.5 eV.



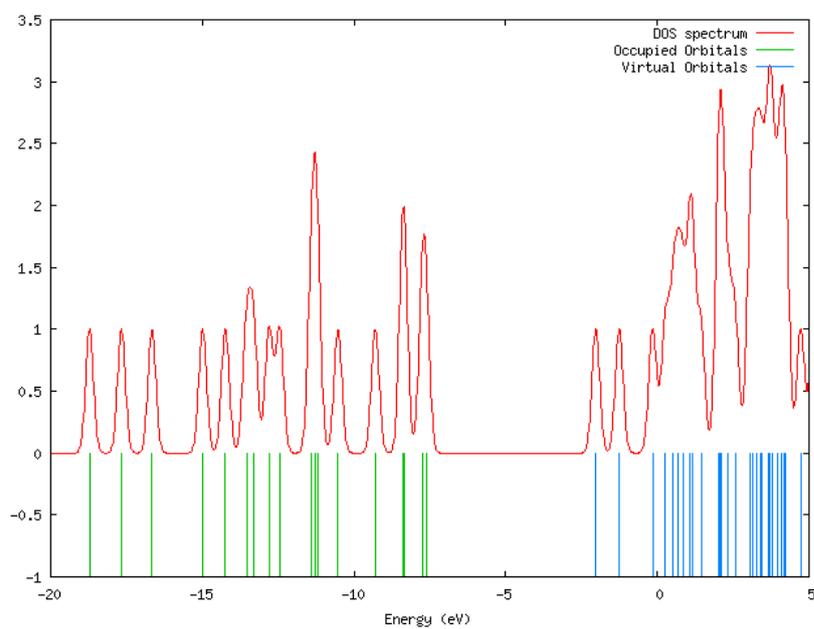
**Figura 7.8.** DOS da Nicotina no solvente água.



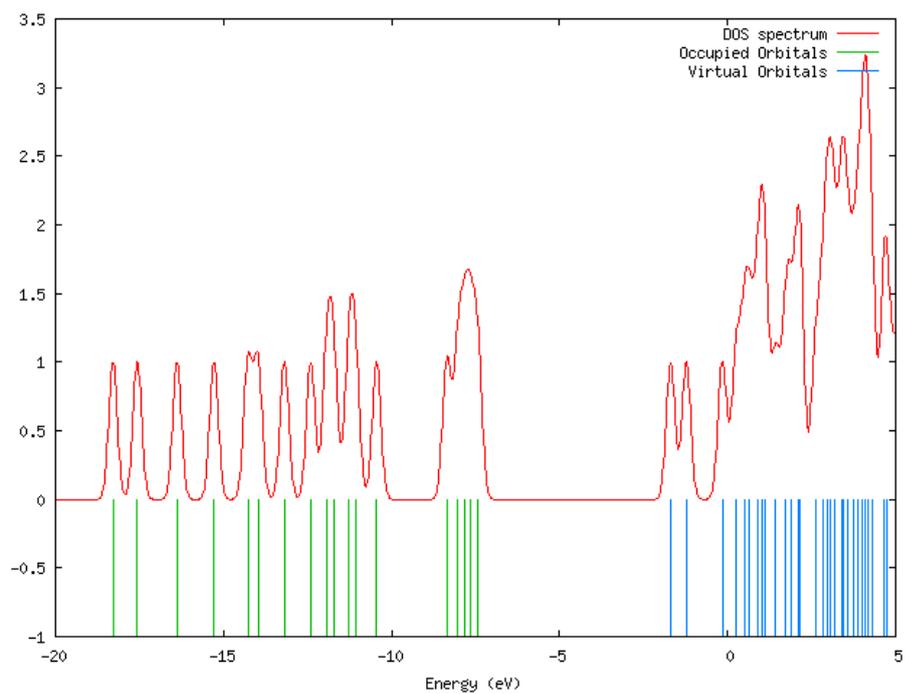
**Figura 7.9.** DOS da Anabasinina no solvente água.



