



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

JOSE GREGORIO SEVERICHE CASTRO

**ESTUDO DE ANESTÉSICOS LOCAIS VIA MÉTODOS *Ab*
*initio***

Londrina
2016

JOSE GREGORIO SEVERICHE CASTRO

**ESTUDO DE ANESTÉSICOS LOCAIS VIA MÉTODOS *Ab*
*initio***

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Física da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Física.

Orientador: Prof. Dr. Marcello Ferreira da Costa.

Londrina
2016

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

Castro, José Gregorio.

Estudo de anestésicos locais via métodos *Ab initio* / José Gregorio Castro. - Londrina, 2016.
125 f. : il.

Orientador: Marcello Da Costa.

Dissertação (Mestrado Profissional em Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Física, 2016.

Inclui bibliografia.

1. Modelagem molecular - Tese. 2. Ab Initio - Tese. 3. Polarizabilidade - Tese. 4. HOMO-LUMO - Tese. I. Da Costa, Marcello . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Física. III. Título.

JOSE GREGORIO SEVERICHE CASTRO

ESTUDO DE ANESTÉSICOS LOCAIS VIA MÉTODOS *Ab initio*

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Física da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Física.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Marcello Ferreira da Costa
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr Bruno Luiz Santana Vicentin
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr Thiago dos Santos Pereira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 12 de outubro de 2016.

Dedico esta dissertação às pessoas mais importantes para mim, minha querida mãe Marta Cecília Castro Enciso principal responsável pela minha vida e a quem devo meu caráter e coragem por alcançar as metas e à adorada namorada Yaremis Beatriz Meriño Cabrera, sempre paciente e generosa em meus momentos de desânimo e falta de estímulo. Ao mesmo tempo, estendo esta dedicatória a minha irmã Socorro Severiche Castro, meu irmão Roger Severiche Castro, meu irmão de criação José Castro Caballero, meu tio Francisco Castro Enciso e meu cunhado Ciro Arrieta Turizo. Aos sobrinhos Ariela Severiche Pabuena, Ciro Arrieta Severiche, Hilda Arrieta Severiche, Emanuel Severiche Algarin, Gisela Severiche Algarin, Liceth Severiche Algarin por ser motores que me levam a lutar.

Agradecimentos

O principal agradecimento é para Deus, pela ajuda em todos os momentos da minha vida. Aos primos José Aguilera, Francisco Castro, Julio Castro, Fernando Castro, demais familiares e amigos que sempre me incentivaram e torceram pela minha vitória. Ao meu amigo, professor e orientador Dr. Marcello Ferreira da Costa. A este devo a confiança em minha capacidade como pesquisador além da paciência e tranquilidade para me transmitir os ensinamentos da Física Atômica e Molecular. Ao meu sogro Ricardo Meriño, à minha sogra Nubia Cabrera e ao meu cunhado Arnold Meriño Cabrera pelo apoio sincero. Aos amigos Samir Vides, Jorge Gamarra, Eliecer Quesada, Jorge Acosta, Luis Mejía, Robert Caez, Enso Jimenez, Eneida Mangones, Gonzalo Jimenéz, Leonazir Jimenéz, Delmis Florez, Mawin Martinez, Alfredo Ghisays, Davincy Tovar, Victor Coronell, Renan Alves, Felipe Oliveira, Ladislau Tavares, John Wilder e aos demais colegas do Programa de Pós-graduação em Física da UEL que me ajudaram no desenvolvimento desta tese. À Universidade Estadual de Londrina, ao departamento de Física e ao Programa de pós-graduação em Física, pela oportunidade de engrandecer meus estudos. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos de mestrado.

SEVERICHE CASTRO, José Gregorio. **Estudo de anestésicos locais via métodos *Ab initio***. 2016. 125 f. Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2016.

Resumo

Para anestésicos locais (ALs) tipo amino-amidas (Bupivacaína (Bu), Etidocaína (Eti), Lidocaína (Li), Mepivacaína (Me)) e amino-ésteres (Benzocaína (Be), Procaína (Pro), Tetracaína (Te)), foram estudadas as propriedades elétricas lineares e não lineares e seus espectros Raman e Infravermelho (IV) usando métodos teóricos mecânico quânticos. Os cálculos das propriedades óticas lineares e não lineares (momento de dipolo μ , primeira polarizabilidade α , e a hiperpolarizabilidades β) destes anestésicos, assim como as propriedades eletrônicas HOMO, LUMO e gap de energia HOMO-LUMO, foram realizados usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o funcional Becke3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) combinado com os conjuntos bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**. No caso do momento de dipolo os valores obtidos usando o método B3LYP são semelhantes (94%) aos do HF e não apresentam uma variação significativa (12%) entre as funções base com funções difusas (+) e polarizadas (*, **). Para a polarizabilidade média os valores aumentam quando é acrescentada uma função difusa (6-31+G* e 6-311+G*) tanto no método HF (9%) e B3LYP (11%). Para β_{vec} os valores obtidos usando as funções base 6-31G e 6-311G nos anestésicos amino-ésteres foram similares entre si, mas diferem do resto das funções base (33%). No caso dos amino-amidas, β_{vec} apresenta variações entre cada base empregada em HF e B3LYP. No cálculo das energias de HOMO, estas foram negativas usando os dois métodos, encontrando os menores valores para todas as moléculas a partir do método HF. Usando o método HF o orbital HOMO dos amino-amidas esteve localizado no anel de benzeno e nos grupos metilo, já com B3LYP localizou-se no grupo amino ou sobre a maior parte da conformação destas moléculas. Para as energias LUMO, estas foram positivas usando o método de HF e negativas para B3LYP, consequentemente encontrando os menores valores em todas as moléculas com este último método. No cálculo dos espectros IV e Raman foi observado que o acréscimo de uma função polarizada (*) ao conjunto de funções base (6-31G) e (6-311G) apresenta bandas nos espectros IV e Raman na faixa entre 1400 e 1800 cm^{-1} nos anestésicos amino-ésteres, o qual faz que tenham mais semelhança aos espectros experimentais; para os anestésicos amino-amidas causa o deslocamento a frequências maiores da última banda entre 1600 e 1700 cm^{-1} no espectro IV. O método de B3LYP gerou os espectros IV e Raman com maior similaridade aos experimentais encontrados na literatura, revelando a importância da inclusão do efeito da correlação eletrônica neste método.

Palavras-chave: B3LYP. Hartree-Fock. gap de energia HOMO-LUMO. momento de dipolo. polarizabilidade.

SEVERICHE CASTRO, José Gregorio. **Study of local anesthetic by *Ab initio* methods**. 2016. 125 f. Senior Thesis (Master in Physics) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2016.

Abstract

Local anesthetics (ALs) like amino-amides (Bupivacaine (Bu), Etidocaine (Eti), Lidocaine (Li), Mepivacaine (Me)) and amino esters (Benzocaine (Be), Procaine (Pro), Tetracaine (Te)) were characterized through linear and nonlinear electrical properties and their Raman and infrared spectra using quantum-mechanic theoretical methods. The calculations of the linear and nonlinear optical properties (moment dipole μ , first-polarizability α , and hyperpolarizability β) of these anesthetics, as well as electronic properties HOMO, LUMO and gap energy HOMO-LUMO were performed using HF methods and DFT, with the functional Becke3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) combined with the basis sets 6-31G 6-31G * 6-31 + G * 6-31 + G **, 6-311G, 6-311G *, 6-311 + G *, 6-311 + G **. The dipole moment values using B3LYP method are similar to those of HF (94%) and not present significant variation (12%) between the smaller and large basis with diffuse (+) and polarized (*, **) features. While the average polarizability values, increase when it is added a diffuse function (6-31 + G * and 6-311 + G *) in both the HF (9%) and B3LYP (11%) method. On the property β_{vec} , the values in the 6-31G and 6-311G basis-set amino-esters anesthetics were similar between each other, but differ from the rest basis (33%). While the amino amides anesthetic, present variations between each base used in HF and B3LYP method. The HOMO energies were negative using both methods, finding the lowest values of all the molecules, from the HF method. In the HF method, all the orbital HOMO amino-amide was located on the benzene ring and methyls groups while with the B3LYP method, was located at the amino group or the majority of the molecules conformation. For LUMO energies, these were positive using HF and negative for B3LYP method, thereby finding the lowest values of all molecules with this latter method. The polarization function addition (*) to a lower base (6-31G) and higher (6-311G) increases the concentration peaks in infrared and Raman spectra in the range between 1400 and 1800 cm^{-1} in the amino- ester anesthetic, which makes it have more resemblance to the experimental spectra; while for the amino-amide anesthetics cause the displacement of the last peak located between 1600 and 1700 cm^{-1} to higher frequencies in the infrared spectrum. The B3LYP method generated the infrared and Raman spectra with greater similarity to the experimental in the literature, revealing the importance of including the electron correlation effect in this method.

Keywords: B3LYP. Hartree-Fock. gap energy HOMO-LUMO. dipole moment. polarizability.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Representação da molécula de H_2	33
Figura 2 – Estrutura otimizada de anestésicos locais amino-ésteres. A. procaína B. tetracaína C. benzocaína	47
Figura 3 – Estrutura otimizada de anestésicos locais amino-amidas. A. bupivacaína B. etidocaína C. lidocaína D. mepivacaína	48
Figura 4 – Fluxograma do ciclo autoconsistente para a determinação da energia e das propriedades do sistema usando os métodos HF(A) e DFT (B).	50
Figura 5 – Momento de dipolo $\ \mu\ $ (Debye) em função das bases, obtido usando o método de HF para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).	55
Figura 6 – Momento de dipolo $\ \mu\ $ (Debye) em função das bases, usando o método de B3LYP para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).	56
Figura 7 – Polarizabilidade média $\langle\alpha\rangle$ (a.u) em função das bases, obtida usando o método de HF para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).	58
Figura 8 – Polarizabilidade média $\langle\alpha\rangle$ (a.u) em função das bases, usando o método de B3LYP para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).	59
Figura 9 – $\ \beta_{vec}\ $ (a.u) em função das bases, obtido usando o método de HF para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).	61
Figura 10 – $\ \beta_{vec}\ $ (a.u) em função das bases, obtido usando o método de B3LYP para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).	62
Figura 11 – Primeira hiperpolarizabilidade β_{total} (a.u) em função das bases, obtida usando o método de HF para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).	64
Figura 12 – Primeira hiperpolarizabilidade β_{total} (a.u) em função das bases, usando o método de B3LYP para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).	65
Figura 13 – Orbitais HOMO (A.1; B.1; C.1) usando todas as bases, e orbitais LUMO usando as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (A.2; B.2; C.2) e LUMO usando as bases 6-31+ G*, 6-31+ G**, 6-311+ G* e 6-311+ G** (A.3; B.3; C.3) usando o método de HF para anestésicos amino-ésteres Be, Pro e Te.	70
Figura 14 – Orbitais HOMO (A.1; B.1; C.1; D.1) usando todas as bases, e orbitais LUMO usando as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (A.2; B.2; C.2; D.2) e LUMO usando as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G** (A.3; B.3; C.3; D.3) usando o método de HF para anestésicos amino-amidas Bu, Eti, Li e Me.	72
Figura 15 – Orbitais HOMO (A.1; B.1; C.1) e orbitais LUMO (A.2; B.2; C.2) a partir das bases empregadas, usando o método B3LYP para Be, Pro, Te.	73

Figura 16 – Orbitais HOMO (A.1; B.1; C.1; D.1) e orbitais LUMO (A.2; B.2; C.2; D.2) a partir das bases empregadas, usando o método B3LYP para Bu, Eti, Li e Me.	75
Figura 17 – Espectro infravermelho teórico da benzocaína (Be) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G* e 6-31+G**.	81
Figura 18 – Espectro infravermelho teórico da benzocaína (Be) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.	82
Figura 19 – Espectro Raman teórico da benzocaína (Be) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	83
Figura 20 – Espectro Raman teórico da benzocaína (Be) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.	84
Figura 21 – Espectro infravermelho teórico da procaína (Pro) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G* e 6-31+G**.	86
Figura 22 – Espectro infravermelho teórico da procaína (Pro) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.	87
Figura 23 – Espectro Raman teórico da procaína (Pro) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	88
Figura 24 – Espectro Raman teórico da procaína (Pro) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.	89
Figura 25 – Espectro infravermelho teórico da tetracaína (Te) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	91
Figura 26 – Espectro infravermelho teórico da tetracaína (Te) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.	92
Figura 27 – Espectro Raman teórico da tetracaína (Te) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	93
Figura 28 – Espectro Raman teórico da tetracaína (Te) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).	94

Figura 29 – Espectro infravermelho teórico da bupivacaína (Bu) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	96
Figura 30 – Espectro infravermelho teórico da bupivacaína (Bu) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).	97
Figura 31 – Espectro Raman teórico da bupivacaína (Bu) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	98
Figura 32 – Espectro Raman teórico da bupivacaína (Bu) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).	99
Figura 33 – Espectro infravermelho teórico da etidocaína (Eti) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	101
Figura 34 – Espectro infravermelho teórico da etidocaína (Eti) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.	102
Figura 35 – Espectro Raman teórico da etidocaína (Eti) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	103
Figura 36 – Espectro Raman teórico da etidocaína (Eti) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).	104
Figura 37 – Espectro infravermelho teórico da Lidocaína (Li) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	106
Figura 38 – Espectro infravermelho teórico da Lidocaína (Li) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.	107
Figura 39 – Espectro Raman teórico da Lidocaína (Li) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	108
Figura 40 – Espectro Raman teórico da Lidocaína (Li) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).	109
Figura 41 – Espectro infravermelho teórico da Mepivacaína (Me) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.	111

Figura 42 – Espectro infravermelho teórico da Mepivacaína (Me) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**	112
Figura 43 – Espectro Raman teórico da Mepivacaína (Me) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**	113
Figura 44 – Espectro Raman teórico da Mepivacaína (Me) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**	114

Lista de tabelas

Tabela 1	– Fatores de escala para cada função base e método empregado HF e B3LYP	52
Tabela 2	– Propriedades elétricas $\ \mu\ $ (Debye), $\langle\alpha\rangle$ (a.u), $\ \beta_{vec}\ $ (a.u), e β_{total} (a.u) em função das bases, obtidas usando o método de HF e B3LYP para Be, Pro, Te.	66
Tabela 3	– Propriedades elétricas $\ \mu\ $ (Debye), $\langle\alpha\rangle$ (a.u), $\ \beta_{vec}\ $ (a.u), e β_{total} (a.u) em função das bases, obtidas usando o método de HF e B3LYP para Bu, Eti, Li, Me.	67
Tabela 4	– Energia HOMO (a.u), LUMO (a.u) e GAP (eV) dos anestésicos amino-ésteres Be, Pro, Te usando os métodos de HF e B3LYP	77
Tabela 5	– Energia HOMO (a.u), LUMO (a.u) e GAP (eV) dos anestésicos amino-ésteres Bu, Eti, Li e Me usando os métodos de HF e B3LYP	78

Lista de abreviaturas e siglas

ALs	Anestésicos locais
B3LYP	Becke-3-Lee-Yang-Parr
Be	Benzocaína
Bu	Bupivacaína
Eti	Etidocaína
HF	Hartree-Fock
HOMO	Orbital Molecular Ocupado Mais Alto
IV	Infravermelho
CI	Interação de Configuração
Li	Lidocaína
LUMO	Orbital Molecular Não Ocupado Mais Baixo
Me	Mepivacaína
ONL	Ótica Não Linear
Pro	Procaína
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
Te	Tetracaína
MBPT	Teoria de Perturbação de Muitos Corpos

Sumário

1	INTRODUÇÃO	25
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	27
2.1	Aproximação de Born-Oppenheimer	28
2.2	Método de Hartree-Fock	31
2.3	Teoria do funcional da densidade	36
2.4	Funções de base	38
2.4.1	Funções tipo Gaussianas	39
2.5	Momento de dipolo, polarizabilidade e hiperpolarizabilidade	40
2.6	Espectroscopia	43
2.6.1	Espectro infravermelho	44
2.6.2	Espectro Raman	44
2.7	Anestésicos locais	45
3	MATERIAIS E MÉTODOS	47
3.1	Materiais estudados	47
3.2	Estratégias de cálculo	49
3.2.1	Propriedades elétricas	51
3.2.2	Energias HOMO e LUMO	51
3.2.3	Espectroscopia Infravermelho e Raman	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1	Propriedades elétricas	53
4.1.1	Momento de dipolo, polarizabilidade e hiperpolarizabilidade usando o método HF e B3LYP	53
4.1.2	Energias HOMO-LUMO usando o método HF e B3LYP	69
4.2	Espectroscopia Infravermelho e Raman	80
5	CONCLUSÕES	115
	REFERÊNCIAS	117

1 Introdução

Os métodos de simulação computacional tem sido utilizados no auxílio da interpretação dos resultados experimentais, estudos de propriedades elétricas e espectroscopia do infravermelho e Raman [2, 3]. Como exemplo desses métodos de simulação, estão os métodos mecânico quânticos como os de *ab initio* (do latim, primeiros princípios), que foram desenvolvidos com o intuito de obter uma solução aproximada para a equação de Schrödinger aplicada a sistemas atômicos e moleculares. Como a solução exata para o problema de muitos corpos não é factível, torna-se necessária a utilização de métodos aproximados. Estes métodos aproximados devem satisfazer uma exigência de que eles possam ser sistematicamente melhorados de tal maneira que cada passo aprimore a solução na direção da solução numericamente exata [4].

Métodos *ab initio* como Hartree-Fock (HF) e teoria do funcional da densidade (DFT), são empregadas nos cálculos de propriedades óticas não lineares (ONL)[5]. O DFT é um método extensivamente empregado para calcular propriedades moleculares, determinação da espectroscopia vibracional no infravermelho e Raman, proporcionando resultados fiáveis e em conformidade com dados experimentais [6]. Uma das características mais interessantes da DFT deve-se ao fato de que tem como variável básica a densidade eletrônica do sistema, a qual é uma propriedade observável. Além disso, possui um menor custo computacional, em comparação com métodos tais como Interação de Configuração (CI) e Teoria de Perturbação de Muitos Corpos (MBPT), que variam desde N^5 ou superior, em que N é o tamanho do conjunto base [7]. Em DFT, o parâmetro três de Becke de troca-funcional exato (B3 do inglês Becke's three parameter exact exchange-funtional) [8], combinado com o funcional de correlação gradiente-corrigido do Lee-Yang-Parr (LYP do inglês gradient-corrected correlational functional of Lee-Yang-Parr) [9], resulta em uma das melhores ferramentas por cálculos de geometria molecular, frequências vibracionais e propriedades elétricas de diversas moléculas [10].

O método HF surge das correções feitas por Fock (1930) ao método do Douglas Rayner Hartree (1928) [11, 12]. Este método é referência na teoria de estrutura eletrônica molecular e não requer uso de parâmetros semi-empíricos e pode ser empregado em qualquer sistema molecular. A utilização de funções base completas (incluindo funções de polarização e com características difusas) melhora os resultados destes métodos teóricos, sendo bem sucedidos na pesquisa das estruturas e propriedades de sistemas moleculares.

Estes métodos (HF e DFT), geram estruturas moleculares, espectros vibracionais e permitem realizar cálculos das propriedades elétricas como momento de dipolo, polarizabilidade e hiperpolarizabilidade, com moderados esforços computacionais. Essas propriedades elétricas podem ser relacionadas a características moleculares, por exemplo, o momento de

dipolo está relacionado à polaridade e pH de uma molécula. A polarizabilidade determina a resposta dinâmica de um sistema a um campo elétrico externo e proporciona informação sobre a estrutura interna e massa molecular, devido a que quanto maior é o número de elétrons, menos controle tem o núcleo sobre a distribuição das cargas, o que aumenta os valores da polarizabilidade [13].

A dureza de uma molécula está relacionada a uma elevada polarizabilidade e baixa eletronegatividade e podem ser facilmente oxidadas, ou seja, está associada com orbitais ocupados (HOMO) de alta energia, o que torna mais efetiva a interação com o LUMO (Gap de energia reduzido)[14]. Além disso, os orbitais HOMO e LUMO são relevantes na previsão de sítios de maior reatividade sobre um sistema em estudo [15].

A determinação das propriedades elétricas e espectroscopia infravermelha e Raman, foi realizada em anestésicos locais ALs, cuja ação principal é modificar a permeabilidade das membranas das células nervosas aos íons de sódio Na^+ e potássio K^+ , inibindo a condução nervosa, ou seja, causando o efeito anestésico. Os ALs são um grupo de compostos estruturalmente relacionados, devido à presença de um grupo amino, anel de benzeno e uma ligação éster (amino-ésteres) (benzocaína, tetracaína, procaína) ou uma ligação amida (amino-amidas) (bupivacaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína) em todos eles. Os ALs apresentam a capacidade de bloquear reversivelmente os canais de Sódio (Na^+) presente nas membranas dos neurônios, inibindo a geração de um potencial de ação. causando o efeito anestésico [16].

Estudos sobre as propriedades elétricas desses compostos são reduzidos, só encontra-se alguns trabalhos das suas características vibracionais [17, 18, 19], e na maioria dos encontrados, utilizam o método DFT/B3LYP. Em lidocaína por exemplo, foi determinada a estabilidade conformacional usando o método B3LYP e experimentalmente foi obtido os espectros infravermelho e Raman [17]. Em procaína, estudou-se as frequências vibracionais, conformação e geometria desta molécula usando o método semi-empírico AM1 [18]. E benzocaína, foi estudado a espectroscopia vibracional usando o método B3LYP com funções base 6-31G(d), 6-31++G(d,p) e aug-cc-puTZ [19]. Nos outros ALs como mepivacaína, bupivacaína, tetracaína, foram realizados estudos dessas moléculas associadas a Cloridrato (bupivacaine hydrochloride ou mepivacaine hydrochloride), que são as formas como são comercializadas, o que limita as comparações com estudos teóricos destas mesma moléculas em forma isolada [20, 21].

Sob as considerações anteriores, o objetivo deste estudo foi caracterizar anestésicos locais tipo amino-amidas e amino-ésteres em função das suas propriedades elétricas lineares e não lineares e seus espectros Raman e Infravermelho usando métodos teóricos mecânico quânticos.

2 Fundamentação Teórica

A equação de Schrödinger, proposta pelo físico austríaco Erwin Schrödinger em 1925, descreve a evolução temporal de um estado quântico de um sistema físico. Essa equação têm uma importância na teoria da mecânica quântica como a segunda lei de Newton na mecânica clássica. A solução desta equação fornece um conjunto de funções chamado de função de onda. Esta função de onda fornece uma descrição do sistema físico pela expansão em termos de outros estados do mesmo sistema. Este capítulo em diante, fica implícito que a equação de Schrödinger usada é a independente do tempo e não relativística. Neste caso, as funções de onda serão sempre funções apenas das posições espaciais.