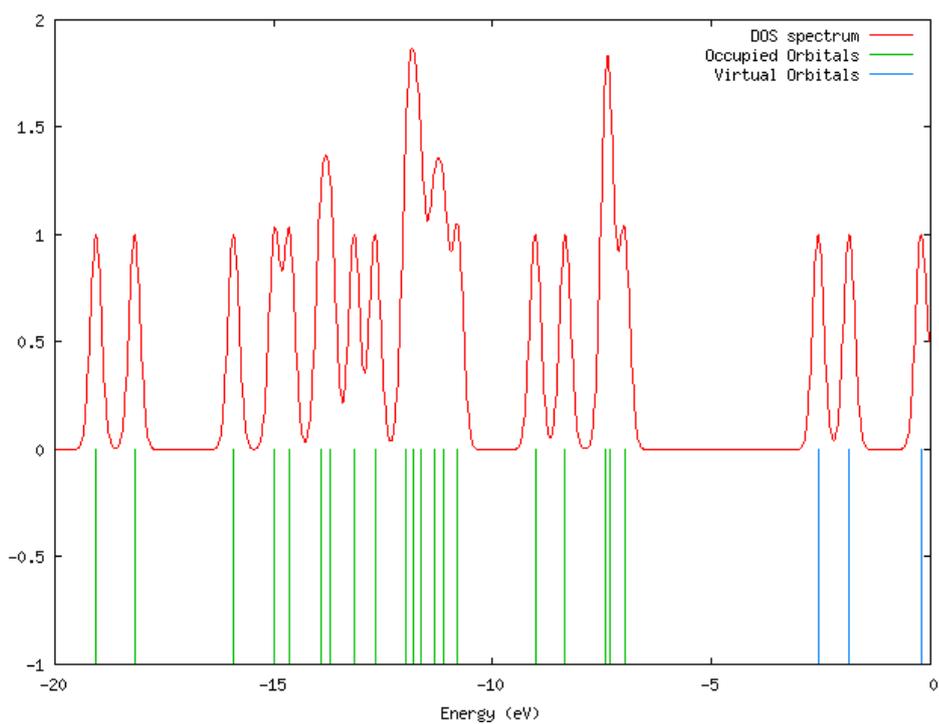
**Figura 7.10.** DOS da Nornicotina no solvente água.



**Figura 7.11.** DOS do Ácido Nicotínico no solvente água.



**Figura 7.12:** DOS da Nicotinamida no solvente água.



**Figura 7.13.** DOS da Trigonelina no solvente água.

## Capítulo 8

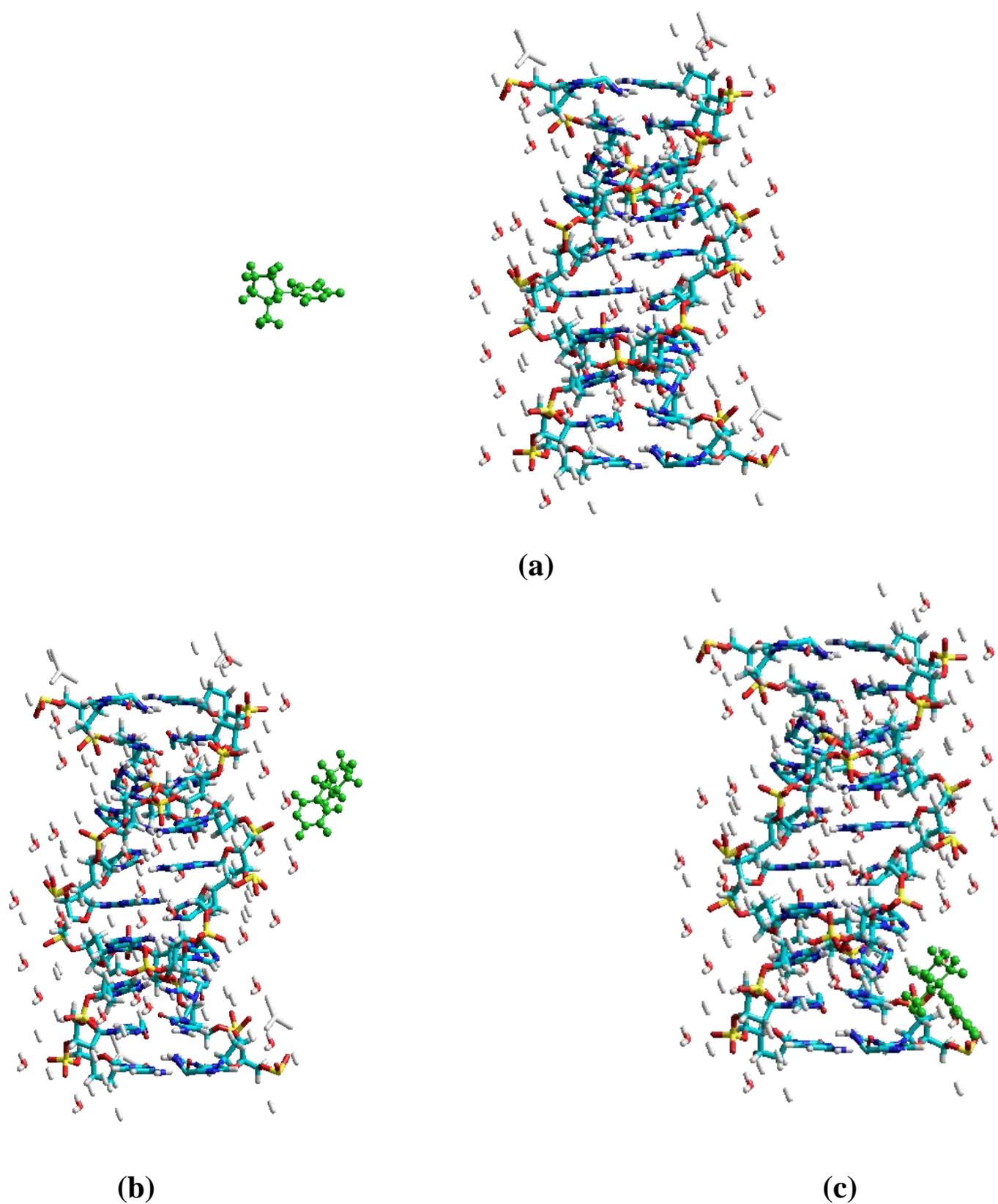
### Simulação da Interação Molecular Entre DNA e os Alcaloides Caracterizados.

Neste capítulo, utilizamos o formalismo da Dinâmica Molecular<sup>26</sup> através do método MM+, para obter resultados sobre o comportamento de sistemas compostos de estruturas moleculares correspondentes ao Ácido Desoxirribonucléico (DNA) ao interagirem com os alcaloides analisados nesta dissertação. Do mesmo modo, trabalhamos com uma molécula de água, com a finalidade de usar seus resultados como referência para a análise dos nossos resultados. A investigação tem por objetivo verificar o possível potencial cancerígeno que cada molécula ao interagir com o DNA pode apresentar, ou não. Foi calculada a energia cinética, potencial e total, em função do tempo de interação.

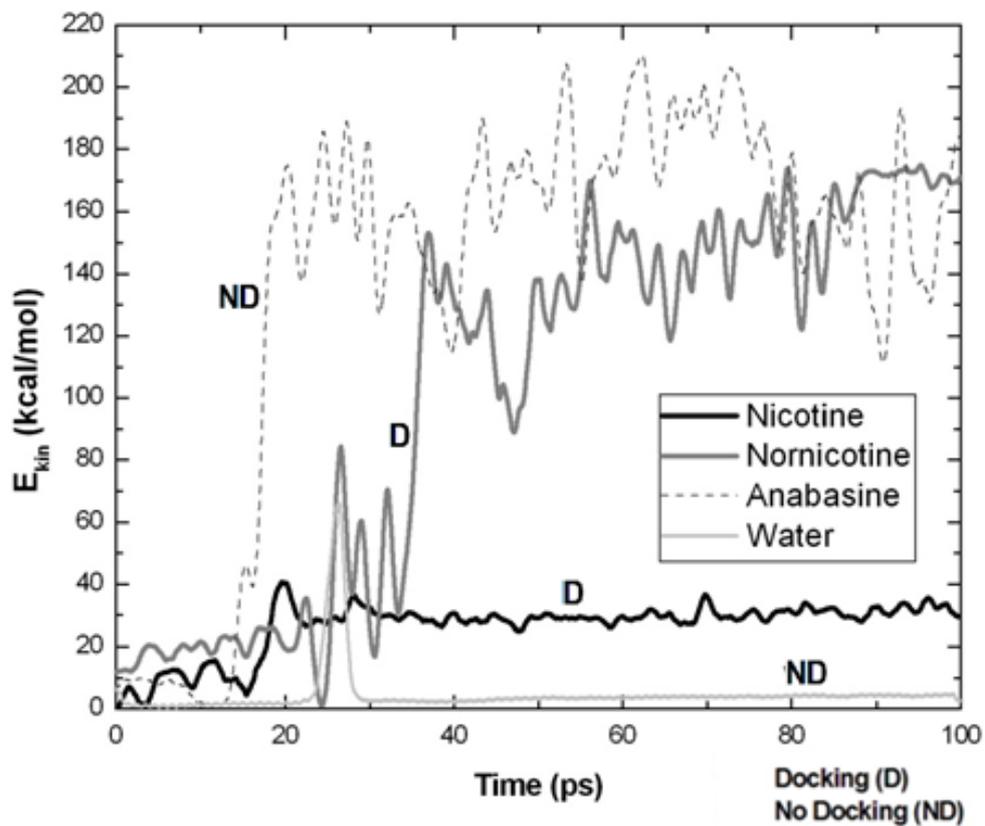
#### 8.1 Resultados.