Foi Born [22] quem deu à função de onda $\psi(\mathbf{r})$ a interpretação de que ela está associada com a probabilidade $P(\mathbf{r})d\mathbf{r} = |\psi(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r}$ de encontrar uma partícula no elemento de volume $d\mathbf{r}$ localizado entre \mathbf{r} e $\mathbf{r} + d\mathbf{r}$.

Se ψ_1 e ψ_2 são dois estados possíveis e distintos de um determinado sistema, então sua combinação linear também é um estado do mesmo sistema. Este é o chamado princípio de superposição. Este princípio pode ser estendido a todos os estados possíveis do sistema. Portanto, a função de onda pode ser desenvolvida em termos dos elementos de uma base ortonormal de autofunções de algum operador,

$$\Phi(\mathbf{r}) = \sum_n C_n \psi_n(\mathbf{r}), \quad (2.1)$$

onde $|C_n|^2$ é a probabilidade de encontrar o sistema no autoestado ψ_n .

Que a densidade de probabilidade de cada estado e suas amplitudes estejam normalizadas é necessário para garantir a condição de normalidade da função de onda escrita como a expansão (2.1)

$$\int_{-\infty}^{\infty} |\psi_n(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r} = 1, \quad (2.2)$$

$$\sum_{n=1}^{\infty} |C_n|^2 = 1. \quad (2.3)$$

Usando a notação de Dirac, as autofunções ou autoestados, são representados pelo ket $|\psi(\mathbf{r})\rangle$. Os autoestados complexo-conjugados $\psi^*(\mathbf{r})$ são representados pelo bra $\langle\psi(\mathbf{r})|$. O produto escalar destes estados é representado pelo bracket,

$$\langle\psi(\mathbf{r})|\psi(\mathbf{r})\rangle = \int_{-\infty}^{\infty} \psi^*(\mathbf{r})\psi(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (2.4)$$

Os operadores hermitianos que atuam nestas funções são chamados de observáveis e representam quantidades físicas que podem ser medidas. Para cada operador linear existe um conjunto de autofunções $|\Phi_n(\mathbf{r})\rangle$ que permanece inalterado pela atuação do operador,

$$\hat{A}|\Phi_n(\mathbf{r})\rangle = a_n|\Phi_n(\mathbf{r})\rangle, \quad (2.5)$$

onde \hat{A} é o operador e a_n seu respectivo autovalor referente ao autoestado n .

O valor esperado (quântico) de um observável \hat{A} é dado por,

$$\langle \Phi(\mathbf{r}) | \hat{A} | \Phi(\mathbf{r}) \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} \Phi(\mathbf{r})^* \hat{A} \Phi(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \sum_{n,m} a_{nm} C_n C_m^*, \quad (2.6)$$

onde $a_{nm} = \langle \psi_m(\mathbf{r}) | \hat{A} | \psi_n(\mathbf{r}) \rangle$ são os elementos de matriz do operador \hat{A} na base considerada.

Deve-se tomar cuidado para não confundir valor esperado com autovalor de um operador. O valor esperado é uma quantidade que depende da combinação dos estados possíveis e suas probabilidades, enquanto o autovalor depende apenas do autoestado medido.

2.1 Aproximação de Born-Oppenheimer

A aproximação de Born-Oppenheimer, ou aproximação adiabática, [23] é formulada a partir da seguinte afirmação:

A razão entre as massas do elétron e do núcleo é suficientemente pequena de forma que os núcleos não acompanham as rápidas mudanças na trajetória dos elétrons e podem ser considerados fixos.

Se os núcleos estão se movendo, assim o fazem a uma velocidade muito menor que a dos elétrons, de tal forma que se pode considerar que os elétrons em uma molécula movem-se em um campo onde os núcleos estão fixos. Desse modo, ao invés de resolver a equação de Schrödinger para todas as partículas simultaneamente, resolve-se primeiramente a parte eletrônica para cada posição fixa dos núcleos e depois a parte do movimento nuclear.

A equação de Schrödinger para um sistema molecular é dada pela expressão,

$$\hat{H}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) |\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})\rangle = \varepsilon |\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})\rangle, \quad (2.7)$$

onde $\mathbf{R} = \vec{R} = (\vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots)$ refere-se às coordenadas nucleares e $\mathbf{r} = \vec{r} = (\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots)$ às coordenadas eletrônicas.

Por conveniência de notação, considere-se $\hat{H}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \hat{H}$ onde o hamiltoniano \hat{H} contém termos de energia cinética dos núcleos e elétrons e termos de interação eletrostática entre eles:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee}, \quad (2.8)$$

em que neste caso os índices N e e dizem respeito a núcleos e elétrons, respectivamente.

Cada termo de (2.8) representa uma parcela das interações existentes no sistema. A expressão para cada um desses termos em unidades atômicas, pode ser vista como:

- Energia cinética nuclear,

$$\hat{T}_N = - \sum_i \frac{1}{2M_i} \nabla_i^2; \quad (2.9)$$

- Energia potencial entre os núcleos,

$$\hat{V}_{NN} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{Z_i Z_j}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_j|}; \quad (2.10)$$

- Energia cinética eletrônica,

$$\hat{T}_e = - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2; \quad (2.11)$$

- Energia potencial entre os elétrons,

$$\hat{V}_{ee} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}; \quad (2.12)$$

- Energia potencial elétron-núcleo,

$$\hat{V}_{Ne} = - \sum_i \sum_j \frac{Z_j}{|\mathbf{R}_j - \mathbf{r}_i|}. \quad (2.13)$$

Baseado na aproximação de Born-Oppenheimer, a função de onda $|\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})\rangle$ pode ser escrita como um produto da função de onda da parte eletrônica com a função de onda da parte nuclear:

$$|\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})\rangle = |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle |\psi_N(\mathbf{R})\rangle, \quad (2.14)$$

em que $|\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle$ é a função de quadrado integrável que descreve o movimento dos elétrons (dependendo parametricamente das coordenadas nucleares) e $|\psi_N(\mathbf{R})\rangle$ é a função que descreve o movimento dos núcleos. Esta dependência paramétrica significa que para cada arranjo do núcleo, $|\psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})\rangle$ é uma função diferente das coordenadas eletrônicas.

Substituindo a expressão (2.14) na equação (2.7) e escrevendo o operador como em (2.8), tem-se:

$$(\hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee}) |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle |\psi_N(\mathbf{R})\rangle = E |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle |\psi_N(\mathbf{R})\rangle. \quad (2.15)$$

A aproximação conhecida como adiabática, descrita anteriormente, estabelece a relação:

$$\hat{T}_N |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle |\psi_N(\mathbf{R})\rangle \doteq |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle \hat{T}_N |\psi_N(\mathbf{R})\rangle \quad (2.16)$$

ou seja, o operador de energia cinética dos núcleos não atua sobre a função de onda eletrônica. Então, rescrevendo os termos de (2.15):

$$|\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle \hat{T}_N |\psi_N(\mathbf{R})\rangle + |\psi_N(\mathbf{R})\rangle \hat{T}_e |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle + \hat{V} |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle |\psi_N(\mathbf{R})\rangle = \varepsilon |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle |\psi_N(\mathbf{R})\rangle, \quad (2.17)$$

onde tem-se que $\hat{V} = \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee}$. Depois, fazendo separação de variáveis:

$$\frac{1}{|\psi_N(\mathbf{R})\rangle} \hat{T}_N |\psi_N(\mathbf{R})\rangle + \frac{1}{|\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle} \hat{T}_e |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle + (\hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee}) - \varepsilon = 0, \quad (2.18)$$

$$\frac{1}{|\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle} \hat{T}_e |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle + (\hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee}) = \varepsilon - \frac{1}{|\psi_N(\mathbf{R})\rangle} \hat{T}_N |\psi_N(\mathbf{R})\rangle = \varepsilon(\mathbf{R}), \quad (2.19)$$

chega-se às equações separadas para elétrons

$$(\hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee}) |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle = \hat{H}_e |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle = \varepsilon(\mathbf{R}) |\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle, \quad (2.20)$$

e núcleos

$$[\hat{T}_N + \varepsilon(\mathbf{R})] |\psi_N(\mathbf{R})\rangle = \hat{H}_N |\psi_N(\mathbf{R})\rangle = \varepsilon |\psi_N(\mathbf{R})\rangle. \quad (2.21)$$

A resolução de (2.20) permite obter a energia eletrônica $\varepsilon(\mathbf{R})$ para diversos valores fixos de \mathbf{R} . Uma observação importante é que como mostra (2.21), a energia eletrônica $\varepsilon(\mathbf{R})$ é o potencial para o movimento dos núcleos.

Dentro da aproximação de Born-Oppenheimer os núcleos estão fixos e a repulsão elétricas entre eles pode ser considerada constante. Assim, o fato do termo de repulsão entre os núcleos fazer parte do hamiltoniano eletrônico não é um problema para a separação de variáveis feita anteriormente. Qualquer constante adicionada a um operador apenas acrescenta um valor a mais sem ter nenhum efeito na autofunção correspondente [23]. Desta forma, a energia total do sistema do ponto de vista dos elétrons é o valor esperado $\langle \hat{H}_e \rangle$ do hamiltoniano eletrônico.

O hamiltoniano na equação (2.20), que descreve a dinâmica dos elétrons, depende apenas das coordenadas espaciais do sistema. Desta forma, para descrever completamente o problema eletrônico, é necessário especificar o spin dos elétrons. A melhor maneira de se fazer isso é introduzindo uma função de onda anti-simétrica, de acordo com o princípio de exclusão de Pauli descrita em termos do determinante de Slater. O problema eletrônico consiste em descrever *n-elétrons* indistinguíveis que não ocupam o mesmo estado quântico devido ao spin. A solução deste problema torna-se inviável devido à dimensão das bases utilizadas no determinante de Slater. Assim, métodos aproximativos são fundamentais

na solução de problemas desse tipo. A aproximação de Hartree-Fock é a mais utilizada e consiste em utilizar no lugar de um conjunto completo de determinantes de Slater, um único determinante [23]. Isto permite transformar o complicado problema de *n-elétrons* em um problema de um elétron onde a repulsão elétron-elétron é tratada de forma média. Ainda assim, a solução analítica para a equação eletrônica é inviável fazendo-se necessário a utilização de métodos numéricos.

2.2 Método de Hartree-Fock

O método de Hartree-Fock (HF) é um método aproximado aplicado ao estudo de sistemas quânticos de muitos corpos como átomos, íons e moléculas. Esse método é a base da teoria do orbital molecular, que diz que cada movimento do elétron pode ser descrito por uma função (orbital) que não depende explicitamente do movimento instantâneo dos outros elétrons [24]. Ele é também o ponto de partida para todos os outros métodos quânticos *ab initio*.

A ideia deste método é procurar soluções para a equação (2.20) que descrevam o movimento eletrônico e pode ser escrita de um modo mais compacto

$$\hat{H} |\psi(r)\rangle = \varepsilon |\psi(r)\rangle, \quad (2.22)$$

onde representa-se $\hat{H} = T_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee} = \hat{H}_e$ e $|\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\rangle = |\psi(\mathbf{r})\rangle$.

A função de onda eletrônica $|\psi(\mathbf{r})\rangle$ é uma função que depende das coordenadas dos *n-elétrons* de um sistema dado. Para simplificar o problema, Hartree aproximou o termo de interação inter-eletrônica para um termo de campo médio, e com isso ele pôde separar as funções de onda de cada elétron para um sistema de *n-elétrons* como um produto de funções $|\psi(\mathbf{r})\rangle$ que depende somente das coordenadas de cada elétron, ou seja:

$$|\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n)\rangle = |\psi(\mathbf{r}_1)\rangle |\psi(\mathbf{r}_2)\rangle \cdots |\psi(\mathbf{r}_n)\rangle = \prod_i^n |\psi(\mathbf{r}_i)\rangle, \quad (2.23)$$

Este produto é chamado de produto de Hartree, e com ele a equação de Schrödinger pode ser separada em N equações independentes para cada elétron. A aproximação introduzida por Hartree trata os elétrons com funções de onda independentes e isso possui consequências, pois ignora parte da correlação eletrônica. Este produto quer dizer que qualquer troca no ordem das funções de onda a princípio pode ser utilizada. Contudo, partículas de spin semi-inteiro como os elétrons, pertencem ao grupo dos férmions e precisam que a função de onda que os descreve seja antissimétrica com respeito à troca de quaisquer dois elétrons. Este fato é baseado no princípio de Pauli, o qual estabelece que dois elétrons não podem ocupar o mesmo estado quântico.

Em 1930 Slater e Fock, independentemente, mostraram que o método de Hartree não respeitava o princípio de antissimetria da função de onda e propuseram que o modo

mais simples de escrever a função de onda que satisfaz o princípio de Pauli é através de determinantes. Os determinantes comumente utilizados na representação da função de onda eletrônica $|\psi(\mathbf{r})\rangle$ são os determinantes de Slater. No caso de sistemas moleculares, eles são definidos como

$$|\psi(\mathbf{r})\rangle = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} |\psi_1(1)\rangle & |\psi_2(1)\rangle & \cdots & |\psi_n(1)\rangle \\ |\psi_1(2)\rangle & |\psi_2(2)\rangle & \cdots & |\psi_n(2)\rangle \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ |\psi_1(n)\rangle & |\psi_2(n)\rangle & \cdots & |\psi_n(n)\rangle \end{vmatrix}, \quad \begin{cases} \langle \psi_i(\mathbf{r}) | \psi_j(\mathbf{r}) \rangle = \delta_{ij} \\ |\psi_i(\mathbf{r})\rangle = |\phi_i(\mathbf{r})\rangle |\alpha\rangle \\ |\psi_j(\mathbf{r})\rangle = |\phi_j(\mathbf{r})\rangle |\beta\rangle \end{cases} \quad (2.24)$$

As funções $|\psi(\mathbf{r})\rangle$ no determinante de Slater são ortonormais e representam os spin orbitais. Estes são chamados dessa forma pois são produto de uma função orbital $|\phi(r)\rangle$ por uma função de spin $|\alpha\rangle$ ou $|\beta\rangle$. Cabe notar que da condição de $|\psi(\mathbf{r})\rangle$ ser ortonormais tem-se que:

$$\langle \psi(\mathbf{r}) | \psi(\mathbf{r}) \rangle = 1. \quad (2.25)$$

Então, determinando as funções $|\phi(\mathbf{r})\rangle$ do determinante de Slater $|\psi(\mathbf{r})\rangle$ pode-se obter a função $|\psi_i(\mathbf{r})\rangle$ para cada estado e a energia eletrônica correspondente ε_i . Estas equações de Hartree-Fock dão a possibilidade de obter os resultados para todos estes estados utilizando o princípio variacional de Rayleigh-Ritz, o qual estabelece que para um operador hamiltoniano \hat{H} independente do tempo, qualquer função de onda de prova tem um valor esperado de energia, que é maior ou igual à energia correspondente da função de onda $|\psi_0(\mathbf{r})\rangle$ associada ao estado base ou fundamental.

A ideia então é minimizar a energia ε_i e assim determinar as funções $|\psi(\mathbf{r})\rangle$ do estado fundamental, onde este estado representa a melhor aproximação para a energia do estado fundamental ε_0 com um determinante.

O operador \hat{H} em (2.22) pode ser escrito como:

$$\hat{H} = \sum_i \hat{h}_i + \sum_i \sum_{j>i} \hat{g}_{ij} + \hat{V}_{NN}, \quad (2.26)$$

sendo,

$$\hat{h} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i,j} \frac{Z_j}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}_j|}, \quad (2.27)$$

e

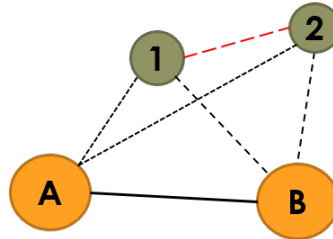
$$\hat{g}_{ij} = \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}. \quad (2.28)$$

O operador \hat{h}_i descreve o movimento de um único elétron i no campo gerado por todos os núcleos da molécula, e \hat{g}_{ij} é um operador que descreve a repulsão entre pares de elétrons.

Este operador é uma combinação de operadores dependentes das coordenadas de dois elétrons e por isso um operador de duas partículas. O termo \hat{V}_{NN} depende exclusivamente das coordenadas dos núcleos, sendo então uma constante (V_{NN}).

Para entender melhor como ficariam expressas as equações 2.26, 2.27 e 2.27 aplicadas a uma molécula, considera-se a molécula de H_2 (Fig. 1)

Figura 1 – Representação da molécula de H_2



Fonte: Próprio autor

onde os núcleos são representados pelas bolinhas A e B, e os elétrons rotulados pelas bolinhas 1 e 2.

A expressão para o hamiltoniano eletrônico desta molécula de H_2 é dado por:

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} (\nabla_1^2 + \nabla_2^2) - \left(\frac{1}{r_{A1}} + \frac{1}{r_{B1}} + \frac{1}{r_{A2}} + \frac{1}{r_{B2}} \right) + \frac{1}{r_{12}},$$

o termo $-\frac{1}{2} (\nabla_1^2 + \nabla_2^2)$ representa o operador energia cinética do elétron 1 e 2, o termo $-\left(\frac{1}{r_{A1}} + \frac{1}{r_{B1}} + \frac{1}{r_{A2}} + \frac{1}{r_{B2}} \right)$ representa o operador interação núcleo-elétron ($\frac{1}{r_{A1}}$ é a interação do núcleo A com o elétron 1, de maneira semelhante para $\frac{1}{r_{B1}}$, $\frac{1}{r_{A2}}$ e $\frac{1}{r_{B2}}$) e o termo $\frac{1}{r_{12}}$ representa o operador de interação elétron-elétron.

Reescrevendo \hat{H}_e de maneira mais simples usando a equação 2.27, considere-se $\hat{h}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \left(\frac{1}{r_{Ai}} + \frac{1}{r_{Bi}} \right)$ as interações de um elétron i como se ele estivesse sozinho na molécula, ou seja, a energia cinética dele $-\frac{1}{2} \nabla_i^2$ mais a atração dele por parte do núcleo A e B $-\left(\frac{1}{r_{Ai}} + \frac{1}{r_{Bi}} \right)$ sem levar em conta a repulsão elétron-elétron. Então, pode-se considerar que \hat{H}_e é composto como $\hat{H}_e = \hat{h}_1 + \hat{h}_2 + \frac{1}{r_{12}}$.

Continuando com a expressão para o hamiltoniano dado pela equação 2.22 e que pode ser reescrito de acordo com a equação 2.26, a energia (ε_i) associada à função de onda de prova a qual é maior do que a energia associada à função de onda do estado fundamental pode ser obtida usando

$$\varepsilon_i \geq \varepsilon_0 = \frac{\langle \psi_0(\mathbf{r}) | \hat{H} | \psi_0(\mathbf{r}) \rangle}{\langle \psi_0(\mathbf{r}) | \psi_0(\mathbf{r}) \rangle}, \quad (2.29)$$

e as equações (2.25) e (2.26). Ficando a expressão para esta energia da forma seguinte:

$$\varepsilon_i = \sum_i \langle \phi_i(\mathbf{r}) | \hat{h}_i | \phi_i(\mathbf{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \langle \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) | \hat{g}_{ij} | \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) \rangle, \quad (2.30)$$

onde introduz-se a notação,

$$\langle \phi_i(\mathbf{r}) | \hat{h}_i | \phi_i(\mathbf{r}) \rangle \equiv \langle \phi_i(i) | \hat{h}_i | \phi_i(i) \rangle; \quad (2.31)$$

$$\langle ij || kl \rangle = \langle ij | kl \rangle - \langle ij | lk \rangle \equiv \langle \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) || \phi_k(\mathbf{r}) \phi_l(\mathbf{r}) \rangle, \quad (2.32)$$

$$\langle \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) | \hat{g}_{ij} | \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) \rangle = \langle \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) | \hat{g}_{ij} | \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) \rangle - \langle \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) | \hat{g}_{ij} | \phi_j(\mathbf{r}) \phi_i(\mathbf{r}) \rangle \quad (2.33)$$

ou

$$\langle \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) | \hat{g}_{ij} | \phi_i(\mathbf{r}) \phi_j(\mathbf{r}) \rangle = \hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij}.$$

O princípio variacional é então aplicado para (2.30). É fundamental que seja mantido o vínculo de que as funções $|\phi_i(\mathbf{r})\rangle$ devem ser ortonormais.

O processo de minimização leva a uma equação de autovalores. Esses autovalores são agrupados numa matriz. Como consequência do processo, segue que a matriz dos autovalores é hermitiana e pode ser diagonalizada através de uma transformação unitária [22] A equação transformada é conhecida como equação canônica de Hartree-Fock.

$$\hat{F}_i |\phi_i(i)\rangle = \varepsilon_i |\phi_i(i)\rangle, \quad (2.34)$$

com

$$\hat{F}_i = \hat{h}_i + \sum_j (\hat{J}_j - \hat{K}_j), \quad (2.35)$$

$$\hat{J}_j |\phi_i(i)\rangle = \langle \phi_j(j) | \hat{g}_{ij} | \phi_j(j) \rangle |\phi_i(i)\rangle, \quad (2.36)$$

$$\hat{K}_j |\phi_i(i)\rangle = \langle \phi_j(j) | \hat{g}_{ij} | \phi_j(i) \rangle |\phi_i(i)\rangle, \quad (2.37)$$

sendo ε_i a energia do orbital molecular $|\phi_i(i)\rangle$.

O termo \hat{F} em (2.35) é denominado operador de Fock. \hat{J} é chamado de operador de Coulomb e representa a repulsão coulombiana entre duas densidades de carga. Já \hat{K} é conhecido como operador de *exchange* (troca). Este operador não possui um significado físico clássico como \hat{J} . O operador \hat{K} está relacionado com as modificações na energia associadas aos efeitos da correlação entre spins [25]

A solução da equação (2.34) consiste então em encontrar as autofunções $|\phi_i(i)\rangle$ do operador \hat{F} e seus respectivos autovalores ε_i . Porém, pode-se escrever pela definição (2.35) que \hat{F} depende das funções $|\phi_i(i)\rangle$, através dos operadores \hat{J} e \hat{K} em (2.36) e (2.37). Devido a essa dependência, a equação (2.34) é resolvida iterativamente num processo auto-consistente

[4]. A utilização do método Hartree-Fock também implicou o uso do método de campo autoconsistente (SCF, do inglês *Self-Consistent Field*), que é capaz de obter soluções para as funções de onda do sistema a partir de uma função tentativa.

Para átomos, o problema de resolver a equação de Hartree-Fock é simplificado, devido à simetria esférica, diferente do caso de moléculas, onde perde-se essa simetria. Uma solução que tornou-se amplamente aplicada para cálculos de propriedades eletrônicas de qualquer sistema foi o método proposto por Roothaan (1960) [26]. Ele sugeriu que as funções para representar orbitais moleculares poderiam ser obtidas em termos de funções que representassem orbitais atômicos. Baseado na ideia que considera os orbitais atômicos de sistemas multieletrônicos como funções aproximadas, a mesma ideia poderia ser utilizada para construí-los através de funções matemáticas que permitissem computacionalmente cálculos de propriedades atômicas e moleculares.