Utilizamos uma sessão do DNA humano adquirida pelo banco de dados PDB<sup>27</sup>. Essa estrutura é composta por 12 nucleotídeos, os quais se organizam na seguinte seqüência de bases nitrogenadas CGCGAATTCGCG formando uma estrutura com 34, 5621Å de comprimento, mergulhadas em uma mistura residual de 36 moléculas de água (H<sub>2</sub>O), representando um meio aproximado ao do núcleo celular.

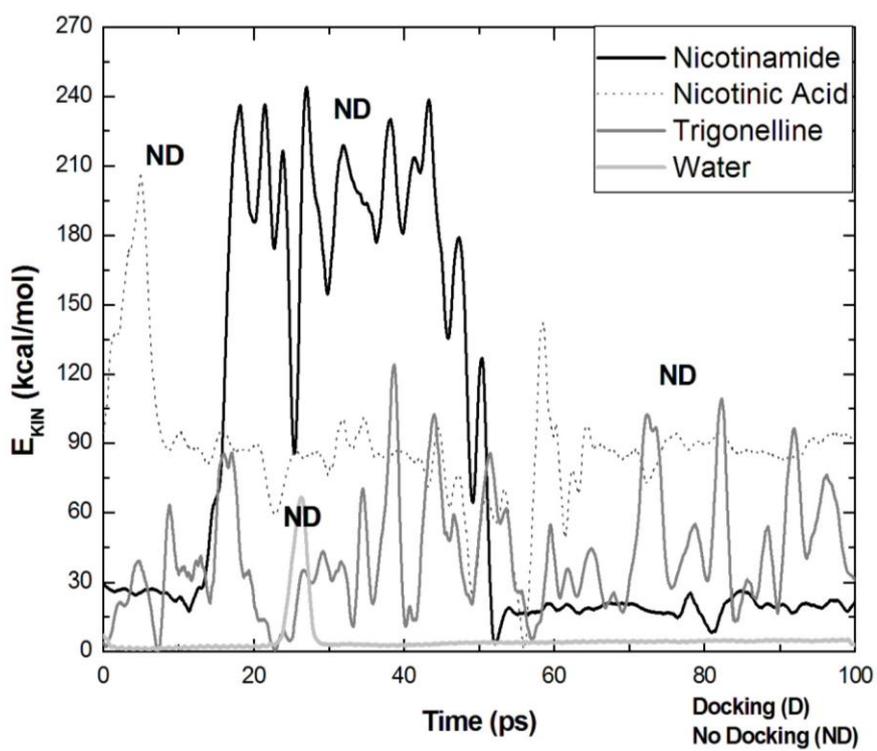
Com o objetivo estudar a interação do DNA com as substâncias estudadas nesta dissertação, decidimos elaborar esta análise usando a otimização MM+ mais estável. A cada uma destas moléculas deste trabalho é permitida relaxar próximo ao DNA (imersos em água) a fim de verificar suas interações, Figura 8.1. Aqui fazemos o estudo de energia cinética, potencial e total em função do tempo de interação a fim de encontrar a possibilidade de estas moléculas apresentarem potencial cancerígeno, no caso de docagem (*docking D*) ou sem docagem (*no docking ND*).



**Figura 8.1:** Snapshots da molécula alvo nicotina ao redor do DNA: (a).  $t = 0$ ps começa a simulação; (b) 50ps de simulação e (c) final da simulação. Neste caso, houve a docagem.