Roothaan e Hall reformularam as equações de Hartree-Fock com o intuito de obter soluções numéricas. O método consiste em introduzir um conjunto de funções de base normalizadas na equação de Hartree-Fock para expandir a parte espacial dos spin orbitais. O problema então fica resumido a uma diagonalização matricial. Neste caso, cada orbital molecular desconhecido $|\phi_i(i)\rangle$ é escrito como uma combinação linear de orbitais atômicos conhecidos $|\chi\rangle$:

$$|\phi_i(i)\rangle = \sum_{\mu} C_{i\mu} |\chi_{\mu}\rangle, \quad (2.38)$$

Substituindo (2.38) em (2.34) tem-se que

$$\hat{F}_i \sum_{\mu} C_{i\mu} |\chi_{\mu}\rangle = \varepsilon_i \sum_{\mu} C_{i\mu} |\chi_{\mu}\rangle, \quad (2.39)$$

$$\sum_{\mu} C_{i\mu} \langle \chi_{\nu} | \hat{F}_i | \chi_{\mu} \rangle = \varepsilon_i \sum_{\mu} C_{i\mu} \langle \chi_{\nu} | \chi_{\mu} \rangle, \quad (2.40)$$

$$\sum_{\mu} C_{i\mu} F_{\nu\mu} = \varepsilon_i \sum_{\mu} C_{i\mu} S_{\nu\mu}, \quad (2.41)$$

que se transforma na equação matricial

$$\mathbf{FC} = \boldsymbol{\varepsilon}\mathbf{SC}. \quad (2.42)$$

onde \mathbf{F} é a representação matricial do operador de Fock com o conjunto de funções base $|\phi_i(i)\rangle$, \mathbf{C} é a matriz quadrada dos coeficientes de expansão $C_{i\mu}$, $\boldsymbol{\varepsilon}$ é uma matriz diagonal das energias dos orbitais, e \mathbf{S} é uma matriz de sobreposição da função de base.

2.3 Teoria do funcional da densidade

A teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) visa resolver a equação de Schrödinger com base na densidade eletrônica ρ , um observável mecânico quântico que descreve a distribuição de carga em uma molécula [26]. A proposta do método DFT é calcular as propriedades moleculares sem fazer uso do conceito abstrato de função de onda multi-eletrônica, reduzindo significativamente a dimensionalidade do problema e incluindo a correlação eletrônica. De acordo com o método DFT, para um sistema contendo N -elétrons, $\rho(r)$ representa a densidade total de elétrons em determinado ponto r do espaço e a energia eletrônica do estado fundamental $E_e^{(0)}$ é um funcional da densidade, ou seja, $E_e^{(0)} = [\rho(r)]$ [27].

A teoria do funcional da densidade é baseada no princípio de que a energia total de um sistema, incluindo todas as interações (troca e correlação), é um funcional único da densidade eletrônica, e que o mínimo desse funcional é a energia do estado fundamental [28]. O interesse deste método reside no fato de que, em princípio, a função de onda para um sistema com N -elétrons, que é uma função de $4N$ coordenadas ($3N$ de espaço (x, y, z de cada elétron) e N de spin) pode ser substituída pela densidade eletrônica, que é apenas função das três coordenadas de espaço e independente do número de elétrons [29]. O problema de N -elétrons resolve-se, então, recorrendo a um sistema de equações monoelétrônicas de Kohn-Sham [30].

As equações de Kohn-Sham são da forma

$$\hat{f}_{KS} |\phi_i(\mathbf{r})\rangle = \varepsilon_i |\phi_i(\mathbf{r})\rangle, \quad (2.43)$$

em que o operador de Kohn-Sham, \hat{f}_{KS} desempenha um papel idêntico ao do operador de Fock. Por analogia, definem-se os spin-orbitais de Kohn-Sham (ou simplesmente spin-orbitais KS), $|\phi_i(\mathbf{r})\rangle$, e as respectivas energias monoelétrônicas ε_i .

O operador de Kohn-Sham tem a forma

$$\hat{f}_{KS} = T + V_{KS}[\rho(\mathbf{r})], \quad (2.44)$$

e é a soma da energia cinética $T = -\frac{1}{2}\nabla^2$ e de um potencial efetivo, designado por potencial de Kohn-Sham, V_{KS} , que é um funcional da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, e assume a forma

$$V_{KS}[\rho(\mathbf{r})] = V_{ext}(\mathbf{r}) + V_{Hartree}[\rho(\mathbf{r})] + V_{XC}[\rho(\mathbf{r})], \quad (2.45)$$

$V_{ext}(\mathbf{r})$ é um potencial externo, normalmente, o potencial atrativo entre os elétrons e os núcleos, V_{Ne} , dado por:

$$V_{ext}(\mathbf{r}) = V_{Ne} = - \sum_i \sum_j \frac{Z_j}{|\mathbf{R}_j - \mathbf{r}_i|}, \quad (2.46)$$

$V_{Hartree}$ é o termo relativo à aproximação de Hartree, ou seja, o campo médio sentido pelo elétron. Devido à interação de Coulomb com todos os outros,

$$V_{Hartree} = \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}, \quad (2.47)$$

é idêntico ao operador \hat{J} , mas agora funcional de $\rho(\mathbf{r})$, ou seja, $V_{Hartree} = \hat{J}[\rho(\mathbf{r})]$.

Finalmente, V_{XC} é o termo de troca-correlação (*Exchange-Correlation*, ou XC) e contém as contribuições de troca V_X de energia que vem da anti-simetria da função de onda e da correlação V_C no movimento dos elétrons individuais. Com isso o termo V_{XC} pode ser expresso como a soma do potencial de troca V_X com a de correlação V_C respectivamente ($V_{XC} = V_X + V_C$). Este potencial é definido como a derivada funcional da energia total de troca-correlação [31]:

$$V_{XC} = \frac{(\delta \varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})])}{\delta \rho(\mathbf{r})}, \quad (2.48)$$

e é, naturalmente, o termo mais problemático porque inclui o efeito de correlação eletrônica.

A qualidade dos resultados obtidos é função principalmente do tipo do potencial V_{XC} utilizado. Uma grande variedade de técnicas e métodos dentro da Teoria do Funcional da Densidade têm surgido na literatura para a representação deste termo. A alternativa mais simples é conhecida como aproximação de densidade local (LDA, do inglês, *Local Density Approximation*), e é válida para sistemas onde a densidade de carga varia lentamente em uma escala atômica, isto é, cada região da molécula comporta-se como o gás uniforme de elétrons homogêneo de densidade constante. A energia de troca-correlação total é obtida integrando o espaço total desta molécula,

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r}, \quad (2.49)$$

onde $\varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ é a energia de troca-correlação por partícula do gás de elétrons de densidade $\rho(\mathbf{r})$ associada ao potencial LDA,

$$V_{XC}^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] = \varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})] + \rho(\mathbf{r}) \frac{\delta \varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}, \quad (2.50)$$

podendo ser considerada separadamente como a soma da parte de troca e de correlação (neste caso apenas para facilitar o tratamento numérico) [32]

$$\varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})] = \varepsilon_X[\rho(\mathbf{r})] + \varepsilon_C[\rho(\mathbf{r})]. \quad (2.51)$$

O funcional LDA sofre sérios problemas quando é aplicado a sistemas reais de interesse que não comportam-se como gás homogêneo. Por exemplo, superestima a energia de correlação em aproximadamente 100% [33]. Assim, tentativas para melhorar a aproximação LDA têm sido feitas introduzindo-se as chamadas correções não locais [34], importantes nas previsões energéticas de reações químicas. A não-homogeneidade da densidade eletrônica

em um sistema finito pode ser medida através de seu gradiente. Existem expressões que, procurando manter esta característica, têm contribuído para descrever mais realisticamente a representação dos funcionais de energia de troca, correlação e/ou troca-correlação [33]. A equação a seguir representa a forma geral para a correção não local em LDA dada em função do gradiente da densidade eletrônica.

$$E_X^{NL-LDA}[\rho(r)] = E_X^{LDA}[\rho(r)] + F_X[\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla\rho^\alpha, \nabla\rho^\beta, \dots], \quad (2.52)$$

onde $F_X[\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla\rho^\alpha, \nabla\rho^\beta, \dots]$ é um funcional apropriado, conhecido como componente não-homogênea da energia de troca. Para um gás homogêneo a correção não-local é nula, $F_X = 0$.

Uma das primeiras tentativas de corrigir o funcional de troca através do gradiente, aparece no esquema auto-consistente de Herma *et al.* [34]. Outra aproximação que procura corrigir o potencial LDA e que fornece bons resultados de energia de troca é a do gradiente corrigido devido a Becke (BGC, do inglês *Becke Gradient Corrected*) [35]. Derivações de BGC são dadas por Lee e Zhou [36], que em um conjunto selecionado de moléculas observaram erros porcentuais menores que 1% para energia de troca.

Existem distintos funcionais que diferem em como as funções $\varepsilon_X[\rho(r)]$ e $\varepsilon_C[\rho(r)]$ são escritas e compostas. Muitas combinações diferentes foram desenvolvidas tais como BP (Beck-Parr), BLYP (Beck-Leep-Yang-Parr), etc. Também existe a possibilidade de se combinar os funcionais de troca-correlação com o termo de troca do método de Hartree-Fock numa abordagem híbrida. Isso ocorre por exemplo no funcional B3LYP.

2.4 Funções de base

O uso de conjuntos bases em cálculos *ab initio* é comum. Roothaan propôs representar os orbitais propostos por Hartree-Fock como uma expansão de uma função desconhecida, tal como um orbital atômico ou molecular, através de um conjunto de funções conhecidas com um número finito de termos (expansão aproximada), já que é impossível o uso de infinitos termos na expansão.

Estas funções matemáticas capazes de descrever a função de onda total de um sistema multieletrônico, são chamadas *funções de base*. A utilização da expansão em um conjunto de funções de base permitiu tratar as equações de HF através da álgebra matricial. Assim, as funções de base são combinadas linearmente gerando os orbitais atômicos ou moleculares, nos quais fornecem uma boa representação da função de onda total, sendo tal método conhecido como combinação linear dos orbitais atômicos (LCAO, do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*).

Há vários tipos de funções de base usadas em cálculos de estrutura eletrônica, cada uma dessas funções acaba representando a distribuição eletrônica de maneira sutilmente diferente uma da outra sendo que, dentre as várias funções de base existentes, há grupos de

funções que acabam descrevendo melhor determinados tipos de sistema. Dentro as várias funções de bases existentes, estão as funções Gaussianas (GTOs, do inglês *Gaussian Type Orbitals*).

2.4.1 Funções tipo Gaussianas

Boys propôs, em 1950, utilizar funções radiais do tipo gaussianas (GTOs) [37] para cálculos de estrutura eletrônica. As GTOs são funções que podem ser escritas nas formas polar e cartesiana, respectivamente [38]

$$\psi_{GTOs}(r, \theta, \phi) = C_n Y_l^m(\theta, \phi) r^{2(n-1)-l} e^{-ar^2}, \quad (2.53)$$

$$\psi_{GTOs}(x, y, z) = N_i N_j N_k x^i y^j z^k e^{-ar^2}, \quad (2.54)$$

$$C_n = \left[\frac{2^{2n}(n-1)!}{2n-1} \left(\frac{(2\alpha)^{2n+1}}{\pi} \right)^{1/2} \right]^{1/2},$$

$$N_{(i,j,k)} = \left[\frac{(2(i,j,k)-1)!!}{\alpha^{(i,j,k)}} \left(\frac{\pi}{\alpha} \right)^{-1/2} \right]^{1/2},$$

onde C_n e $N_{(i,j,k)}$ são constantes de normalização, α é chamado de expoente gaussiano, r é a distância em módulo do elétron ao núcleo, n é o número quântico principal, x , y e z são coordenadas cartesianas referente ao núcleo avaliado e i , j e k são valores das componentes respectivas do número quântico azimutal l . A soma destas componentes determina o tipo de orbital, por exemplo, $i + j + k = 0$ é um orbital s ; $i + j + k = 1$ é um orbital p e assim por diante.

Dentro das vantagens da utilização de funções gaussianas está o fato que permitem fazer os cálculos de estrutura eletrônica com menor custo computacional e que o produto de duas GTOs de centros diferentes é equivalente a uma GTOs centrada em um único ponto [39].

Pople nos anos 70 revelou que as camadas internas contribuem muito pouco para a maioria das propriedades químicas. Sendo assim, é mais vantajoso o aumento de flexibilidade das funções de base na região de valência do que na região interna. Reconhecendo esse efeito, foram desenvolvidas as funções *split-valence*. Neste tipo de função de base, os orbitais internos são representados por funções mais simples, enquanto os orbitais de valência são divididos em duas partes (uma interna e outra externa) e representados de uma maneira mais precisa através de funções mais complexas assim como Pople sugeriu e formulou [40]. Estas funções são dadas da forma $n - mlG$, onde a região próxima ao núcleo é representada pela contração de n -GTOs, a região interna dos orbitais da camada de valência é representada pela contração de m -GTOs, e a parte externa da camada de valência é representada por

l-GTO [41]. Por exemplo, neste trabalho utilizou-se as funções de base 6-31G e 6-311G, a região próxima ao núcleo é representada pela contração de seis GTOs (daí o número 6), a região interna dos orbitais da camada de valência é representada pela contração de três GTOs (daí o número 3), e a parte externa da camada de valência é representada por uma GTO, daí o número 1. Enquanto ao conjunto de funções base 6-311G adicionou-se outra função para a parte externa da camada de valência.

A região do espaço onde está concentrada a maior densidade de probabilidade de encontrar o elétron é o orbital atômico ou molecular, porém existe certa probabilidade eletrônica em cada ponto do espaço, sendo que para regiões afastadas do núcleo a densidade de probabilidade de encontrar o elétron é menor. Mesmo para átomos no estado fundamental, orbitais desocupados possuem densidade de probabilidade eletrônica diferente de zero[42].

Em alguns sistemas também são necessários outros tipos de funções para uma melhor descrição do sistema em estudo. Porém pode-se acrescentar as funções que representem melhor esses orbitais como é o caso daqueles mais afastados do núcleo, usando as funções de polarização e difusas. A adição de funções de polarização a um conjunto de bases permite uma melhor descrição dos elétrons, pois através destas funções consegue-se uma descrição das deformações sofridas pelos orbitais que participam em uma ligação química. Dentre os conjuntos de base com funções de polarização utilizados neste trabalho estão 6-31G* e 6-31G**. Os conjuntos de base 6-31G* e 6-31G** são formadas pela adição de funções de polarização aos conjuntos de *split-valence* 6-31G e 6-311G, respectivamente. Um asterisco (*) no final da base quer dizer que essa função base de polarização acrescenta uma função do tipo d nos átomos pesados (átomos não hidrogênio), funcionando assim como um incremento na função de base 6-31G. Dois asteriscos (**) indica que será acrescentada uma função do tipo p nos átomos de hidrogênio e funções tipo d nos átomos pesados [43].

Já as funções difusas, permitem descrever uma região maior do espaço dos orbitais ocupados. Utilizam-se estas funções para melhorar a representação de sistemas que tenham densidades eletrônicas afastadas do núcleo. Dentre essas funções, pode-se citar a 6-31+G e 6-31++G, as quais foram utilizadas neste trabalho. Um (+) significa que elas foram adicionadas nos orbitais “s” e “p” dos átomos pesados (átomos não hidrogênio), enquanto que (++) indica que funções difusas foram adicionadas nos orbitais “s” dos átomos de H.

Também foram utilizadas neste trabalho as combinações de funções polarizadas e difusas como 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**.

2.5 Momento de dipolo, polarizabilidade e hiperpolarizabilidade

A polarizabilidade elétrica α de uma molécula é a medida da sua habilidade de responder a um campo elétrico e adquirir um momento de dipolo elétrico μ . A perturbação

causada por um campo elétrico ξ é definida como [44]:

$$H^{(1)} = -\boldsymbol{\mu} \cdot \boldsymbol{\xi}, \quad (2.55)$$

$$\text{onde } \boldsymbol{\mu} = \sum_i q_i \mathbf{r}_i,$$

considerando q_i a carga da partícula i na posição \mathbf{r}_i e que o campo é uniforme sobre a molécula, assim evitando ter que lidar com sua interação com multipolos mais altos (momento quadrupolo, por exemplo, interage com o gradiente do campo). Supondo que o campo elétrico é aplicado na direção-z, e escrito $\boldsymbol{\xi} = \xi \hat{k}$, onde \hat{k} é o vetor unitário na direção-z. Então:

$$H^{(1)} = -\mu_z \xi. \quad (2.56)$$

Ao nível microscópico, a chave para a obtenção da polarizabilidade da expressão da perturbação da energia é o teorema de Hellmann-Feynman, o qual relaciona a derivada da energia total de um sistema com respeito a um parâmetro e o valor esperado da derivada do hamiltoniano com respeito ao mesmo parâmetro:

$$\frac{dE}{dP} = \left\langle \frac{\partial H}{\partial P} \right\rangle, \quad (2.57)$$

onde o parâmetro P representa a intensidade do campo elétrico ξ , então pode-se usar:

$$\frac{dE}{d\xi} = \left\langle \frac{\partial H}{\partial \xi} \right\rangle. \quad (2.58)$$

A derivada parcial da hamiltoniana é

$$\frac{\partial H}{\partial \xi} = \frac{\partial H^{(0)}}{\partial \xi} + \frac{\partial H^{(1)}}{\partial \xi} = \frac{\partial H^{(1)}}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi} (-\mu_z \xi) = -\mu_z, \quad (2.59)$$

seguido que a variação da energia com o campo elétrico está dada por:

$$\frac{dE}{d\xi} = -\langle \mu_z \rangle, \quad (2.60)$$

A energia E da molécula na presença do campo elétrico pode ser escrita como uma expansão em séries de Taylor relativa à energia $E(0)$ na ausência de campo elétrico:

$$E = E(0) + \left(\frac{dE}{d\xi}\right)_0 \xi + \frac{1}{2!} \left(\frac{d^2E}{d\xi^2}\right)_0 \xi^2 + \frac{1}{3!} \left(\frac{d^3E}{d\xi^3}\right)_0 \xi^3 + \dots, \quad (2.61)$$

onde o subscrito 0 indica a derivada avaliada em $\xi = 0$.

Agora, a partir da equação (3.7):

$$\langle \mu_z \rangle = -\left(\frac{dE}{d\xi}\right)_0 - \left(\frac{d^2E}{d\xi^2}\right)_0 \xi - \frac{1}{2} \left(\frac{d^3E}{d\xi^3}\right)_0 \xi^2 - \dots, \quad (2.62)$$

O valor esperado do momento de dipolo elétrico na presença do campo elétrico é a soma de um momento de dipolo permanente e a contribuição induzida pelo campo elétrico, então pode ser escrito como:

$$\langle \mu_z \rangle = \mu_{0z} + \alpha_{zz} \xi + \frac{1}{2} \beta_{zzz} \xi^2 + \dots, \quad (2.63)$$

Nesta expressão, α_{zz} é a polarizabilidade na direção-z e β_{zzz} é a primeira hiperpolarizabilidade na direção-z. Antes de continuar, é apropriado explicar porque há dois subscritos em α_{zz} . A polarizabilidade é devidamente considerada como uma matriz (ou como um "tensor" de ordem dois). Quando o campo é aplicado ao longo do eixo-z, um dipolo pode ser induzido com componentes μ_x , μ_y , e μ_z

$$\mu_q = \alpha_{qz} \xi, \quad (2.64)$$

onde $q = x, y, z$.

As três componentes α_{xz} , α_{yz} , α_{zz} da matriz α , além de relacionar-se à magnitude de cada componente induzido à força do campo na direção-z, o elemento diagonal (α_{zz}) domina os outros dois, porque o momento induzido é normalmente quase paralelo ao campo aplicado.

Há, de forma geral, três direções relativas à molécula que, quando o campo é aplicado ao longo delas, por sua vez, da origem estritamente a um momento de dipolo induzido. Essas direções são chamadas de eixos principais da polarizabilidade. Por razões similares β é escrita com três subscritos: β_{qzz} é sua contribuição a componente-q do dipolo elétrico quando o campo elétrico é aplicado ao longo do eixo-z. Um campo com os ambos componentes x e y conduziria às componentes do momento dipolo ser igual a $\beta_{qxy} \xi_x \xi_y$, etc [44, 45].

Mediante comparação com as equações (3.9) e (3.10) pode-se realizar as identificações seguintes:

$$\mu_{0z} = -\left(\frac{dE}{d\xi}\right)_0, \quad \alpha_{zz} = -\left(\frac{d^2E}{d\xi^2}\right)_0, \quad \beta_{zzz} = -\left(\frac{d^3E}{d\xi^3}\right)_0, \quad (2.65)$$

e assim por diante. Essas expressões são as ligações entre as propriedades que se querem calcular e a energia do sistema. Com estas relações estabelecidas, pode-se escrever a equação (3.8) em termos das propriedades moleculares,

$$E = E(0) - \mu_{0z} \xi - \frac{1}{2} \alpha_{zz} \xi^2 - \frac{1}{6} \beta_{zzz} \xi^3 + \dots. \quad (2.66)$$

Por outro lado, se a intensidade do campo elétrico é fraco, a resposta do material é diretamente proporcional à intensidade do campo e se estaria na presença de um fenômeno de ótica linear, que origina aos processos óticos de primeir-ordem dados por α , enquanto

que para campos elétricos intensos, a resposta não linear β e γ são as propriedades de maior importância.

Ao nível experimental as quantidades de interesse relacionadas com as propriedades óticas lineares de um material são a polarizabilidade média $\langle\alpha\rangle$.

Neste trabalho, os valores de polarizabilidade média foram definidos a partir da seguinte equação [46]:

$$\langle\alpha\rangle = \left(\frac{\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}}{3}\right). \quad (2.67)$$

A primeira hiperpolarizabilidade é um tensor de ordem três que pode ser descrita por uma matriz 3x3x3. As 27 componentes da matriz podem ser reduzidas a 10 componentes devido à simetria Kleinman para um meio isotrópico[47] ($\beta_{xyy} = \beta_{yyx} = \beta_{yxy}$, $\beta_{yyz} = \beta_{zyy} = \beta_{zyz}$, ... igualmente outras permutações também adquirem o mesmo valor). A saída do Gaussian 09 provê 10 componentes da matriz β_{xxx} , β_{xxy} , β_{xyy} , β_{yyy} , β_{xxz} , β_{xyx} , β_{yxy} , β_{xzz} , β_{yzz} , β_{zzz} respectivamente.

Vários tipos de hiperpolarizabilidade podem ser denotadas como β_{total} (β total) e β_{vec} (β vetor) que é a componente ao longo da direção do momento de dipolo.