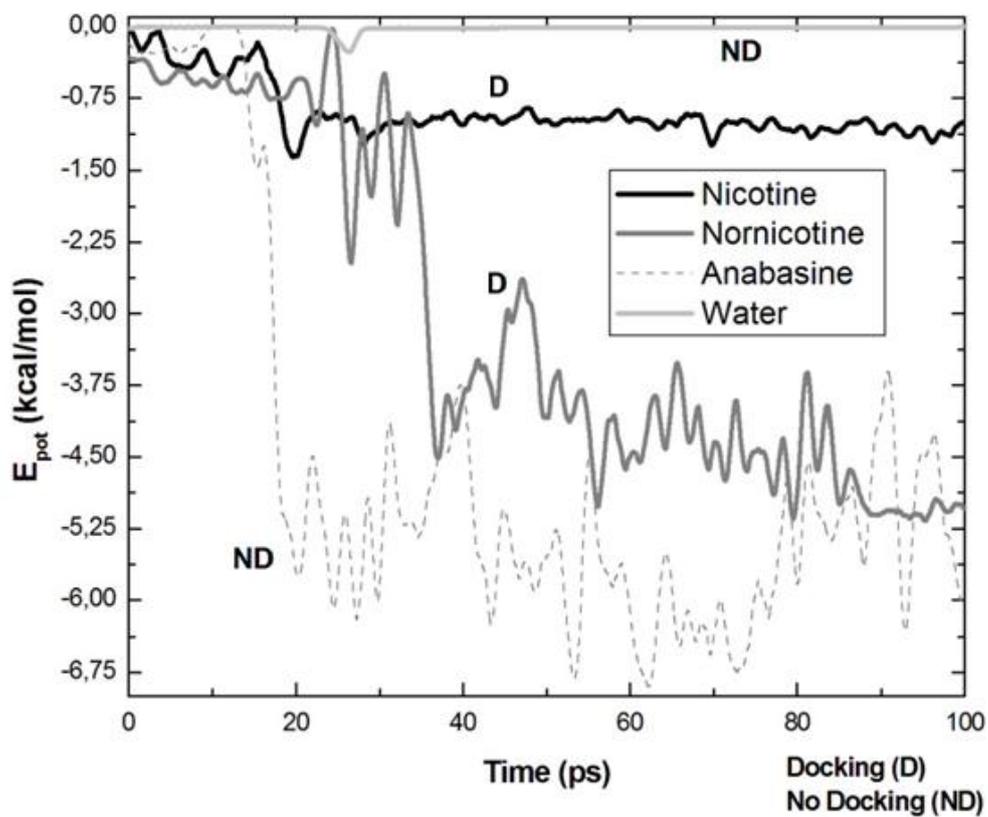


(a)

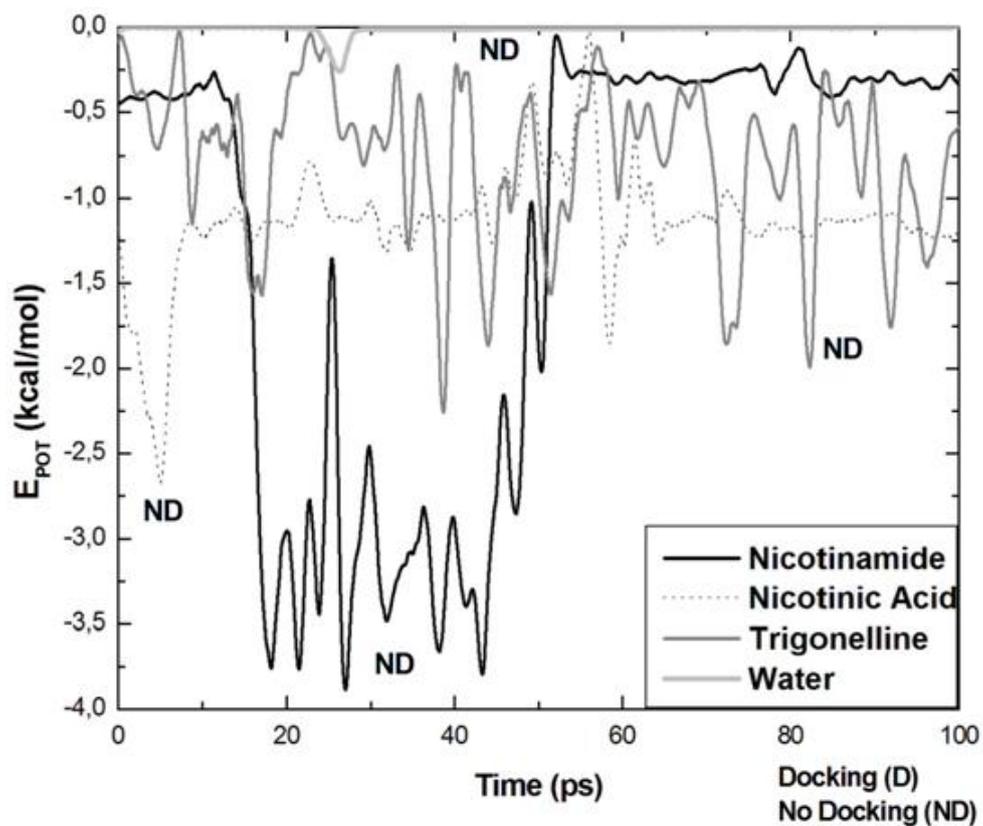


(b)