A magnitude da primeira hiperpolarizabilidade pode ser calculada como:

$$\beta_{total} = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{\frac{1}{2}}, \quad (2.68)$$

onde o módulo do vetor β usando os valores das componentes geradas pelo arquivo de saída por meio do programa Gaussian 09 é dado por [47]:

$$\beta_{total} = \left[(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + \beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy} \right]^{1/2}, \quad (2.69)$$

Para o cálculo do módulo do vetor β_{vec} é utilizado a seguinte expressão:

$$\beta_{vec} = \sum_{i=1}^3 \frac{\mu_i \beta_i}{\|\mu\|} = \frac{\mu_x \beta_x + \mu_y \beta_y + \mu_z \beta_z}{\|\mu\|}. \quad (2.70)$$

Aqui, $\mu_i \beta_i$ denota o produto do módulo do momento de dipolo elétrico e o módulo do vetor de primeira hiperpolarizabilidade, $\|\mu\|$ é a norma do momento de dipolo. Os valores da primeira hiperpolarizabilidade estão dados em unidades atômicas (a.u).

2.6 Espectroscopia

A espectroscopia estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria com o objetivo principal do estudo dos níveis de energia de átomos e moléculas. A espectroscopia infravermelha (IV) e Raman estão relacionadas às vibrações moleculares. Embora os mecanismos básicos de sondagem destas vibrações são distintos em cada um e em decorrência disso

os espectros apresentam diferenças significativas. Existem casos em que apresenta-se bandas no espectro infravermelho e que em Raman são ausentes, e pode acontecer de maneira recíproca. Pode-se observar também que a amplitude relativa da banda em cada espectro é muito diferente. Com essas diferenças, em alguns casos a espectroscopia IV é superior a Raman e em outros a espectroscopia Raman fornece espectros mais úteis. Assim, de maneira geral pode-se dizer que a espectroscopia Raman e IV são técnicas complementares [48].

2.6.1 Espectro infravermelho

A variação no momento de dipolo elétrico em uma molécula como consequência de seu movimento vibracional ou rotacional é uma condição para que ocorra absorção da radiação IV [49]. Somente assim o campo elétrico oscilante da radiação incidente interage com a molécula originando os espectros. Em outras palavras, a espectroscopia no IV é baseada nas vibrações dos átomos numa molécula [50].

A região do espectro electromagnético correspondente à radiação IV é situada entre as regiões do visível e das microondas. A porção de maior utilidade para a identificação de moléculas orgânicas está situada entre $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ [51].

Ainda que uma molécula simples possa dar um espectro complexo, essa complexidade pode ser utilizada quando compara-se o espectro de uma substância desconhecida ao de um composto padrão. Uma correlação banda a banda é uma excelente evidência para a identidade das amostras [51]. É muito pouco provável que duas substâncias que não sejam enantiômeros (isômeros óticos), deem exatamente o mesmo espectro infravermelho.

2.6.2 Espectro Raman

Diferente da espectroscopia IV, a qual está relacionada com a absorção de radiação infravermelha de uma amostra, a espectroscopia Raman depende da radiação espalhada por ela. Se uma fonte de luz monocromática atinge sobre uma amostra, esta é espalhada por ela, gerando luz de mesma energia ou de energia diferente da incidente. Quando isto acontece apresenta-se dois casos, o primeiro é conhecido como espalhamento elástico e ocorre quando a luz incidente é transmitida diretamente através da amostra com a mesma frequência e é chamado espalhamento de Rayleigh. O segundo caso conhecido como espalhamento inelástico, se dá quando parte da radiação incidente é espalhada em frequências menores ou maiores que a radiação original ($E = h\nu$ ou $E = hc\lambda^{-1}$) e é chamado espalhamento Raman. A diferença de energia entre a radiação incidente e a espalhada corresponde à energia com que átomos presentes numa molécula estão vibrando, e essa frequência de vibração permite descobrir como os átomos estão ligados, ter informação sobre a geometria molecular, sobre como as espécies químicas presentes interagem entre si e com o ambiente [49].

2.7 Anestésicos locais

Os anestésicos locais são substâncias capazes de bloquear, de forma totalmente reversível, a geração e a propagação do potencial de ação em tecidos eletricamente excitáveis.

A cocaína, o primeiro AL, foi obtida da *Erythroxylon coca* (Erythroxylaceae), uma planta originada das montanhas andinas. Sua primeira utilização clínica foi anestesia tópica de córnea para procedimento oftálmico. Além disso, reconheceu-se a propriedade da droga em interromper a condução nervosa, sugerindo sua aplicação em anestesia de condução de nervos periféricos ou ao nível espinal [16].

Os ALs analisados neste estudo foram, Benzocaína ($C_9H_{11}NO_2$), Procaína ($C_{13}H_{20}N_2O_2$), Tetracaína ($C_{15}H_{24}N_2O_2$), Bupivacaína ($C_{18}H_{28}N_2O$), Etidocaína ($C_{17}H_{28}N_2O$), Lidocaína ($C_{14}H_{22}N_2O$) e Mepivacaína ($C_{15}H_{22}N_2O$), constituídos de um anel de benzeno (porção lipossolúvel) ligado a um grupamento amina através de uma cadeia intermediária que pode ser uma ligação éster ($-C=O$) ou amida ($-C-NH$). Esse tipo de ligação permite a classificação dos ALs: amino-ésteres (Benzocaína, Procaína e Tetracaína) e amino-amidas (Bupivacaína, Etidocaína, Lidocaína e Mepivacaína), respectivamente.

Os anestésicos locais bloqueiam fisicamente por interações lipofílicas (ocludindo o poro) os canais de sódio das membranas dos terminais dos neurônios. Como o potencial de ação é dependente do influxo de sódio, ao não ocorrer não há propagação do sinal nervoso.

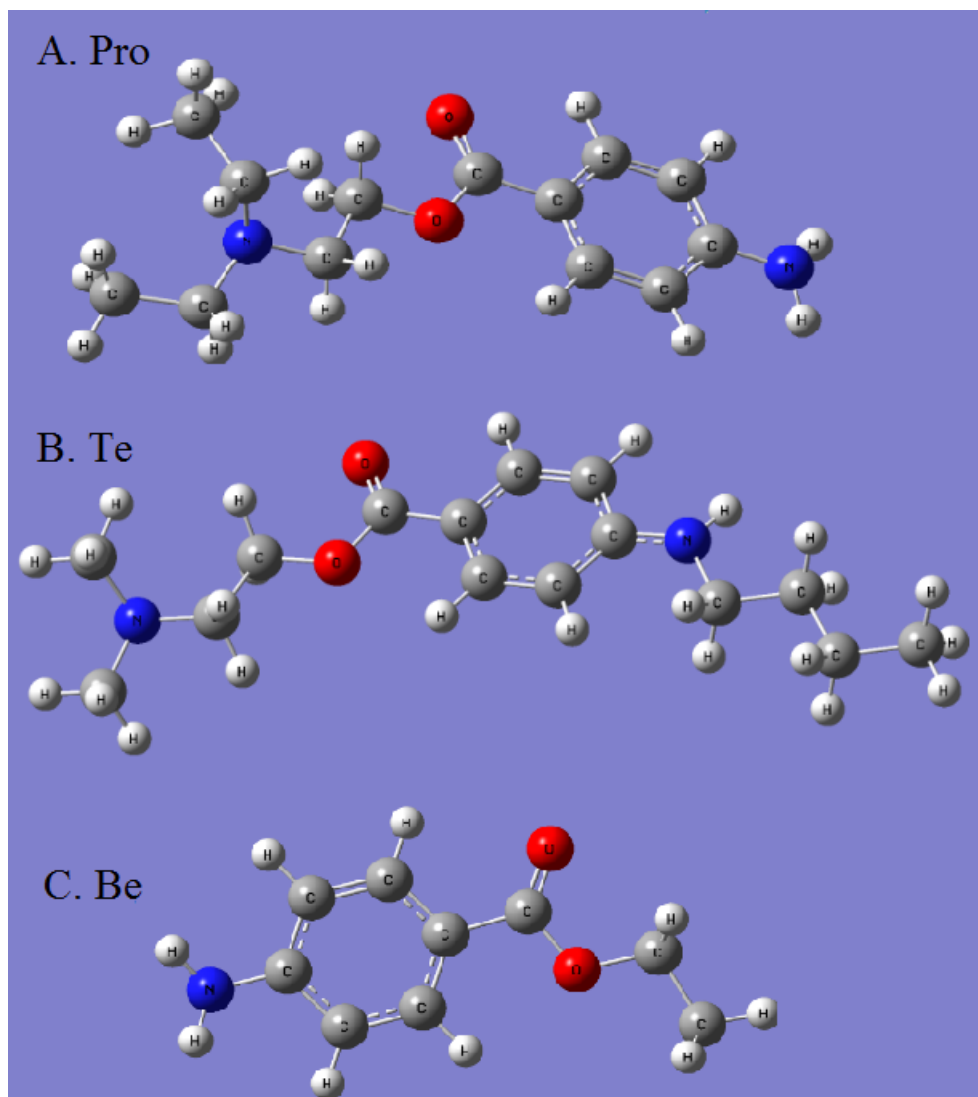
Anestésicos locais são bases orgânicas fracas, pobremente solúveis em água. Por isso, as soluções comerciais são preparadas como sais ácidos (hidrossolúvel), geralmente obtidos por adição de ácido clorídrico. Assim, apesar de os agentes serem bases fracas, as preparações farmacêuticas (sais de hidrocloreto) são levemente ácidas [16].

3 Materiais e Métodos

3.1 Materiais estudados

O objeto do presente estudo são os anestésicos locais tipo amino-ésteres Procaína (Pro), Tetracaína (Te) e Benzocaína (Be), ver Figura 2 e amino-amidas Bupivacaína (Bu), Etidocaína (Eti), Lidocaína (Li), Mepivacaína (Me), ver Figura 3.

Figura 2 – Estrutura otimizada de anestésicos locais amino-ésteres. A. procaína B. tetracaína C. benzocaína



Fonte: Próprio autor

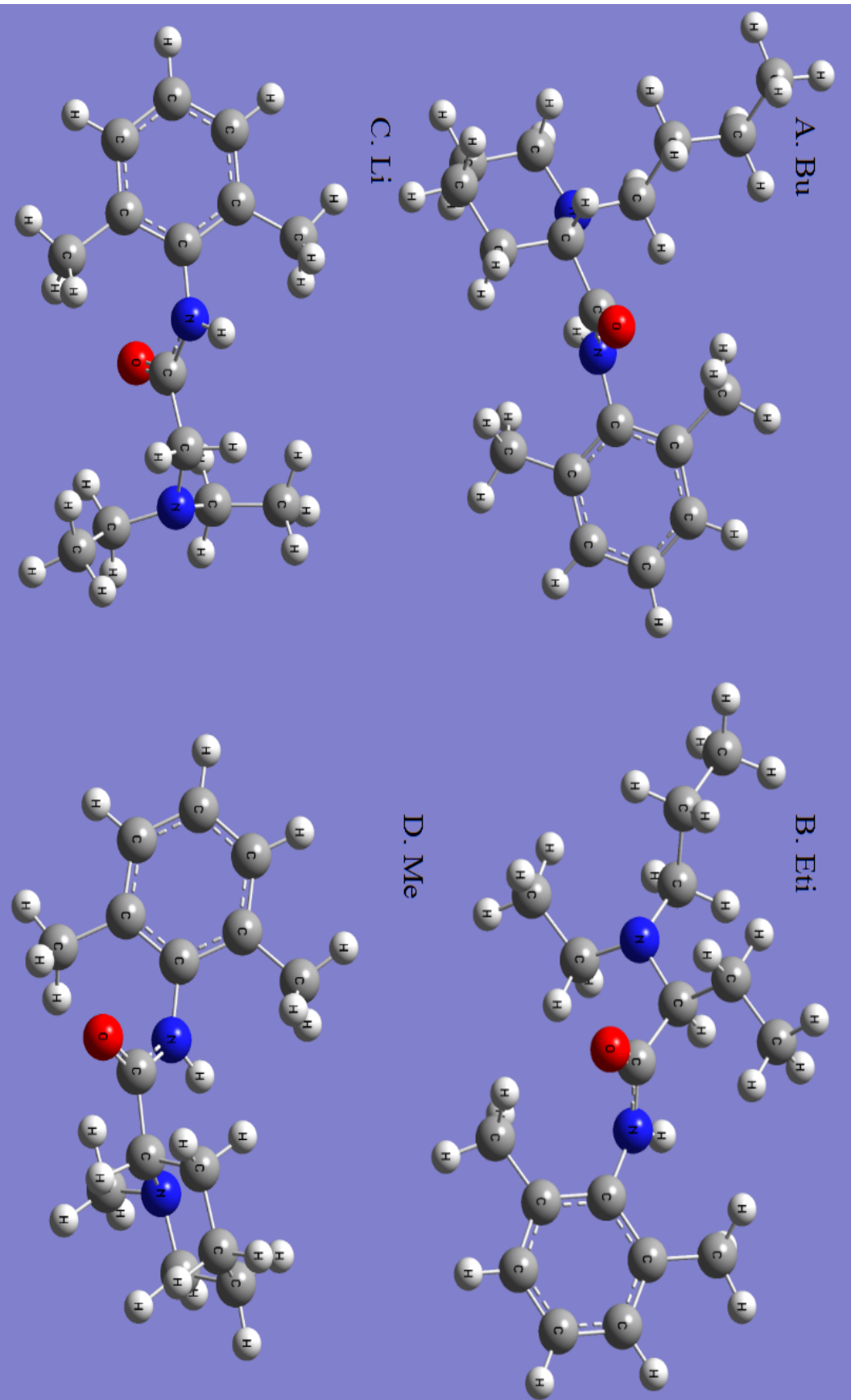


Figura 3 – Estrutura otimizada de anestésicos locais amino-amidas. A. bupivacaína B. etidocaína C. lidocaína D. mepivacaína

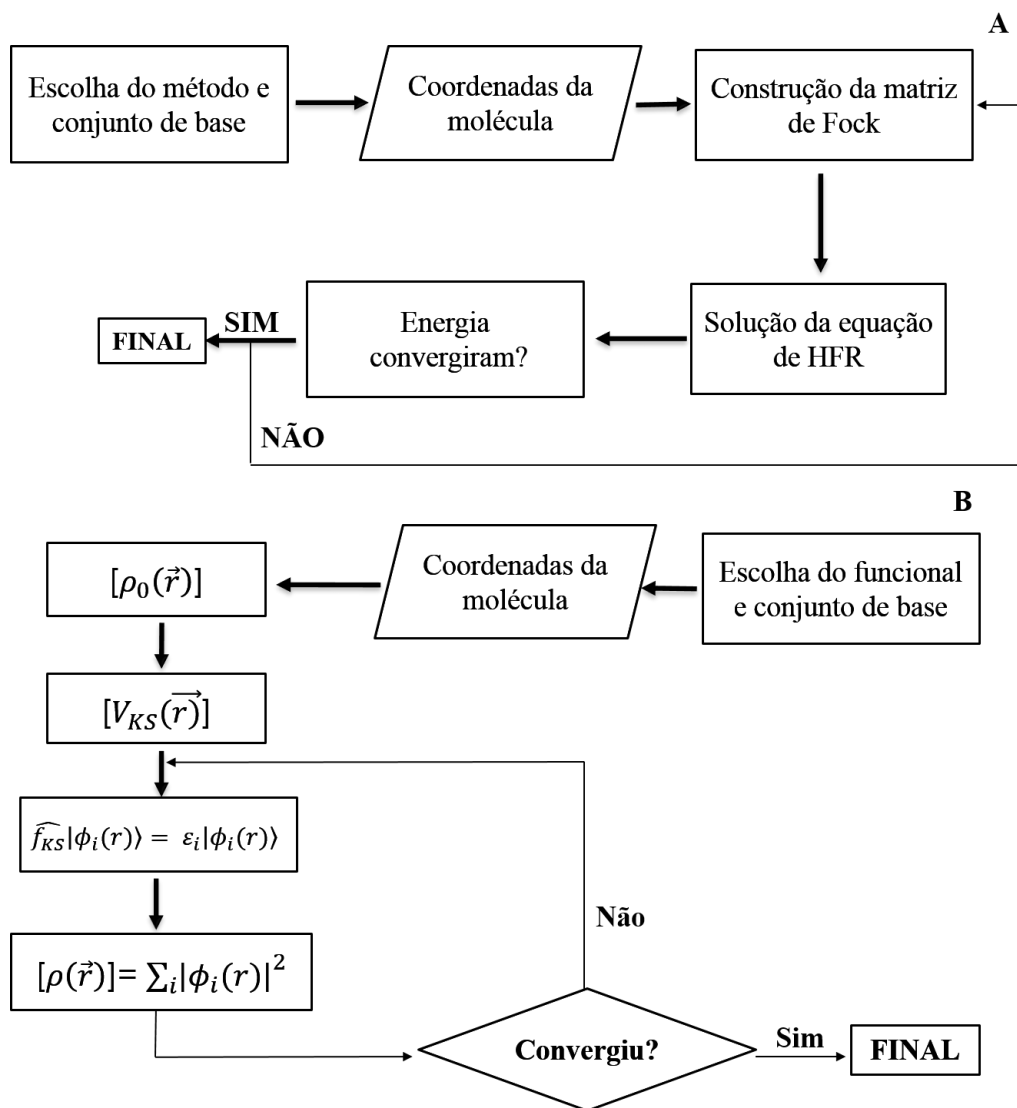
Fonte: Próprio autor

3.2 Estratégias de cálculo

Os cálculos do presente trabalho foram realizados no Laboratório de Biofísica e Mecânica Molecular (LBMM), do departamento de Física da Universidade Estadual de Londrina. Para todos os cálculos foi empregado o software Gaussian 09 [35]. Inicialmente realizou-se a otimização de geometria dos anestésicos de forma isolada, usando os métodos de Hartree-Fock (HF) e teoria do funcional de densidade (DFT), com o funcional Becke3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) [36] combinado com os conjuntos base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**. A posição de mínimo foi garantida pelo fato de todas as freqüências vibracionais serem reais. Seguidamente, foram calculadas as propriedades óticas lineares e não lineares (momento de dipolo μ , primeira polarizabilidade α , e a hiperpolarizabilidade β) junto com as energias dos orbitais HOMO (orbital molecular ocupado mais alto, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (orbital molecular não ocupado mais baixo, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*).

As equações dos métodos HF e DFT são resolvidas de forma autoconsistente (Fig. 4) no software Gaussian 09, para o calculo da energia e propriedades elétricas.

Figura 4 – Fluxograma do ciclo autoconsistente para a determinação da energia e das propriedades do sistema usando os métodos HF(A) e DFT (B).



3.2.1 Propriedades elétricas

O programa Gaussian 09 realiza o cálculo das propriedades elétricas momento de dipolo total $\|\mu\|$, polarizabilidade média $\langle\alpha\rangle$ e hiperpolarizabilidade total β_{tot} utilizando as seguintes equações:

- Momento de dipolo total:

$$\|\mu\| = \sqrt{\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2}. \quad (3.1)$$

- Polarizabilidade média,

$$\langle\alpha\rangle = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}). \quad (3.2)$$

- Hiperpolarizabilidade total:

$$\beta_{total} = \sqrt{\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2}, \quad (3.3)$$

onde $\beta_x = (\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})$, $\beta_y = (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})$ e $\beta_z = (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})$,

- Hiperpolarizabilidade na direção do momento de dipolo:

$$\beta_{vec} = \sum_{i=1}^3 \frac{\mu_i \beta_i}{\|\mu\|} = \frac{\mu_x \beta_x + \mu_y \beta_y + \mu_z \beta_z}{\|\mu\|}. \quad (3.4)$$

3.2.2 Energias HOMO e LUMO

Neste estudo, os cálculos das propriedades eletrônicas HOMO e LUMO dos ALs foram realizados usando os métodos HF e DFT/B3LYP utilizando os conjuntos de funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G** e baseados nas estruturas otimizadas de cada molécula estudada. Todos os cálculos foram feitos usando o programa Gaussian 09. O GAP de energia HOMO-LUMO foi calculado a partir da formula:

$$GAP = LUMO - HOMO. \quad (3.5)$$

Essa diferença de energia entre estes orbitais é um parâmetro importante para determinar as propriedades de transporte elétrico molecular (potencial de ionização e afinidade eletrônica) já que o gap de energia é uma medida da condutividade eletrônica [52].

3.2.3 Espectroscopia Infravermelho e Raman

Para cada geometria otimizada dos ALs foram efetuados cálculos das frequências vibracionais (infravermelho e Raman). No sentido de comparar os espectros teórico obtidos com espectros experimentais, as frequências vibracionais foram previamente escaladas, usando os correspondentes fatores de escala para cada função base e método empregado (Tabela 1).

Tabela 1 – Fatores de escala para cada função base e método empregado HF e B3LYP

Funções base	HF	B3LYP
6-31G	0,903	0,962
6-31G*	0,899	0,961
6-31+G*	0,897	0,964
6-31+G**	0,904	0,964
6-311G	0,892	0,961
6-311G*	0,904	0,966
6-311+G*	0,953	0,962
6-311+G**	0,910	0,968

Fonte: Precomputed vibrational scaling factors <http://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>
(2016)

4 Resultados e Discussão

4.1 Propriedades elétricas

4.1.1 Momento de dipolo, polarizabilidade e hiperpolarizabilidade usando o método HF e B3LYP

Propriedades ópticas lineares e não-lineares de anestésicos locais têm atraído uma atenção considerável tanto ao nível prático como teórico, estes materiais orgânicos podem apresentar grande resposta óptica não-linear (ONL)[53]. Dois fatores são atribuídos às propriedades ONL de tais moléculas em um campo elétrico: distribuição de cargas alterada no estado fundamental das porções do doador e receptor e o melhoramento dessa redistribuição de cargas.

O momento de dipolo $\|\mu\|$ em uma molécula é uma propriedade importante, ela é usada principalmente para estudar as interações intermoleculares, já que entre maior seja o momento de dipolo, maior serão as interações [54]. Para esta propriedade $\|\mu\|$, usando o método HF, foram obtidos valores entre 3,2 Debye a 5,0 Debye, e 2,7 Debye a 4,3 Debye para os ALs amino-ésteres (benzocaína (Be), procaína (Pro), tetracaína (Te)) e amino-amidas (bupivacaína (Bu), etidocaína (Eti), lidocaína (Li), mepivacaína (Me)) respectivamente, a partir das bases usadas (Fig. 5 e Tabelas 2 e 3). Os maiores valores de $\|\mu\|$ foram encontrados no anestésico local Te (4,29 Debye-5,02 Debye) e os menores foram determinados em Li (2,70 Debye-3,12 Debye). Os anestésicos locais, Me, Et e Bu, apresentam valores similares de $\|\mu\|$ em cada um dos conjuntos base empregados.

Usando o método B3LYP encontrou-se um intervalo de valores entre 3,5 Debye a 5,2 Debye, e 2,5 Debye a 4,0 Debye para os anestésicos amino-ésteres e amino-amidas respectivamente, a partir dos conjuntos base usados. Os valores maiores de $\|\mu\|$ foram encontrados em Te (4,62 Debye-5,21 Debye) e os menores foram determinados no amino-amida Li (2,57 Debye-2,87 Debye) (Fig. 6 e Tabelas 2 e 3).

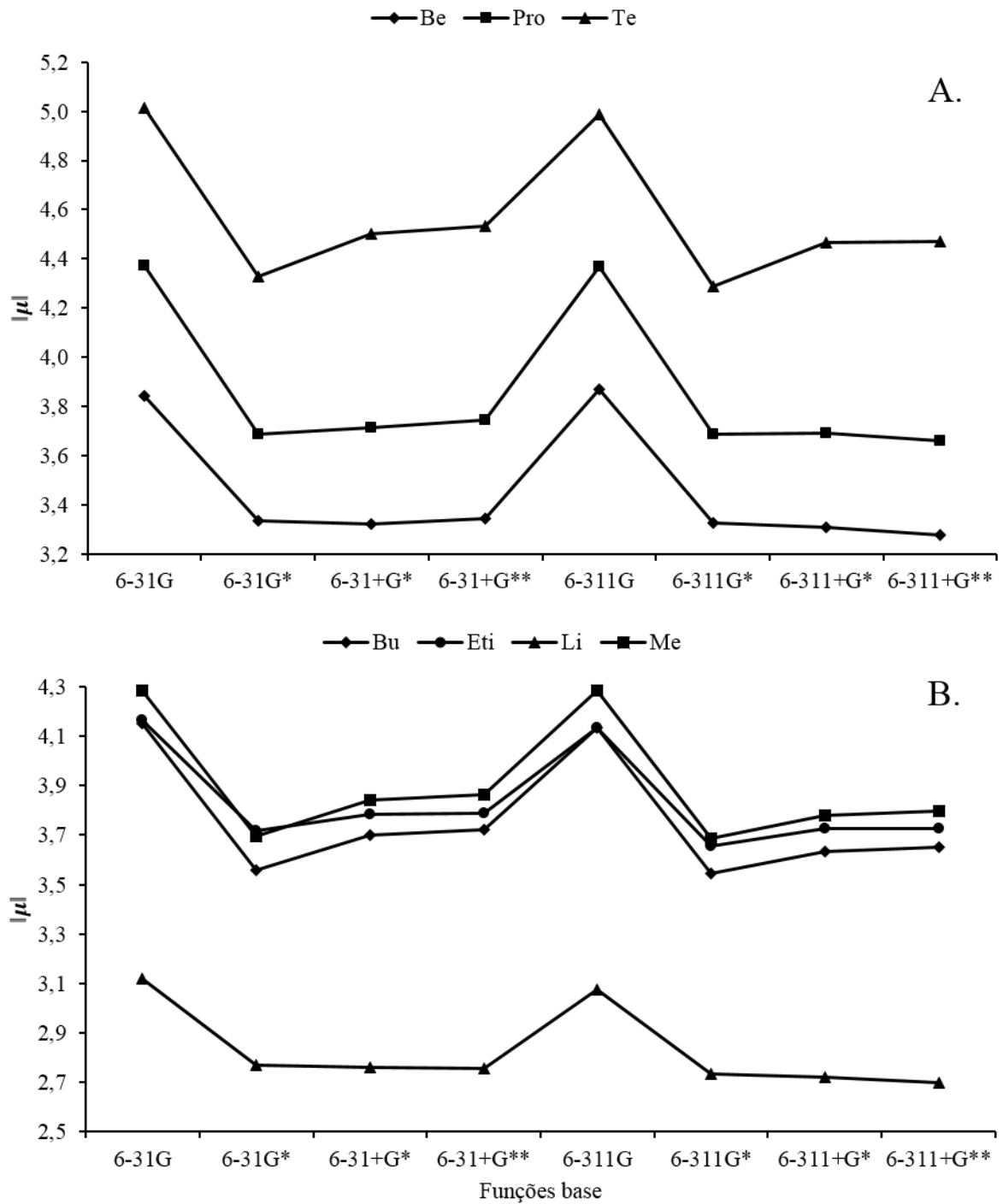
Os anestésicos locais Me, Et e Bu, não apresentam diferenças na variação do momento de dipolo em todos os conjuntos base (Fig. 6).

Os valores de momento de dipolo nas bases com funções difusas (+) e polarizadas (*, **) (6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**), usando os métodos HF e B3LYP, são menores em 13% e 12%, respectivamente, que as bases 6-31G e 6-311G (Fig 5 e 6).

Os valores de momento de dipolo usando o método B3LYP são muito próximos aos valores do método de HF, ou seja, nas bases onde aumenta ou diminui o momento de dipolo também nessas mesmas bases aumenta ou diminui no método B3LYP.

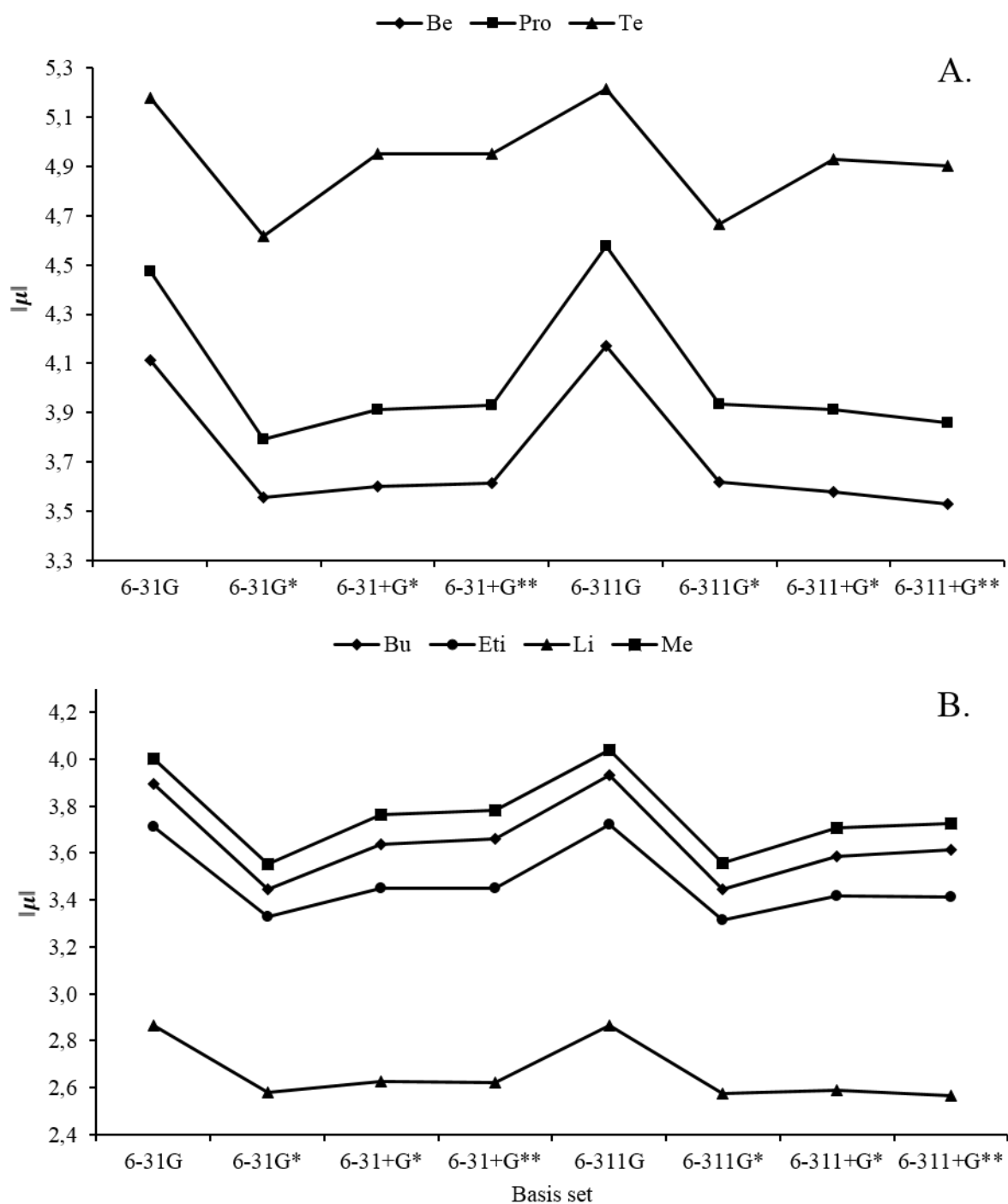
Dados experimentais desta propriedade elétrica das moléculas estudadas não foram encontradas, só encontrou-se um estudo de química teórica a partir do método AM1 realizado por Remko et al. 1996, que analisou diversos anestésicos locais (procaína, 2-cloroprocaína, tetracaína, benzocaína, procainamida, lidocaína, tocaínida, mepivacaína, ropivacaína, bupivacaína, etidocaína e prilocaína), cujos valores são menores em 100% até 60% dos determinados neste estudo com os métodos B3LYP e HF em todas as moléculas [55].

Figura 5 – Momento de dipolo $||\mu||$ (Debye) em função das bases, obtido usando o método de HF para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).



Fonte: Próprio autor

Figura 6 – Momento de dipolo $||\mu||$ (Debye) em função das bases, usando o método de B3LYP para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).



Fonte: Próprio autor

A polarizabilidade de uma molécula é uma medida da facilidade com que seus elétrons e núcleos podem ser deslocados das suas posições médias. Quanto maior a facilidade com a qual podem ser deslocados os elétrons e núcleos observa-se maior polarizabilidade [56]. Para

a polarizabilidade média $\langle\alpha\rangle$, usando o método HF, foi obtido um intervalo de valores entre 95 a.u a 195 a.u para os amino-ésteres (Be, Pro, Te) e 140 a.u a 210 a.u para amino-amidas (Bu, Eti, Li, Me). (Fig. 7 e Tabelas 2 e 3).

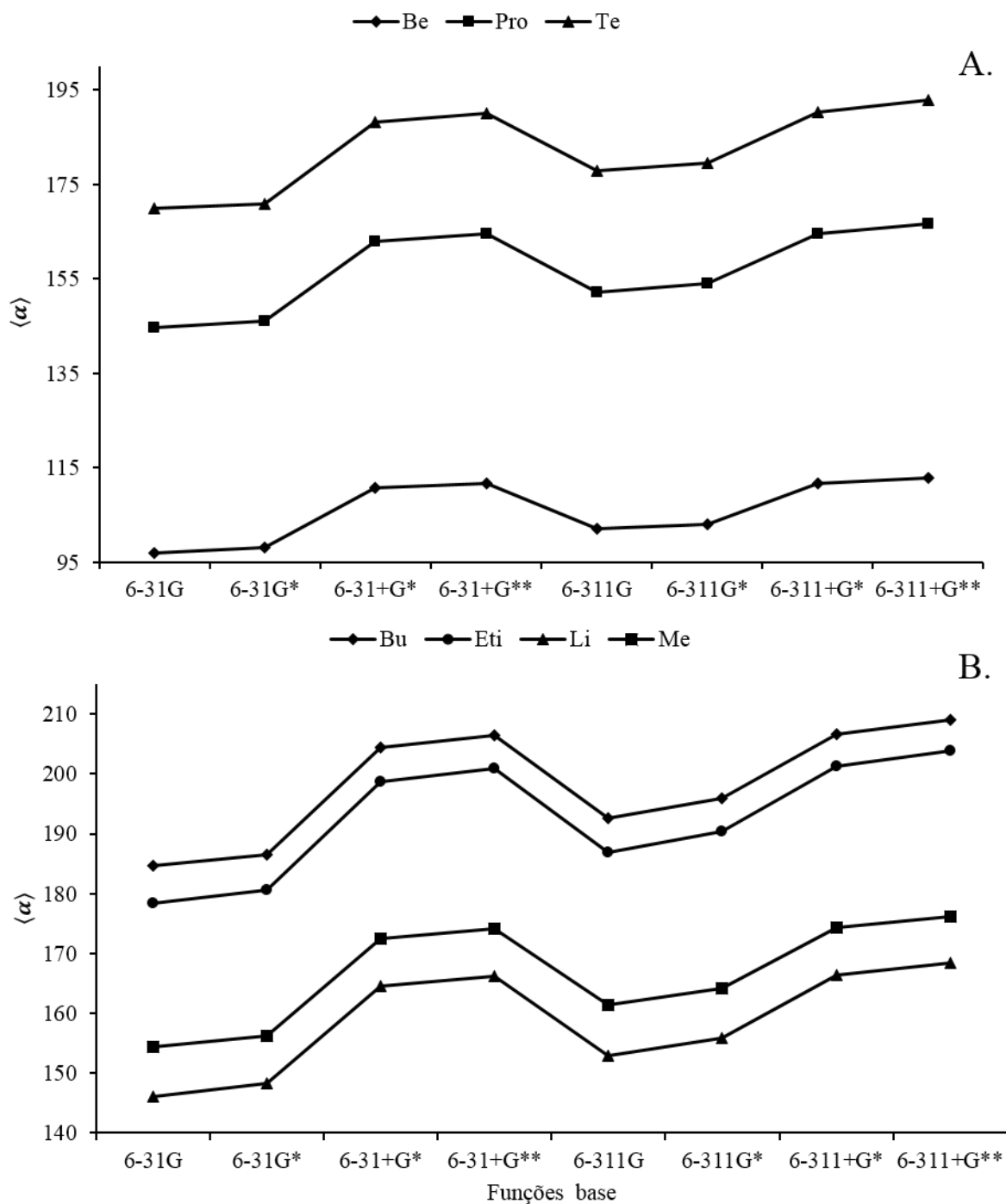
Encontraram-se valores entre 109 a.u a 219 a.u e 159 a.u a 231 a.u para os anestésicos amino-ésteres e amino-amidas respectivamente, usando o método B3LYP (Fig. 8 e Tabelas 2 e 3). Os maiores valores de polarizabilidade média em HF e B3LYP para todos os anestésicos locais foram estimados na base 6-311+G**, enquanto aos menores valores foram encontrados nas bases 6-31G (Fig. 7 e 8).

Nesta propriedade $\langle\alpha\rangle$, os valores obtidos para os anestésicos amino-ésteres (Be, Pro, Te) e amino-amidas (Bu, Eti, Li, Me) em B3LYP foram 10% maiores que os registrados em HF.

A análise do efeito dos conjuntos base é significativo para uma boa avaliação da polarizabilidade molecular [56]. Neste estudo, o efeito foi evidenciado na mudança dos valores da polarizabilidade média quando é acrescentada uma função difusa (6-31+G* e 6-311+G*), apresentando um aumento de 10% e 12%, tanto no método HF como em B3LYP, respectivamente. A menor polarizabilidade usando ambos métodos foi encontrada na molécula de Be, e o maior valor foi determinado em Bu (Fig 7 e 8). Este resultado pode ser atribuído ao fato de que Bu é a maior molécula entre todos os anestésicos estudados (49 átomos e 158 elétrons) o que leva a um maior número de momentos de dipolos induzidos e com isso uma maior polarizabilidade.

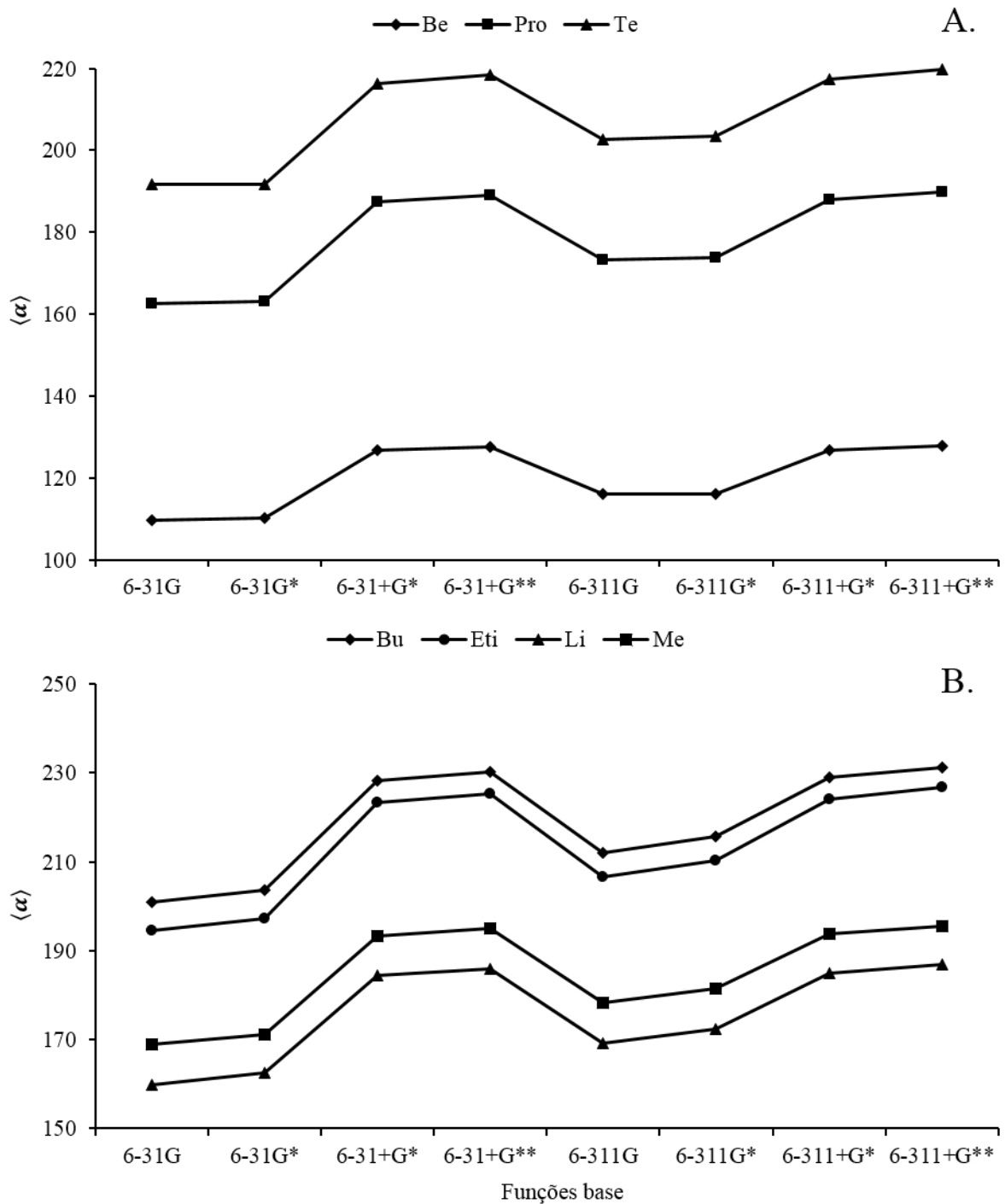
Os valores experimentais de polarizabilidade dos diferentes anestésicos locais estudados, foram encontrados na base de dados DrugBank [57], os valores desta propriedade estavam em unidade de Angstrom cúbico (Å^3) e realizou-se a conversão para unidades atômicas (a.u) [58]. Para o caso da Be está registrado o valor de 117,46 a.u, o método com o qual se obteve maior semelhança a este valor foi B3LYP. No caso da Pro, o valor experimental é de 180,43 a.u, sendo semelhante também aos valores obtidos com B3LYP e da mesma forma para Te (211,12 a.u). Para a Bu o valor experimental é de 230,10 a.u, sendo semelhantes aos obtidos pelo método B3LYP, da mesma forma foi encontrado para os demais anestésicos amino-amidas, Eti (224,65 a.u), Li (186,9 a.u), Me (192,55 a.u). Determinando então, que o método de Teoria do funcional da densidade, usando B3LYP registrou dados mais precisos em comparação com o método de Hartree-Fock. Estes resultados coincidem com outros estudos que demonstram que propriedades elétricas moleculares podem ser reproduzidas com boa precisão usando DFT [59, 60].

Figura 7 – Polarizabilidade média $\langle\alpha\rangle$ (a.u) em função das bases, obtida usando o método de HF para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).



Fonte: Próprio autor

Figura 8 – Polarizabilidade média $\langle\alpha\rangle$ (a.u) em função das bases, usando o método de B3LYP para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).



Na projeção do vetor $\vec{\beta}$ na direção do momento de dipolo, expressa como β_{vec} , encontrou-se um intervalo de valores entre 210 a.u a 950 a.u para os anestésicos amino-

ésteres (Be, Pro, Te) e 10 a.u a 152 a.u para os amino-amidas (Bu, Eti, Li, Me) a partir das bases utilizadas no método HF (Fig. 9 e Tabelas 2 e 3).

No caso dos anestésicos amino-ésteres, Te apresenta os maiores valores de β_{vec} para todas as bases utilizadas, cujos valores estão entre 618 a.u a 947 a.u. E os menores valores foram determinados em Be, 213 a.u a 450 a.u, com todas as bases (Fig. 9).

Nos ALs amino-amidas, Eti apresenta os maiores valores de β_{vec} entre 17,4 a.u e 151,09 a.u, e os menores entre 10 e 32 a.u, foram registrados em Li.

Usando o método B3LYP foi registrado um intervalo de valores entre 1910 a.u a 498 a.u e 2 a.u a 400 a.u para os anestésicos amino-ésteres e amino-amidas respectivamente, a partir das bases usadas. No caso da Te apresenta os maiores valores de β_{vec} para os amino-ésteres, cujos valores ficam entre 1358 a.u a 1910 a.u. Enquanto à Be com os menores valores entre 499 a.u e 859 a.u (Fig. 10 e Tabelas 2 e 3). Nos amino-amidas, a Eti mostrou os maiores valores, para todas as bases utilizadas, 48 a.u até 400 a.u

Os valores de β_{vec} nos anestésicos locais amino-ésteres usando as funções base 6-31G e 6-311G com funções difusas (+) e polarizadas (*,**) (6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311G*, 6-311+G* e 6-311+G**) usando os métodos HF e B3LYP, são menores em um 36% e 29%, respectivamente, que aqueles obtidos usando os conjuntos base 6-31G e 6-311G. Enquanto a os anestésicos amino-amidas, apresentam variações entre cada base empregada em HF e B3LYP (Fig. 9 e 10).

Figura 9 – $\|\beta_{vec}\|$ (a.u) em função das bases, obtido usando o método de HF para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).