**Figure 8.2:** Energia cinética *versus* tempo.

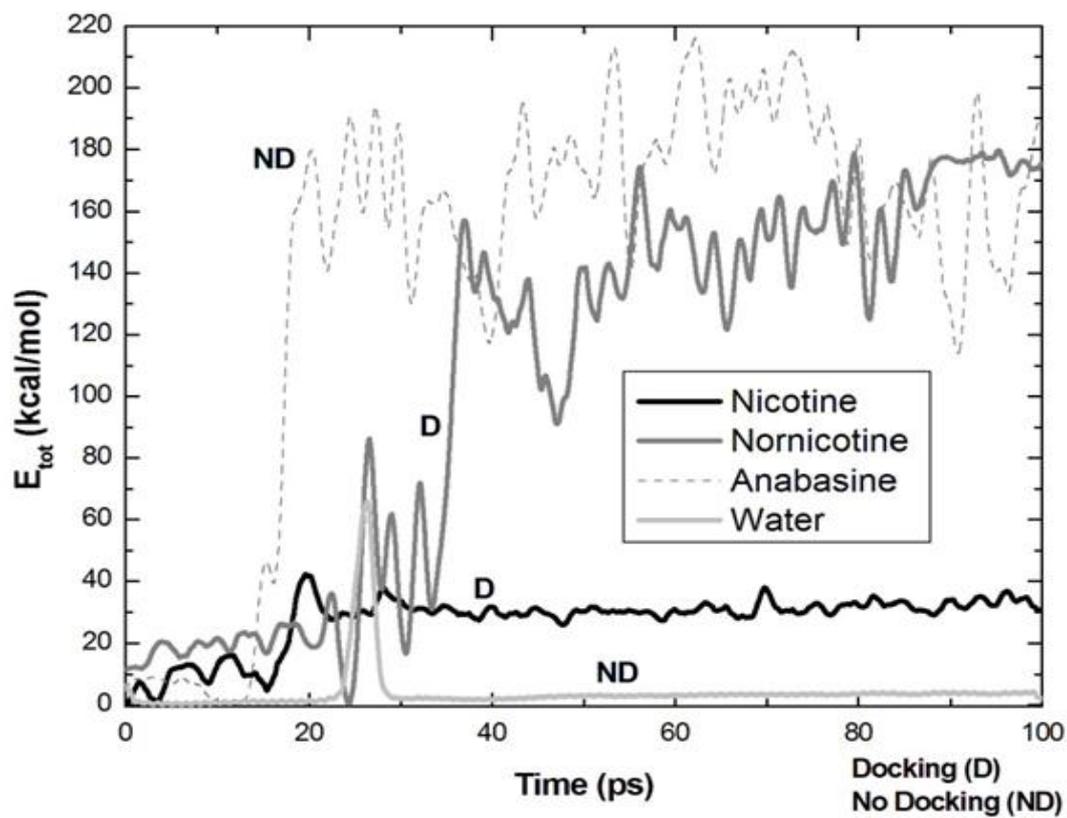


(a)

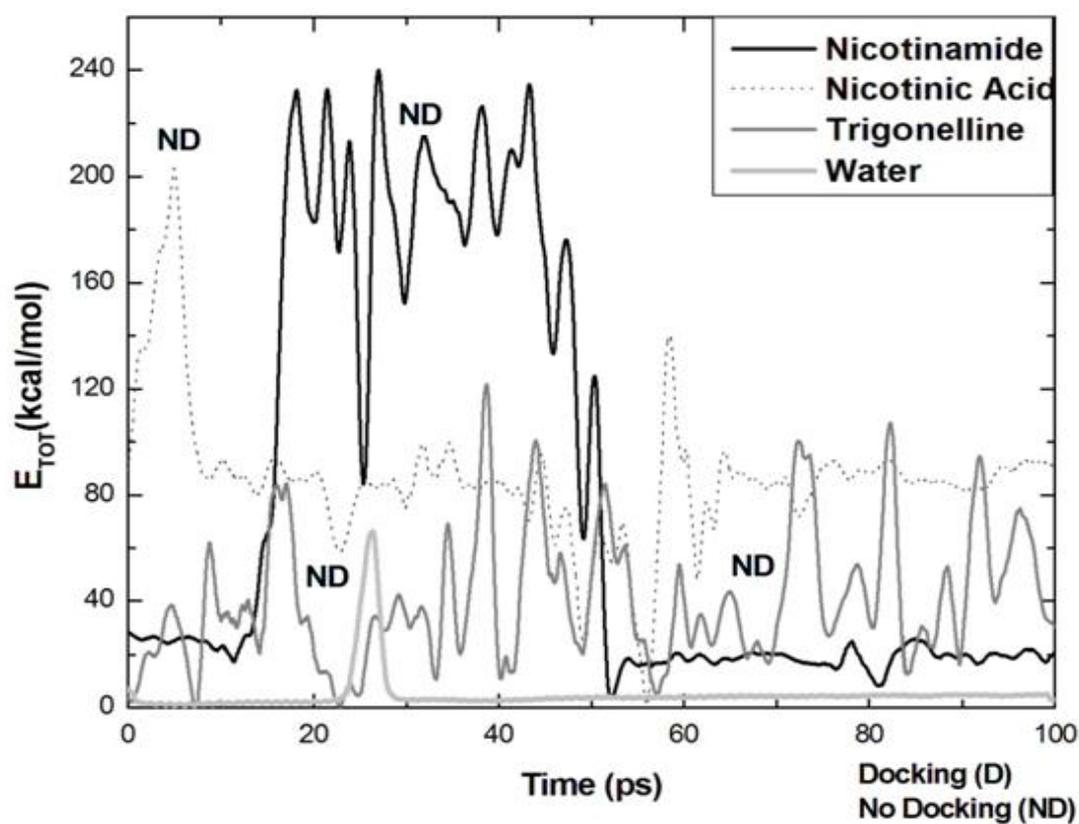


(b)

**Figure 8.3:** Energia potencial *versus* tempo.



(a)



(b)

**Figure 8.4:** Energia total *versus* tempo.

A Figura (8.1) apresenta *snapshots* apresentando a molécula de Nicotina interagindo com um pedaço de DNA humano através da força de van der Waals, ela faz a docagem em 16 ps e depois fica deslizando em torno do DNA.

A Figura (8.2) apresenta a energia cinética ( $E_{KIN}$ ) de cada molécula solta próximo ao DNA. A maior variação de energia cinética significa que a molécula aderiu ao DNA. Na Figura (8.2a), a nicotina aderiu ao DNA em 16 ps e depois continuou fixa, tem apenas energia cinética de vibração dos átomos. A nornicotina aderiu ao DNA em 37 ps. A molécula de água serve apenas como referência de energia.

Apenas as moléculas Nicotina e Nornicotina fizeram a docagem com o DNA, significando que as mesmas possuem potencial cancerígeno. Na Figura (8.2b) mostra que nenhuma destas moléculas de alcaloides, estudados neste trabalho, aderiram ao DNA. Apenas a Nicotinamida aderiu ao DNA entre 18 ps e posteriormente em 53 ps se separou do DNA. Isto era esperado, porque a Anabasina, Nicotinamida, Ácido Nicotínico (vitamina B3) e a Trigonelina não apresentam potencial cancerígeno na literatura.

A Figura 8.3 apresenta o comportamento da energia potencial ( $E_{POT}$ ) é o inverso da energia cinética (similar ao oscilador harmônico, quando um cresce o outro diminui).

A Figura 8.4 apresenta o módulo da energia total ( $E_{TOT}$ ), o qual é muito parecido com da energia cinética. Este fato evidencia o comportamento da docagem da nicotina e nornicotina. Pode-se obter essa conclusão a partir dos maiores saltos nos gráficos.

## Capítulo 9

### Considerações Finais.

Os espectros UV, IR, DC e DOS foram utilizados na caracterização das moléculas apresentadas neste trabalho. Estes fornecem importantes informações com respeito a estrutura molecular, eletrônica e vibracional das moléculas estudadas, sendo de suma importância em procedimentos metodológicos, tal como, em análises de ciências forenses, na identificação de grupos funcionais.

A utilização das ferramentas computacionais empregadas para obtenção dos resultados mostrou que espectros referentes aos compostos de nicotina, anabasina, nornicotina e trigonelina, apresentam a mesma região de absorção do ultravioleta em torno de 180 nm, sendo o pico característico destes compostos. Com exceção a nicotina, temos mais duas bandas de absorção para a anabasina e nornicotina que são característica destes compostos e estão em torno de 205 e 232 nm, no ácido nicotínico há um deslocamento das bandas para um menor comprimento de onda. Cada grupo de resultados de espectros que são semelhantes, em geral, devido ao fato das moléculas apresentarem estruturas moleculares bastante parecidas, mas uma pequena mudança na disposição de átomos pode mudar drasticamente a função da molécula no organismo vivo, podendo ser cancerígena ou não.

A maior diferença no eixo de absorção das curvas de DC ocorrem para as moléculas com mais assimetria geométrica na sua estrutura molecular como, em ordem crescente de maior DC, as moléculas de Nicotina, Anabasina, Nornicotina, Ácido Nicotínico, Nicotinamida, Trigonelina.

Apenas as moléculas Nicotina e Nornicotina fizeram a docagem com o DNA usando modelagem molecular, significando que possuem potencial cancerígeno. A Anabasina, Nicotinamida, Ácido Nicotínico (vitamina B3) e a Trigonelina não apresentam potencial cancerígeno na literatura.

Como sugestões para trabalhos futuros, este estudo de espectroscopia de modelo polarizado contínuo pode ser ampliado para as outras moléculas do cigarro (ou substâncias prejudiciais, em geral). Pode ser feito estudo de solução aquosa de *clusters* para a verificação de resultados melhores de espectrometria. Esta metodologia também pode ser aplicada a outras moléculas para se verificar novas possibilidades de gerar câncer.