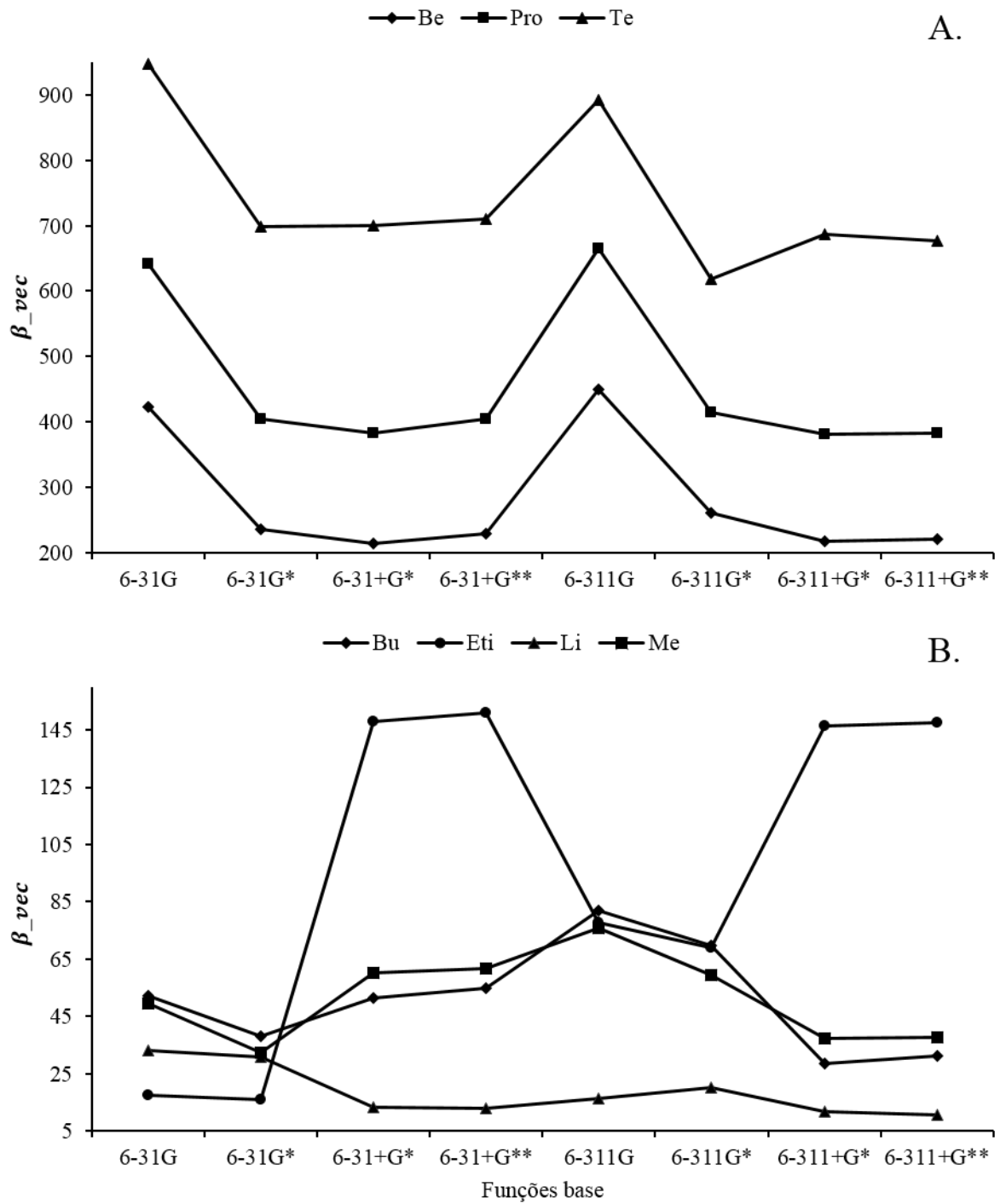
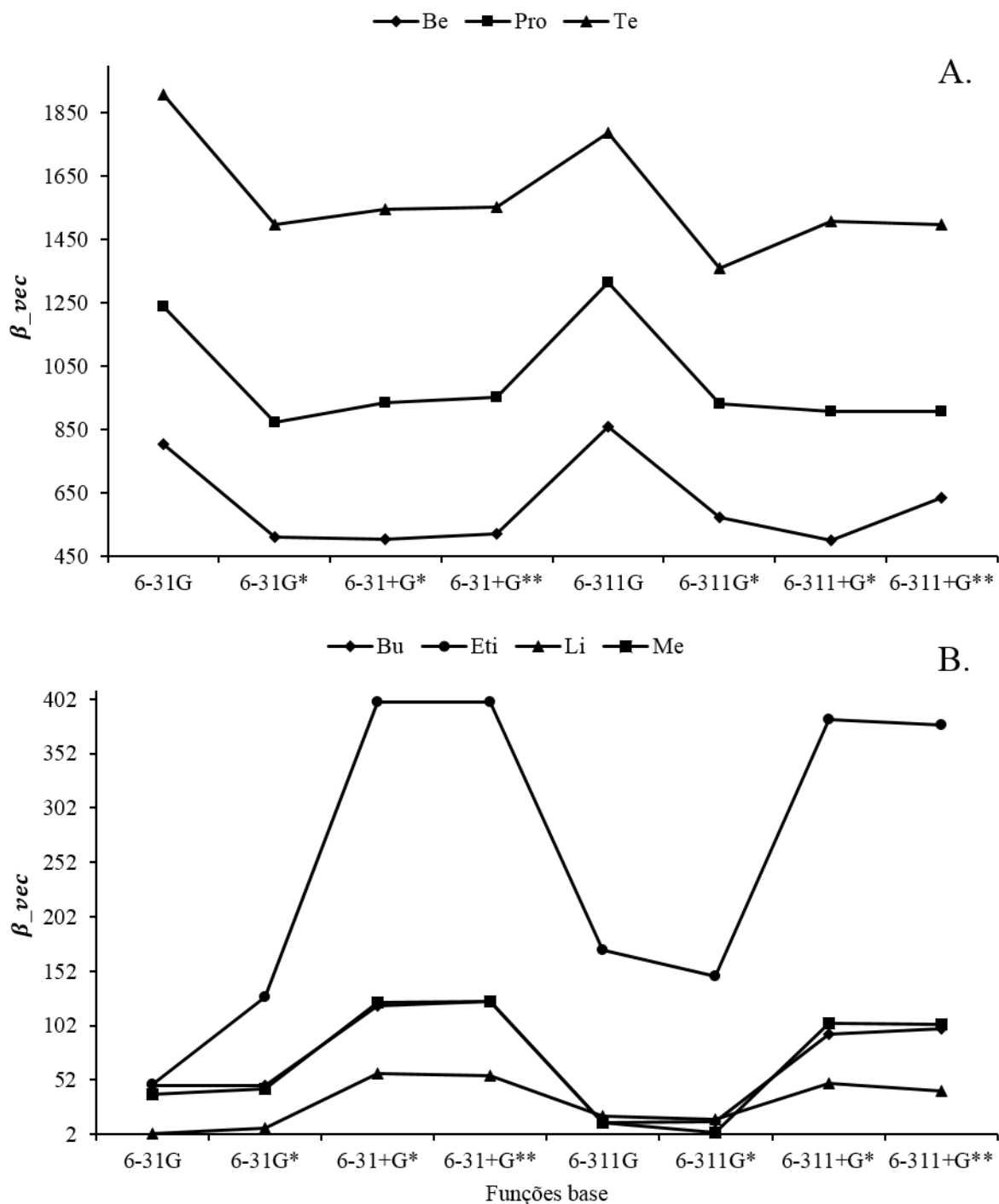


Figura 10 – $\|\beta_{vec}\|$ (a.u) em função das bases, obtido usando o método de B3LYP para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).



Os valores da magnitude da primeira hiperpolarizabilidade (β_{total}) encontram-se em um intervalo entre 586 a.u a 1251 a.u, e 41 a.u a 202 a.u para os ALs amino-esteres (Be, Pro,

Te) e amino-amidas (Bu, Eti, Li, Me) respectivamente, a partir das bases usadas no método HF (Fig. 11 e Tabelas 2 e 3).

Para B3LYP, em β_{total} foram observados valores entre 1057 a.u e 2173 a.u e 33 a.u e 483 a.u para os anestésicos amino-ésteres (Be, Pro, Te) e amino-amidas (Bu, Eti, Li, Me) respectivamente, a partir das bases usadas (Fig. 11 e Tabelas 2 e 3).

Neste estudo, foi observado que nos anestésicos locais amino-ésteres Be, Pro, Te, os valores de β_{total} usando as bases 6-31G e bases 6-311G com funções difusas (+) e polarizadas (*, **) (6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311G*, 6-311+G* e 6-311+G**) usando os métodos HF e B3LYP, são menores em um 28% e 23%, respectivamente, que aqueles obtidos usando as bases 6-31G e 6-311G. Demonstrando-se assim para esta propriedade que quando se incluem funções difusas e polarizadas existe uma melhor descrição das moléculas e dados mais exatos (com menos desvio) para os métodos empregados.

Já para os anestésicos amino amida Bu, Eti, e Li existe um aumento dos valores de β_{total} em um 57% quando a uma base 6-311G ou 6-31G é adicionada uma função difusa (+), este resultado é observado no método HF e B3LYP (Fig. 11 e 12).

Figura 11 – Primeira hiperpolarizabilidade β_{total} (a.u) em função das bases, obtida usando o método de HF para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).

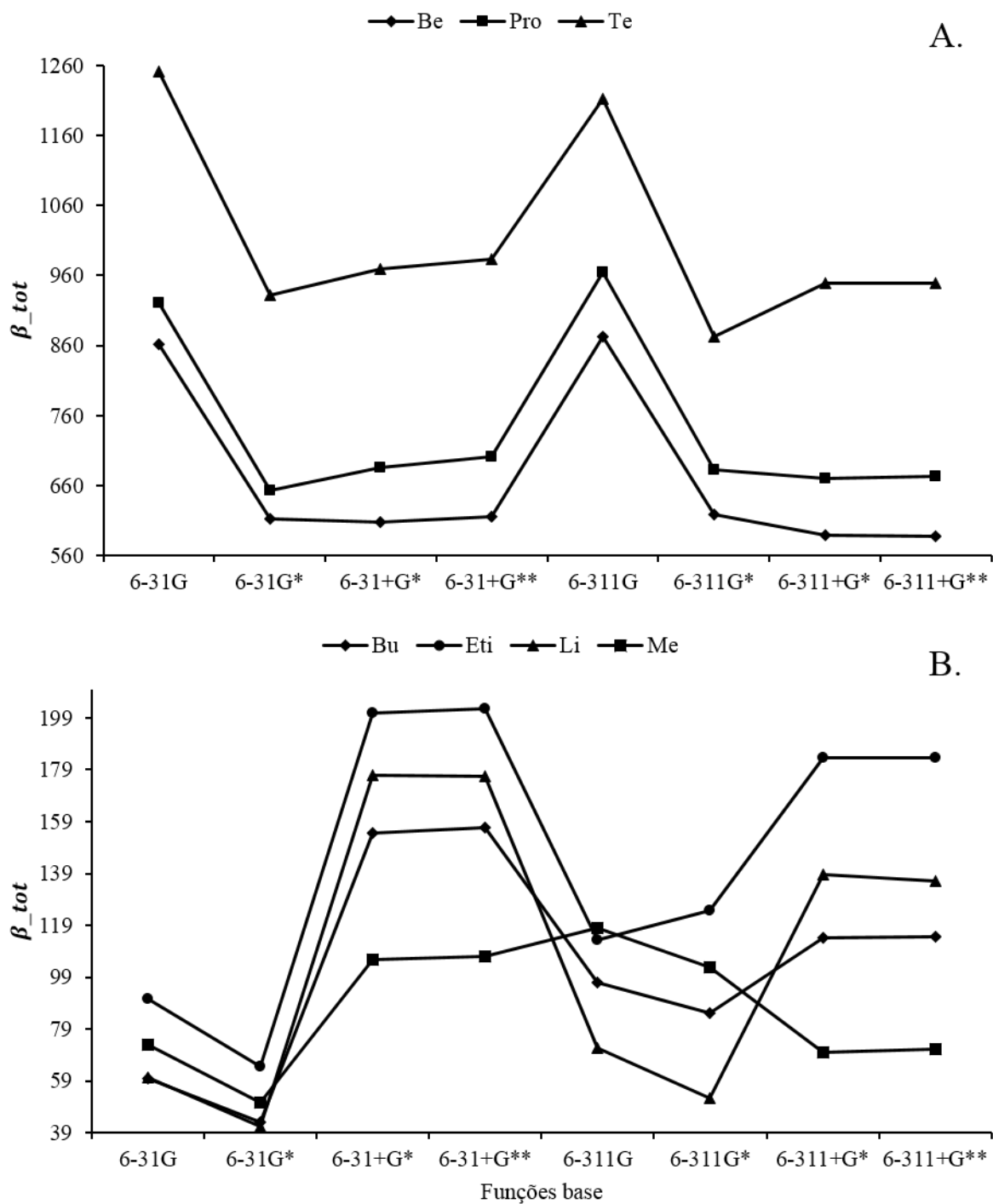
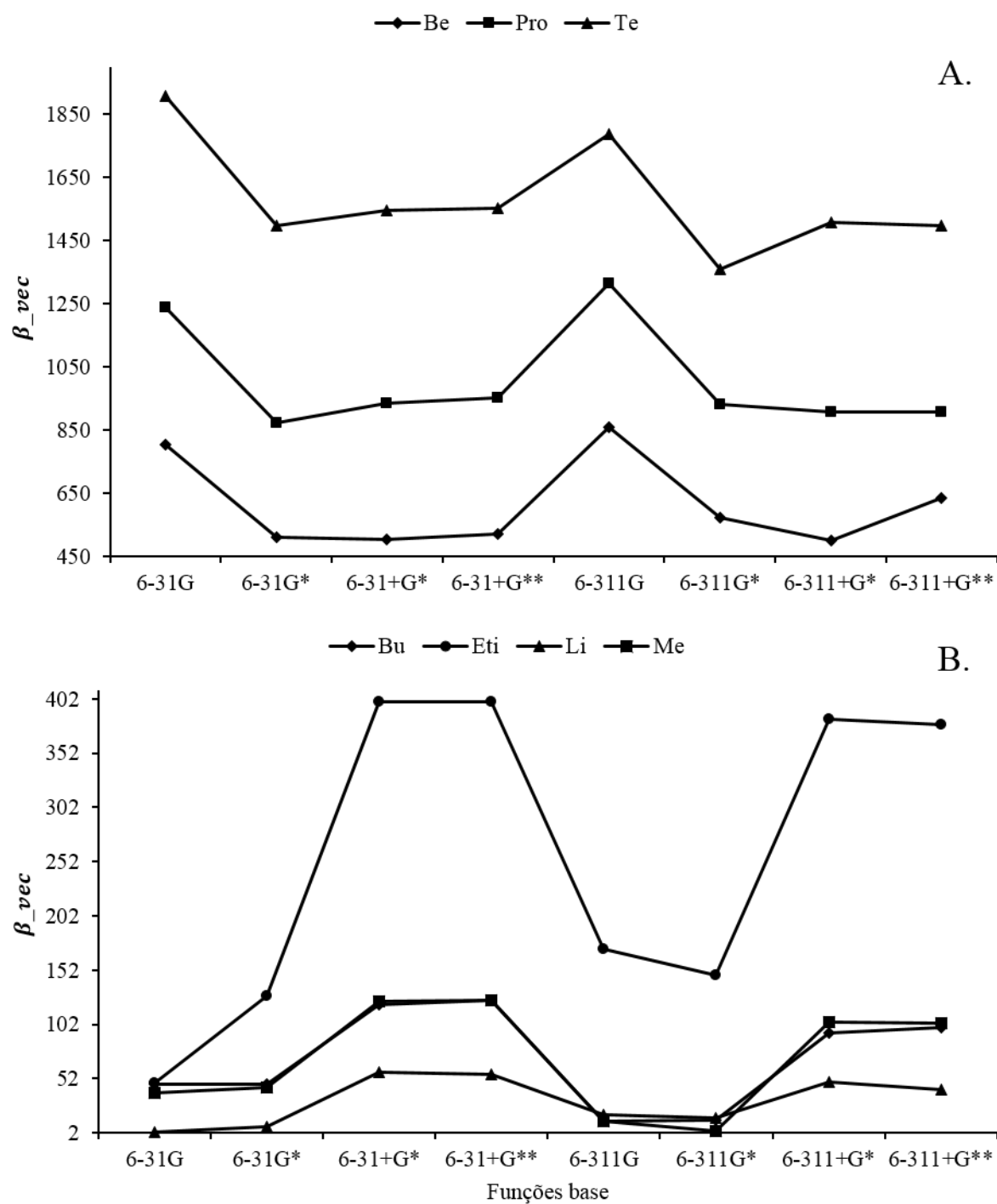


Figura 12 – Primeira hiperpolarizabilidade β_{total} (a.u) em função das bases, usando o método de B3LYP para Be, Pro, Te (A) e para Bu, Eti, Li, Me (B).



Fonte: Próprio autor

Tabela 2 – Propriedades elétricas $\|\mu\|$ (Debye), $\langle\alpha\rangle$ (a.u), $\|\beta_{vec}\|$ (a.u), e β_{total} (a.u) em função das bases, obtidas usando o método de HF e B3LYP para Be, Pro, Te.

Benzocaína								
Bases	$\ \mu\ $		$\langle\alpha\rangle$		$\ \beta_{vec}\ $		β_{total}	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	3,84	4,11	96,97	109,71	423,04	805,34	862,08	1387,87
6-31G*	3,33	3,55	98,13	110,07	235,37	511,04	612,75	1057,34
6-31+G*	3,32	3,60	110,83	126,69	213,66	504,94	607,31	1136,45
6-31+G**	3,34	3,61	111,72	127,55	228,35	521,03	615,17	1141,21
6-311G	3,87	4,17	102,06	116,11	449,84	858,39	873,07	1436,08
6-311G*	3,33	3,62	103,10	116,19	261,48	570,87	618,10	1080,66
6-311+G*	3,31	3,58	111,65	126,75	218,21	499,88	588,35	1091,87
6-311+G**	3,28	3,53	112,77	127,81	221,35	635,61	587,48	1266,87
Procaína								
Bases	$\ \mu\ $		$\langle\alpha\rangle$		$\ \beta_{vec}\ $		β_{total}	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	4,37	4,47	144,61	162,68	641,90	1236,96	921,50	1517,28
6-31G*	3,69	3,79	145,95	163,20	405,00	871,94	652,15	1149,40
6-31+G*	3,71	3,91	162,82	187,41	383,29	933,69	685,73	1378,33
6-31+G**	3,75	3,93	164,49	189,00	403,83	952,79	701,76	1392,89
6-311G	4,37	4,57	152,21	173,29	664,32	1315,73	964,95	1648,38
6-311G*	3,69	3,94	153,90	173,84	414,74	931,23	681,50	1232,07
6-311+G*	3,69	3,91	164,56	187,89	380,60	908,23	669,16	1323,87
6-311+G**	3,66	3,86	166,61	189,86	382,25	906,10	673,49	1329,71
Tetracaína								
Bases	$\ \mu\ $		$\langle\alpha\rangle$		$\ \beta_{vec}\ $		β_{total}	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	5,02	5,18	170,00	191,62	947,46	1908,59	1250,92	2173,35
6-31G*	4,33	4,62	170,80	191,83	698,03	1499,27	932,37	1722,32
6-31+G*	4,50	4,95	188,03	216,38	699,73	1544,19	969,06	1859,52
6-31+G**	4,53	4,95	190,10	218,33	710,66	1551,78	983,14	1871,84
6-311G	4,99	5,21	177,80	202,75	891,76	1787,80	1212,43	2102,82
6-311G*	4,29	4,67	179,41	203,50	618,59	1358,88	872,97	1614,17
6-311+G*	4,47	4,93	190,18	217,32	687,29	1508,41	948,36	1814,58
6-311+G**	4,47	4,90	192,78	219,82	677,39	1499,17	949,22	1818,54

Fonte: Próprio autor

Tabela 3 – Propriedades elétricas $\|\mu\|$ (Debye), $\langle\alpha\rangle$ (a.u.), $\|\beta_{vec}\|$ (a.u.), e β_{total} (a.u) em função das bases, obtidas usando o método de HF e B3LYP para Bu, Eti, Li, Me.

Bupivacaína								
Bases	$\ \mu\ $		$\langle\alpha\rangle$		$\ \beta_{vec}\ $		β_{total}	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	4,15	3,89	184,68	200,85	52,21	46,90	60,06	159,04
6-31G*	3,56	3,45	186,57	203,65	38,23	46,93	43,09	157,93
6-31+G*	3,70	3,64	204,35	228,22	51,36	119,75	154,56	274,65
6-31+G**	3,72	3,66	206,42	230,13	54,93	124,58	156,63	277,18
6-311G	4,13	3,93	192,66	211,92	82,10	13,09	96,87	88,29
6-311G*	3,55	3,45	195,91	215,82	69,68	13,95	85,07	85,56
6-311+G*	3,63	3,59	206,66	228,98	28,39	93,96	114,31	222,20
6-311+G**	3,65	3,62	209,11	231,31	31,29	99,08	114,50	223,98
Etidocaína								
Bases	$\ \mu\ $		$\langle\alpha\rangle$		$\ \beta_{vec}\ $		β_{total}	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	4,17	3,71	178,41	194,47	17,43	48,12	90,58	127,54
6-31G*	3,72	3,33	180,66	197,31	15,80	128,04	64,70	188,38
6-31+G*	3,78	3,45	198,77	223,24	148,08	399,41	200,72	483,76
6-31+G**	3,79	3,45	200,93	225,26	151,09	399,30	202,63	482,50
6-311G	4,13	3,72	186,92	206,58	77,62	170,83	113,35	238,31
6-311G*	3,66	3,31	190,40	210,35	69,05	146,92	124,51	206,38
6-311+G*	3,73	3,42	201,23	224,14	146,58	382,82	183,52	459,10
6-311+G**	3,73	3,41	203,83	226,66	147,69	378,08	183,55	453,27
Lidocaína								
Bases	$\ \mu\ $		$\langle\alpha\rangle$		$\ \beta_{vec}\ $		β_{total}	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	3,12	2,87	146,10	159,86	33,14	2,37	60,40	103,29
6-31G*	2,77	2,58	148,23	162,48	30,70	7,14	41,33	113,68
6-31+G*	2,76	2,63	164,56	184,45	13,20	58,12	176,80	365,85
6-31+G**	2,76	2,62	166,21	186,03	12,93	56,06	176,31	360,17
6-311G	3,07	2,87	152,83	169,27	16,36	18,27	71,75	43,02
6-311G*	2,73	2,58	155,94	172,40	20,05	16,15	52,23	80,67
6-311+G*	2,72	2,59	166,42	184,99	11,77	48,64	138,66	316,32
6-311+G**	2,70	2,57	168,43	187,01	10,43	41,72	135,93	303,28
Mepivacaína								
Bases	$\ \mu\ $		$\langle\alpha\rangle$		$\ \beta_{vec}\ $		β_{total}	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	4,28	4,00	154,41	168,86	49,48	38,65	73,01	101,82
6-31G*	3,69	3,55	156,29	171,18	32,45	43,62	50,64	112,99
6-31+G*	3,84	3,76	172,57	193,41	60,19	123,11	105,66	189,59
6-31+G**	3,87	3,78	174,18	194,90	61,65	124,25	107,06	190,40
6-311G	4,29	4,04	161,37	178,29	75,63	12,41	118,09	41,19
6-311G*	3,69	3,56	164,20	181,45	59,38	3,52	102,93	33,02
6-311+G*	3,78	3,71	174,38	193,85	37,32	103,82	69,94	157,29
6-311+G**	3,80	3,73	176,23	195,61	37,54	103,52	71,08	157,89

Fonte: Próprio autor

4.1.2 Energias HOMO-LUMO usando o método HF e B3LYP

Os orbitais de fronteira, conhecidos como HOMO e LUMO, são parâmetros importantes na análises de moléculas orgânicas, e empregados para elucidar informações relativas de referência de carga no interior das moléculas [61]. Comumente, o HOMO é o orbital que principalmente atua como um doador de elétrons e o LUMO atua como um orbital aceptor de elétrons [62, 63]. A energia calculada para o HOMO e LUMO usando os métodos de HF e B3LYP, são mostradas nas tabelas 3 e 4. A energia do HOMO está diretamente relacionada ao potencial de ionização e a energia LUMO à afinidade eletrônica, a diferença de energia entre o orbital HOMO e LUMO é chamado como Gap de energia (Tabelas 3 e 4), que gera informação sobre a estabilidade da estrutura de uma molécula [64].

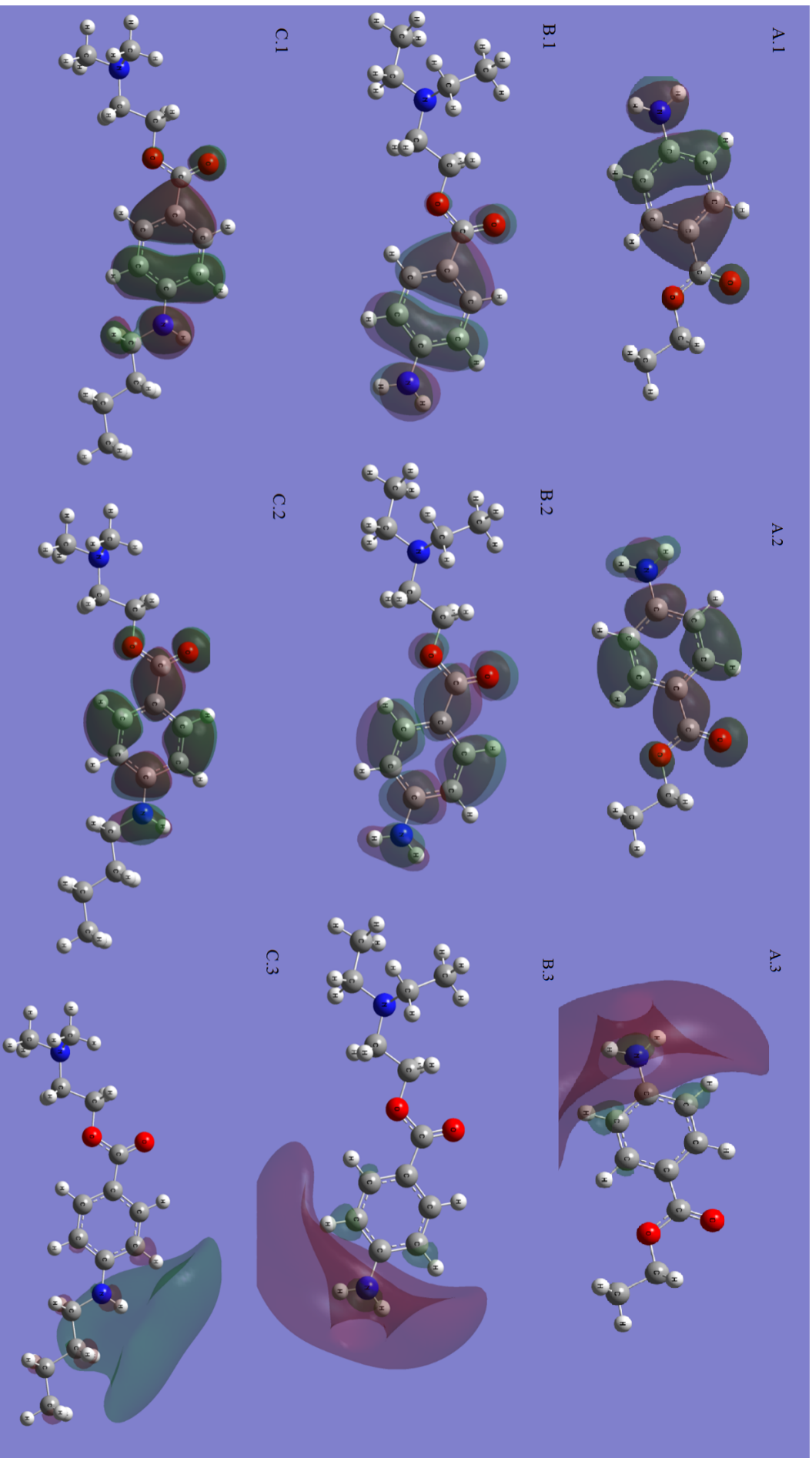
Os valores de energia para o orbital HOMO, calculadas usando o método HF, não apresentaram diferenças significativas com respeito às bases utilizadas, já que a variação entre o maior e menor valor entre todas as bases é aproximadamente 7%, pelo qual foi escolhido só uma representação do orbital HOMO para cada molécula.

No anestésico local Benzocaína (Be), o orbital HOMO está significativamente localizado sobre o anel de benzeno, grupo amino e na ligação éster (O-C=O) (Fig. 13-A.1). Enquanto ao orbital LUMO obtido com as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (Fig. 13-A.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, grupo amino e grupo éster (O-C=O), e o LUMO obtido mediante as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**, localiza-se sobre o grupo amino e parte do anel de benzeno (Fig. 13-A.3).

Na procaína (Pro) o orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre o anel de benzeno, grupo amino e grupo éster (O-C=O) (Fig. 13-A.2). Enquanto ao seu orbital LUMO usando as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (Fig. 13-B.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, grupo amino e grupo éster (O-C=O), e o LUMO usando as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**, localiza-se sobre o grupo amino e parte do e parte do anel de benzeno (Fig. 13-B3).

O orbital HOMO de tetracaína (Te) usando todos as bases está significativamente localizado sobre o anel de benzeno, grupo amino e grupo éster (O-C=O) (Fig. 13-A.3). Enquanto ao seu orbital LUMO obtido com as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (Fig. 13-C.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, grupo amino e grupo éster (O-C=O), e o LUMO calculado usando as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**, localiza-se sobre o grupo amino e parte do anel de benzeno (Fig. 13-C.3).

Figura 13 – Orbitais HOMO (A.1; B.1; C.1) usando todas as bases, e orbitais LUMO usando as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (A.2; B.2; C.2) e LUMO usando as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G** (A.3; B.3; C.3) usando o método de HF para anestésicos amino-ésteres Be, Pro e Te.



Fonte: Próprio autor

Na bupivacaína, (Bu), o orbital HOMO usando todas as bases encontra-se representado na Fig. 14-A.1. O orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre o anel de benzeno, e seus dois grupos metil associados. Enquanto ao seu orbital LUMO obtido com as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (Fig. 14-A.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, a seus dois grupos metil, e grupo amida. O LUMO calculado usando as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**, localiza-se principalmente numa das cadeias carbonadas associadas ao nitrogênio do grupo amino (Fig. 14-A.3).

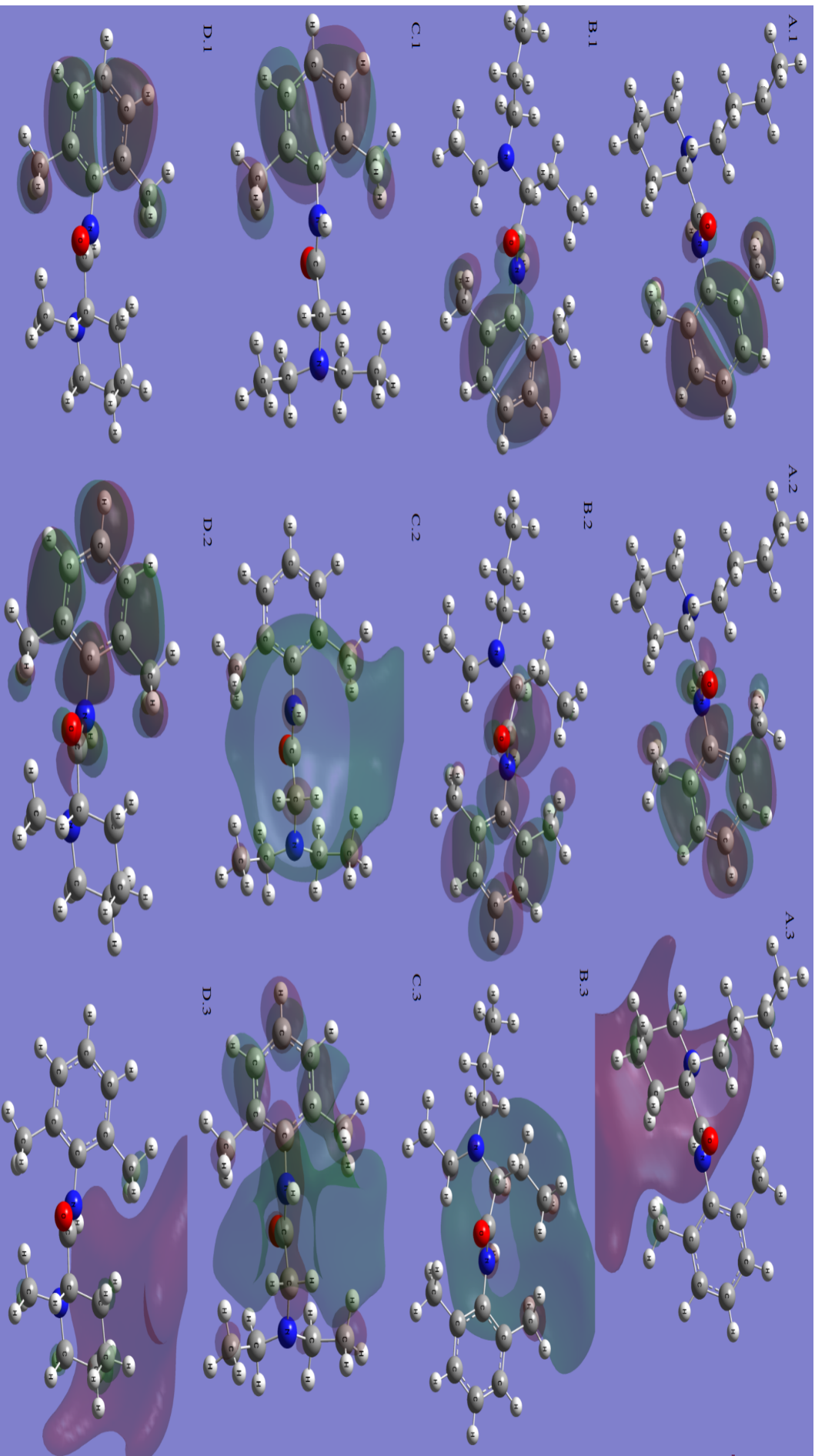
Enquanto a etidocaína (Eti), o orbital HOMO usando todas as bases encontra-se representado na Fig. 14-B.1, O orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre o anel de benzeno e seus dois grupos metil associados (CH₃). Enquanto ao seu orbital LUMO obtido com as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (Fig. 14-B.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, a seus dois grupos metil, e grupo amida. O LUMO analisado mediante as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**, localiza-se principalmente sobre o grupo amida, grupo metil associado ao benzeno e sobre uma das cadeias carbonadas associadas ao nitrogênio do grupo amino (Fig. 14-B.3).

O orbital HOMO da Lidocaína (Li) usando todas as bases encontra-se representado na Fig. 14-C.1. O orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre o anel de benzeno e seus dois grupos metil associados. Enquanto ao seu orbital LUMO analisado com as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (Fig. 14-C.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, a seus dois grupos metil, e grupo amida. O LUMO analisado usando as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**, localiza-se principalmente sobre o grupo amida, grupo metil associado ao benzeno e sobre uma parte do grupo amino (Fig. 14-C.3).

Para mepivacaína (Me), o orbital HOMO usando todas as bases encontra-se representado na Fig. 14-D.1. O orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre o anel de benzeno e seus dois grupos metil associados. Enquanto ao seu orbital LUMO analisado com as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (Fig. 14-D.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, a seus dois grupos metil e grupo amida. O LUMO analisado usando as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**, localiza-se principalmente sobre um dos metil associado ao benzeno e sobre uma das cadeias carbonadas associadas ao nitrogênio do grupo amino (Fig. 14-D.3).

Para os amino-amidas Bu, Eti, Li e Me, todos os orbitais HOMO para todas as bases apresentam localização igual em cada uma das moléculas. O mesmo acontece para os orbitais LUMO analisados usando as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G*. Já para os orbitais LUMO obtidos usando as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**, existem variações para cada uma das moléculas.

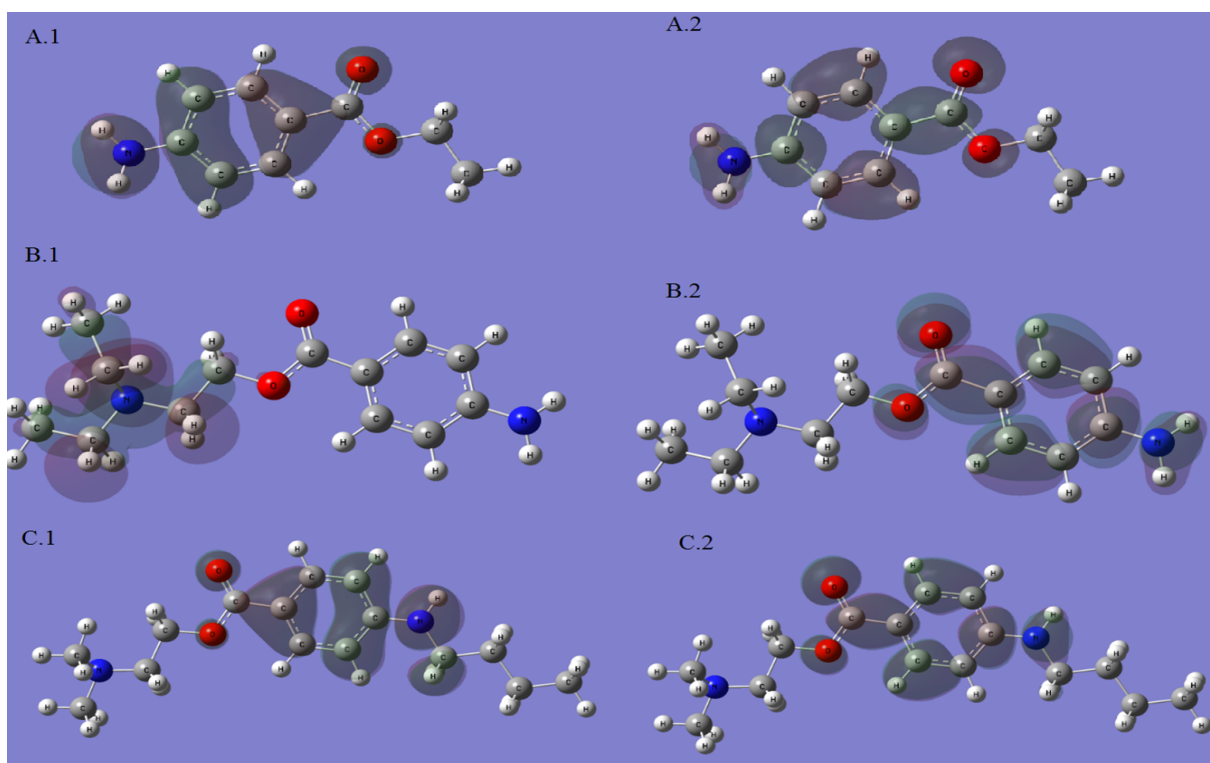
Figura 14 – Orbitais HOMO (A.1; B.1; C.1; D.1) usando todas as bases, e orbitais LUMO usando as bases 6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G* (A.2; B.2; C.2; D.2) e LUMO usando as bases 6-31+G*, 6-31+G***, 6-311+G* e 6-311+G*** (A.3; B.3; C.3; D.3) usando o método de HF para anestésicos amino-amidas Bu, Eti, Li e Me.



Fonte: Próprio autor

Usando o método B3LYP, os orbitais HOMO e LUMO da molécula de Be são apresentados na Fig. 15. O orbital HOMO de todas as bases usadas encontram-se representado na Fig. 15-A.1. O orbital HOMO está significativamente localizado sobre o anel de benzeno, grupo amino e na ligação éster (O-C=O). Enquanto ao orbital LUMO da Be Fig. 15-A.2, também encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, grupo amino e grupo éster (O-C=O). O orbital HOMO da Pro usando todas as bases encontra-se representado na Fig. 15-B.1. O orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre o átomo de nitrogênio e seu grupos etilos (CH₂-CH₃) associados. Enquanto ao seu orbital LUMO Fig. 15-B.2, encontra-se localizado no anel de benzeno, grupo amino (NH₂) ligado a benzeno, e sobre o grupo éster (O-C=O). Já na Te, o orbital HOMO e LUMO apresentam uma localização similar, sendo significativamente localizados sobre o anel de benzeno, grupo amino associado ao benzeno, e sobre o grupo éster Fig. 15-C.1 e C.2.

Figura 15 – Orbitais HOMO (A.1; B.1; C.1) e orbitais LUMO (A.2; B.2; C.2) a partir das bases empregadas, usando o método B3LYP para Be, Pro, Te.



Fonte: Próprio autor

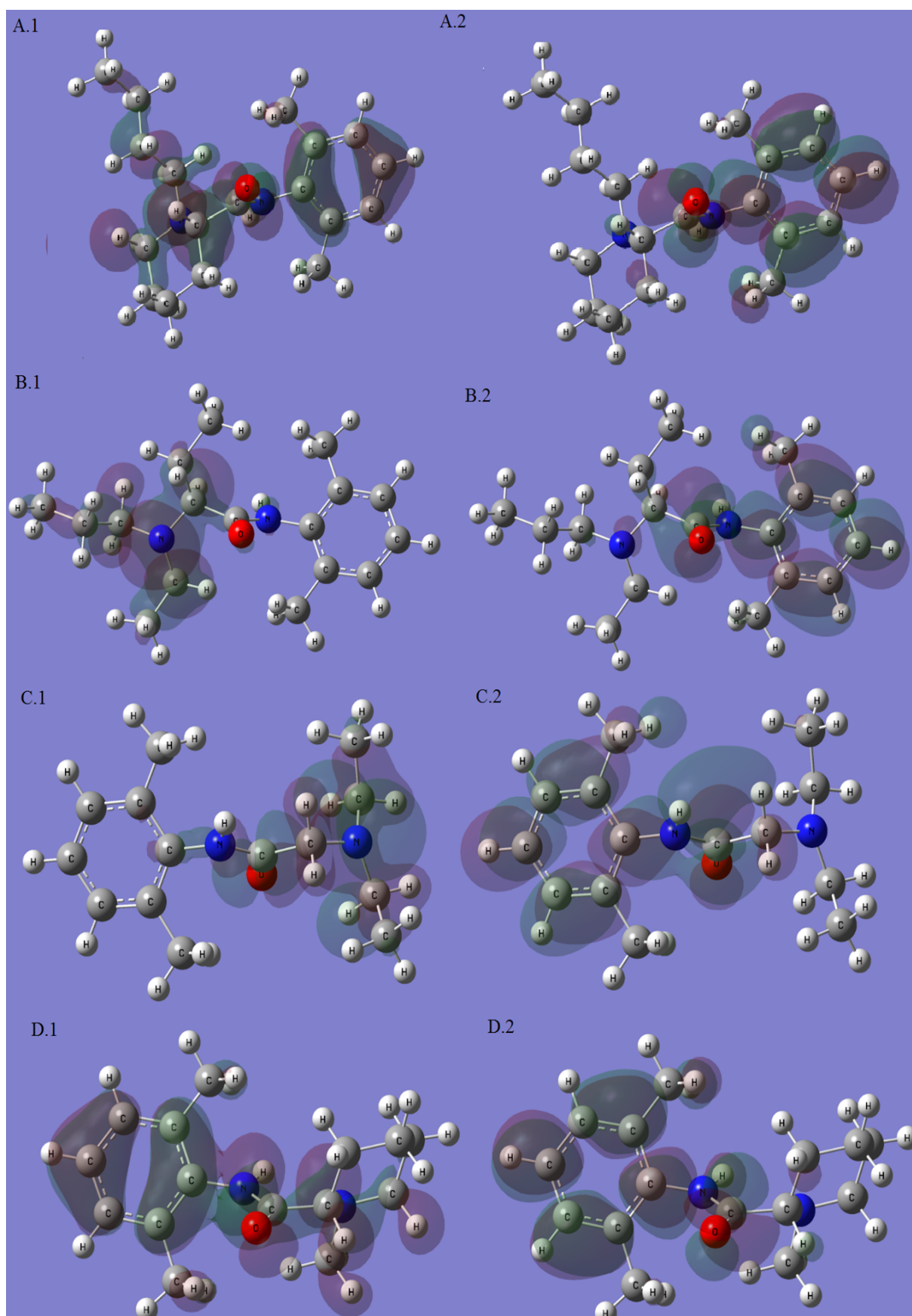
Na Bu, o orbital HOMO usando todas as bases encontra-se representado na Fig. 16-A.1. O orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre quase toda a estrutura da molécula, não localiza-se sobre os grupos metilos associados ao anel de benzeno. Enquanto ao seu orbital LUMO (Fig. 16-A.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, um dos grupos metilo associados ao benzeno, e sobre o grupo amida.

Em Eti, o orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre ao átomo de nitrogênio, e sobre seus dois grupos etilo e um propil ligados a este átomo (Fig. 16-B.1). Enquanto ao seu orbital LUMO (Fig. 16-B.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, a seus dois grupos metilo, grupo amida e sobre o átomo de nitrogênio do grupo amino.

Para Li, o orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre ao átomo de nitrogênio, e sobre seus dois grupos etilo associados e sobre o grupo amida desta molécula (Fig. 16-C.1). Enquanto ao seu orbital LUMO (Fig. 16-C.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, a seus dois grupos metilo e sobre o grupo amida.

Enquanto a Me, o orbital HOMO desta molécula está significativamente localizado sobre quase toda a estrutura da molécula (Fig. 16-D.1). Enquanto ao seu orbital LUMO (Fig. 16-D.2), encontra-se localizado sobre o anel de benzeno, a um grupo metilo e sobre o grupo amida.