## Referências Bibliográficas

- [1] Metzger W, Oberringer M, Hu J, Li MQ, Hartmann U.. Nanoscale analysis of biofunctional molecules and components. *J Nanosci Nanotechnol*, 4, 489 - 495 (2004).
- [2] Alexiou, C; Jurgons, R; Seliger, G, Iro, H. Medical Applications of Magnetic Nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol*, 6, 2762 - 2768 (2006).
- [3] Ho, D; Garcia, D; Ho, CM. Nanomanufacturing and characterization modalities for bio-nano-informatics systems. *J Nanosci Nanotechnol*, 6, 875 (2006).
- [4] Singh, S; Nalwa, HS. Nanotechnology and Health Safety - Toxicity and Risk Assessments of Nanostructured Materials on Human Health. *J Nanosci Nanotechnol*, 7, 3048 - 3070 (2007).
- [5] Shiffman S.; Ferguson S. G; Strahs K. R. Quitting by Gradual Smoking Reduction Using Nicotine Gum: A Randomized Controlled Trial *Am J Prev Med*, 3, 96-104, (2009).
- [6] Dickerson, T. J.; Janda, K. D.; A previously undescribed chemical link between smoking and metabolic disease . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 November 12; 99(23): 15084–15088.
- [7] Dewick P.M., *Medicinal Natural Products-A Biosynthetic Approach*, second edition (2002).
- [8] Santos, R. D. Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.85 suppl.5 São Paulo Oct. 2005.
- [9] Milan, A. L. K. Espectroscopia de Infravermelho na Avaliação da Hidratação Cutânea de Idosas pelo Uso Tópico de Nicotinamida. Dissertação de Mestrado. Porto Alegre, 2006.
- [10] Dasgupta, S.; Soudry, E.; Mukhopadhyay, N.; Shao, C.; Yee, J.; Lam, S.; Lam, W.; Zhang, W.; Gazdar, A. F.; Fisher, P.B.; Sidransky, D.; Mitochondrial DNA mutations in respiratory complex-I in never-smoker lung cancer patients contribute to lung cancer progression and associated with EGFR gene mutation. *J Cell Physiol*, (2012); 227(6):2451-60.
- [11] Negm NA, Zaki MF. Synthesis and characterization of some amino acid derived Schiff bases bearing nonionic species as corrosion inhibitors for carbon steel in 2N HCl; *J Disper Sci Technol*, 30,649-655, (2009).

- [12] Toci A.; Farah A.; Trugo L.C. Effect of decaffeination using dichloromethane on the chemical composition of arabica and robusta raw and roasted coffees. *Quím. Nova*, 29, (2006).
- [13] Morgano, M.A.; Camargo, C; Pagel, A.P.; Ferrão, M.F.; Bragagnolo, N.; Ferreira, M.M.C. Determinação simultânea dos Teores de Cafeína, Trigonelina e Ácido Clorogênico em Amostras de Café Cru por Análise Multivariada (PLUS) em dados por Espectrometria por Reflexão Difusa no Infra Vermelho Próximo.
- [14] Leach. A.R., *Molecular Modelling: Principles and Applications* (2nd Edition), (2001).
- [15] Hyperchem. *Computational Chemistry*, Hypercube, (1996).
- [16] Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects *Phys. Rev.* 140, 1133, (1965).
- [17] Gaussian 03, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (2003).
- [18] Runge, E.; Gross, E. K. U. Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems *Phys. Rev. Lett.* 52, 997–1000 (1984).
- [19] Becke, A.D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories *J. Chem. Phys.* 98, 1372–1377 (1993).
- [20] S. H. Vosko, L. Wilk and M. Nusair. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.* 58, 1200, (1980).

- [21] Walrafen G. E. Low-Frequency Raman Spectra from Nicotine. *J. Chem. Phys*, 4677, (1971).
- [22] Koczon, P.; Dobrowolski, J.Cz.; Lewandowski, W.; Mazurek, A.P. Experimental and theoretical IR and Raman spectra of picolinic, nicotinic and isonicotinic acids. *J. Mol. Struct.* 655, 89–95, (2003)
- [23] <http://www.mscwu.wur.nl/UK/Equipment/Circular+dichroism//>, acessado em 20 de fevereiro de 2011.
- [24] Atkinson, W. M.; Han S. M.; Purdie N. Determination of nicotine in tobacco by circular dichroism spectropolarimetry. *Anal. Chem.* 1084, 56, 1947-1950, (1984).
- [25] Neto, A. M. J. C. ; Oliveira, C. X. Nanoscillator and Gun Under Temperature Effect. *J. Nanosci. Nanotech*, 10, 5755-5758, (2010).
- [26] <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
- [27] <http://joinqui.qui.ufmg.br/download/MC11.pdf>