Figura 16 – Orbitais HOMO (A.1; B.1; C.1; D.1) e orbitais LUMO (A.2; B.2; C.2; D.2) a partir das bases empregadas, usando o método B3LYP para Bu, Eti, Li e Me.



Fonte: Próprio autor

As energias de HOMO foram negativas usando os dois métodos, encontrando os menores valores para todas as moléculas no método HF (valores 40% menores que em B3LYP) (Tabelas 4 e 5). Enquanto à localização do orbital HOMO, maiores diferenças entre o método HF e B3LYP, foram encontradas nos anestésicos amino-amidas Bu, Eti, Li, Me. No método HF, em todos os amino-amidas o orbital HOMO esteve localizado no anel de benzeno e nos grupos metilos, enquanto com o método B3LYP, localizou-se no grupo amino ou sobre a maior parte da conformação destas moléculas.

Para as energias LUMO, estas foram positivas usando o método de HF e negativas para B3LYP, consequentemente encontrando os menores valores em todas as moléculas, com este último método (Tabelas 4 e 5). Valores negativos de LUMO podem ser explicado devido ao efeito do potencial de troca-correlação do funcional B3LYP, que é a parte mais significativa dos orbitais virtuais como o LUMO [65]. Os valores de energia LUMO negativos usando B3LYP, indicam que as bases utilizadas são apropriadas para determinar aproximações qualitativas das moléculas estudadas, estes resultados (valores negativos) concordam com os apresentados por Zhan et al. 2003 [66], que determinaram que se a energia LUMO calculada mediante as bases selecionadas é negativa, então as bases são apropriadas para o estudos das tendências qualitativas das moléculas.

Os valores de LUMO e a localização deste orbital nas moléculas estudadas, apresentaram variação entre as bases a partir do método HF, encontrando que as bases que incluem funções não difusas (6-31G, 6-31G*, 6-311G e 6-311G*) são maiores em um 47% que aquelas que incluem funções difusas (6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G**). Já no método de B3LYP não se encontraram diferenças nos valores de energia LUMO, em função das bases, indicando que os resultados não variam ao incluir funções difusas. Os cálculos das energias de HOMO e LUMO indicam que os resultados usando o método B3LYP são geralmente menos sensíveis à variação das bases, em comparação com os cálculos correspondentes ao método de HF.

A magnitude do GAP tem implicações físicas e químicas muito importantes. O GAP para todas as moléculas estudadas apresentaram valores positivos, o qual era esperado devido a que o LUMO sempre é mais alto em energia comparado com o orbital HOMO (estado fundamental o de mínima energia da molécula), este resultado também corrobora que as moléculas estudadas se encontravam no estado base, o qual indica que as geometrias foram bem otimizadas, já que valores negativos do GAP só encontram-se para sistemas em um estado excitado.

Como se observou nos resultados, os maiores valores do GAP foram determinados usando o método de HF (Tabelas 4 e 5), os quais foram 54% maiores em comparação com os obtidos pelo método B3LYP. Além disso, foi observado que tanto no método HF e B3LYP os valores de GAP com as bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G* e 6-31+G** não apresentam variação

com as bases 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G** (Tabela 4 e 5).

Tabela 4 – Energia HOMO (a.u), LUMO (a.u) e GAP (eV) dos anestésicos amino-ésteres Be, Pro, Te usando os métodos de HF e B3LYP

Benzocaína						
Bases	LUMO		HOMO		GAP	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	0,112	-0,029	-0,297	-0,206	11,13	4,83
6-31G*	0,119	-0,025	-0,301	-0,210	11,43	5,04
6-31+G*	0,063	-0,041	-0,308	-0,222	10,08	4,93
6-31+G**	0,063	-0,041	-0,306	-0,221	10,05	4,92
6-311G	0,106	-0,037	-0,301	-0,214	11,08	4,82
6-311G*	0,113	-0,033	-0,305	-0,217	11,40	5,02
6-311+G*	0,060	-0,041	-0,308	-0,223	10,01	4,94
6-311+G**	0,060	-0,042	-0,308	-0,223	10,01	4,94
Procaína						
Bases	LUMO		HOMO		GAP	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	0,112	-0,029	-0,297	-0,196	11,14	4,60
6-31G*	0,119	-0,025	-0,301	-0,207	11,43	4,96
6-31+G*	0,063	-0,041	-0,308	-0,218	10,10	4,81
6-31+G**	0,062	-0,041	-0,306	-0,218	10,03	4,81
6-311G	0,106	-0,038	-0,301	-0,205	11,10	4,60
6-311G*	0,113	-0,033	-0,305	-0,216	11,40	4,97
6-311+G*	0,060	-0,042	-0,308	-0,219	10,01	4,83
6-311+G**	0,060	-0,042	-0,308	-0,219	10,01	4,81
Tetracaína						
Bases	LUMO		HOMO		GAP	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	0,114	-0,027	-0,288	-0,199	10,94	4,70
6-31G*	0,122	-0,022	-0,290	-0,200	11,22	4,90
6-31+G*	0,066	-0,036	-0,296	-0,210	9,90	4,73
6-31+G**	0,066	-0,037	-0,295	-0,210	9,82	4,73
6-311G	0,107	-0,036	-0,292	-0,207	10,90	4,70
6-311G*	0,115	-0,030	-0,294	-0,207	11,14	4,83
6-311+G*	0,062	-0,037	-0,296	-0,211	9,80	4,80
6-311+G**	0,063	-0,037	-0,297	-0,212	9,80	4,80

Fonte: Próprio autor

Tabela 5 – Energia HOMO (a.u), LUMO (a.u) e GAP (eV) dos anestésicos amino-ésteres Bu, Eti, Li e Me usando os métodos de HF e B3LYP

Bupivacaína						
Bases	LUMO		HOMO		GAP	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	0,145	-0,002	-0,317	-0,214	12,60	5,80
6-31G*	0,145	-0,001	-0,315	-0,217	12,53	5,90
6-31+G*	0,064	-0,015	-0,320	-0,227	10,50	5,80
6-31+G**	0,064	-0,015	-0,320	-0,227	10,44	5,80
6-311G	0,136	-0,011	-0,320	-0,222	12,43	5,73
6-311G*	0,136	-0,011	-0,319	-0,225	12,40	5,84
6-311+G*	0,060	-0,016	-0,321	-0,229	10,40	5,80
6-311+G**	0,060	-0,017	-0,321	-0,229	10,40	5,80
Etidocaína						
Bases	LUMO		HOMO		GAP	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	0,138	-0,010	-0,321	-0,198	12,50	5,11
6-31G*	0,140	-0,007	-0,318	-0,208	12,50	5,50
6-31+G*	0,061	-0,022	-0,323	-0,218	10,50	5,33
6-31+G**	0,061	-0,022	-0,323	-0,218	10,43	5,33
6-311G	0,129	-0,020	-0,324	-0,207	12,33	5,10
6-311G*	0,131	-0,017	-0,322	-0,216	12,31	5,41
6-311+G*	0,058	-0,023	-0,323	-0,219	10,40	5,34
6-311+G**	0,058	-0,023	-0,323	-0,219	10,40	5,32
Lidocaína						
Bases	LUMO		HOMO		GAP	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	0,140	-0,008	-0,321	-0,190	12,54	4,96
6-31G*	0,141	-0,006	-0,319	-0,197	12,52	5,21
6-31+G*	0,057	-0,021	-0,324	-0,207	10,40	5,10
6-31+G**	0,057	-0,021	-0,324	-0,208	10,40	5,10
6-311G	0,125	-0,017	-0,325	-0,199	12,23	4,93
6-311G*	0,126	-0,016	-0,323	-0,205	12,22	5,20
6-311+G*	0,055	-0,021	-0,325	-0,209	10,32	5,10
6-311+G**	0,055	-0,022	-0,324	-0,209	10,32	5,10
Mepivacaína						
Bases	LUMO		HOMO		GAP	
	HF	B3LYP	HF	B3LYP	HF	B3LYP
6-31G	0,145	-0,002	-0,317	-0,218	12,60	5,90
6-31G*	0,145	-0,001	-0,315	-0,219	12,53	5,95
6-31+G*	0,065	-0,015	-0,320	-0,231	10,50	5,90
6-31+G**	0,065	-0,016	-0,320	-0,231	10,50	5,87
6-311G	0,136	-0,011	-0,320	-0,227	12,43	5,87
6-311G*	0,136	-0,011	-0,319	-0,228	12,38	5,92
6-311+G*	0,061	-0,017	-0,321	-0,233	10,41	5,90
6-311+G**	0,061	-0,017	-0,321	-0,233	10,40	5,90

Fonte: Próprio autor

4.2 Espectroscopia Infravermelho e Raman

Os espectros infravermelho (IV) e Raman da molécula Benzocaína foram estudados na região entre $0-2000\text{ cm}^{-1}$ e $500-2000\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Foi escolhida esta região devido a que concentra o maior número de bandas.

Nos espectros IV e Raman desta molécula foi observado que com o método HF foram obtidas maiores frequências vibracionais em todas as funções base empregadas. Essa diferença na frequência entre HF e B3LYP varia de $20-100\text{ cm}^{-1}$ na maioria das bandas registradas (Fig 17-20).

Considerando o efeito das funções base empregadas no espectro IV, foi observado que tanto no método HF como em B3LYP, uma banda adicional registrou-se na faixa entre $1700-1800\text{ cm}^{-1}$ quando acrescentaram-se uma função polarizada (*) nas bases 6-31G e 6-311G. Também observou-se a presença de duas bandas na faixa entre $400-600\text{ cm}^{-1}$ quando é acrescentada uma função polarizada, sendo mais evidente nas frequências obtidas com o método HF (Fig. 17 e 18).

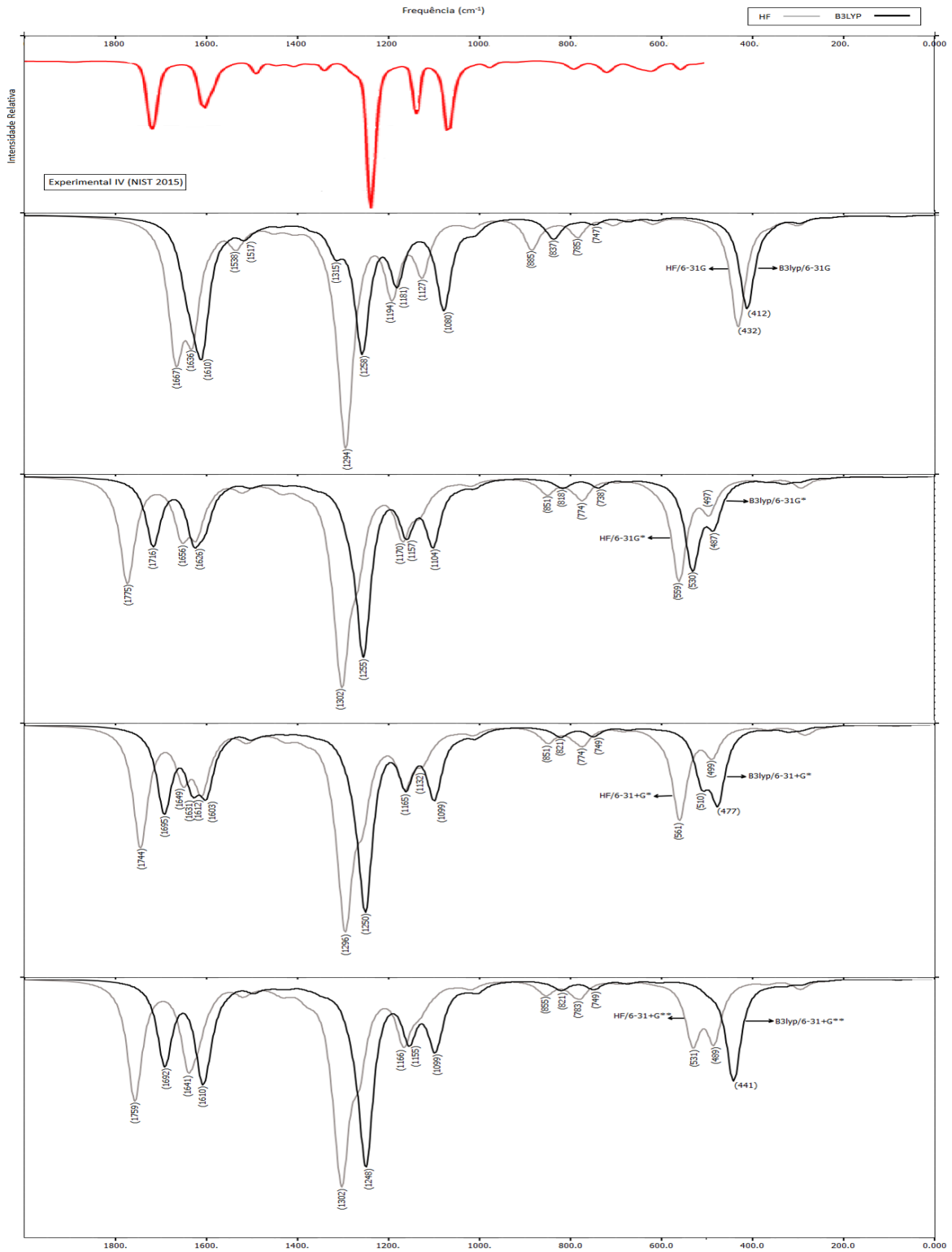
O espectro experimental do infravermelho da benzocaína no estado gasoso, na região entre 600 a 1800 cm^{-1} foi obtido da Standard Reference Data, NIST [67], usaram Cromatografia acoplada a espectrometria de massa e detector de infravermelho (HP-GC/MS/IRD) para a obtenção do espectro. Na faixa de análises ($600-1800\text{ cm}^{-1}$), os espectros teóricos com maior semelhança ao experimental, foram registrados com o método B3LYP e as bases 6-31+G** e 6-311+G**; baseado em que apresentaram o mesmo número de bandas com frequências similares (98% de similitude) (Fig. 17 e 18).

No espectro Raman da Benzocaína, percebeu-se que quando são acrescentadas funções de base de polarização, tanto na base menor (6-31G) e maior (6-311G), foi encontrado uma banda adicional na faixa entre $1700-1800\text{ cm}^{-1}$. Não encontraram-se maiores diferenças quando foram incluídas funções difusas (+) (Fig. 19 e 20).

De modo geral, os espectros IV e Raman usando as bases 6-31G*, 6-311G*, 6-31+G*, 6-311+G*, 6-31+G** e 6-311+G** são similares, com mínimos deslocamentos nas frequências de absorção.

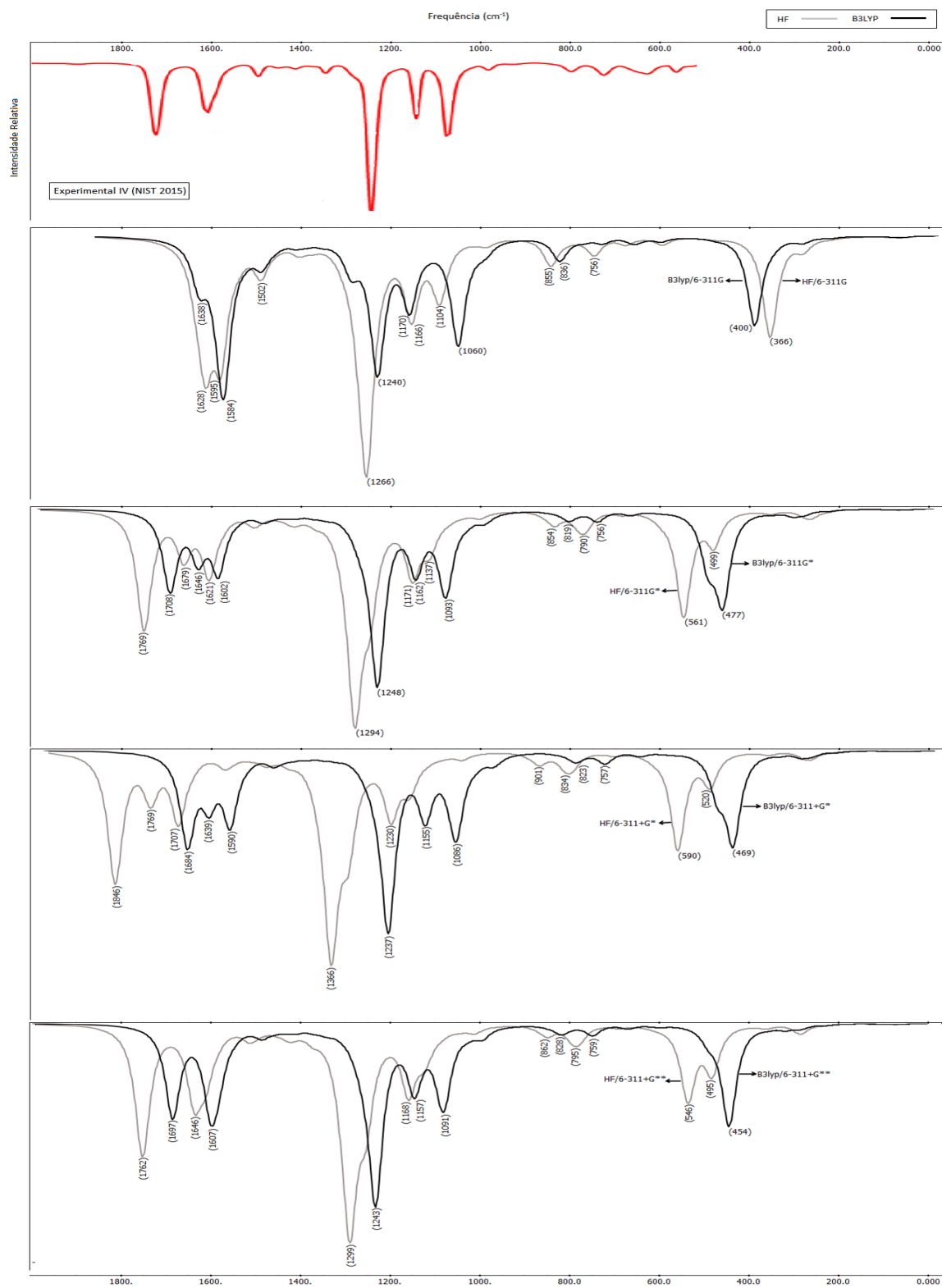
O espectro Raman experimental foi encontrado em estado sólido (pureza 99%) [68], comparado com os espectros teóricos determinou-se que usando as bases 6-31+G*, 6-311+G* e o método B3LYP encontram-se semelhanças no número de bandas na faixa entre 600 e 1800 cm^{-1} (três bandas entre $1500-1800\text{ cm}^{-1}$, cinco bandas entre $900-1500\text{ cm}^{-1}$ e três bandas entre 600 e 900 cm^{-1}) (Fig. 19 e 20). Enquanto às frequências vibracionais dos espectros teóricos foram maiores às encontradas no espectro experimental, sendo explicado ao fato que a análises teórica foi realizada com benzocaína em estado gasoso e isolada, e o experimental foi realizado em estado sólido [68].

Figura 17 – Espectro infravermelho teórico da benzocaína (Be) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G* e 6-31+G**.



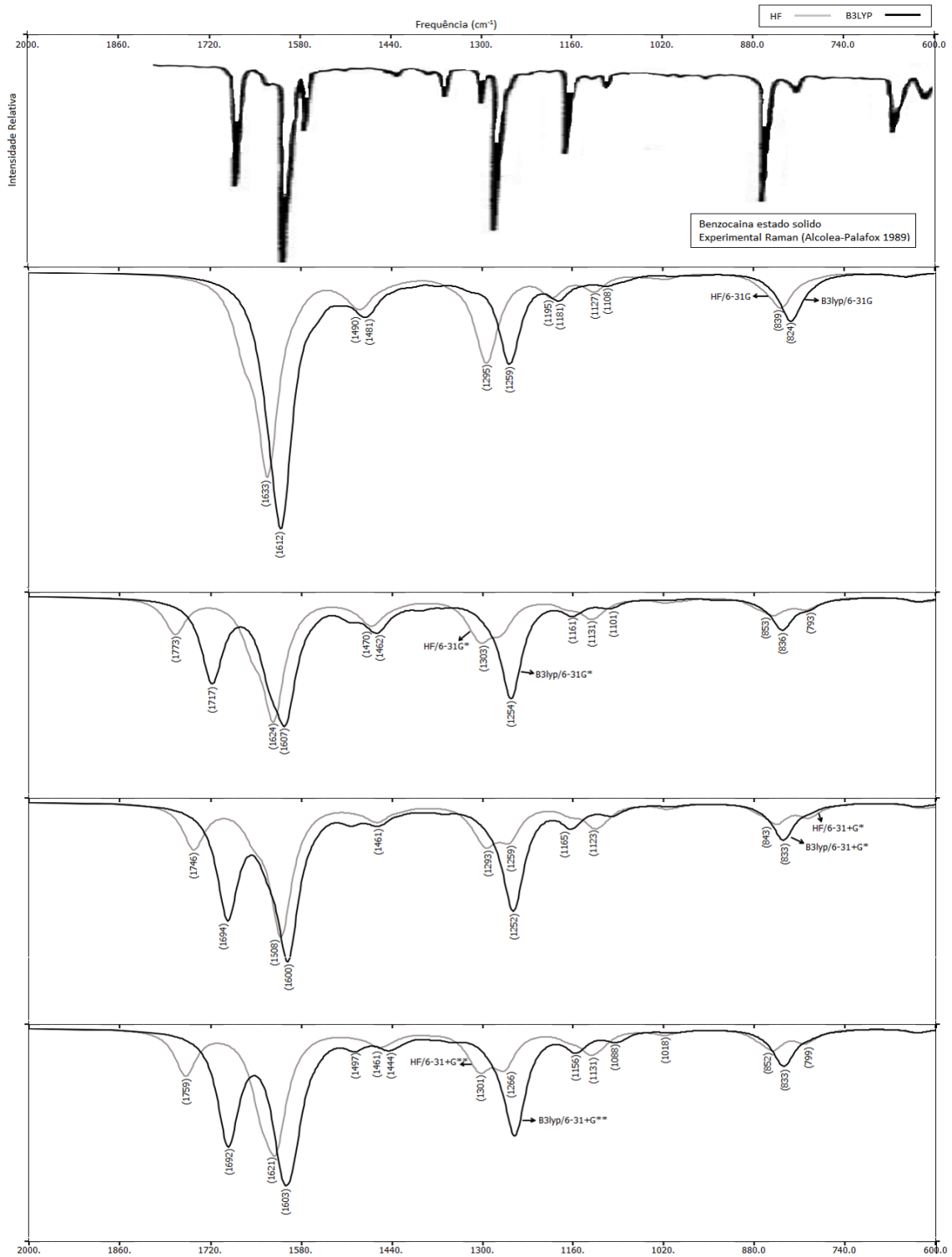
Fonte: Próprio autor.

Figura 18 – Espectro infravermelho teórico da benzocaína (Be) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



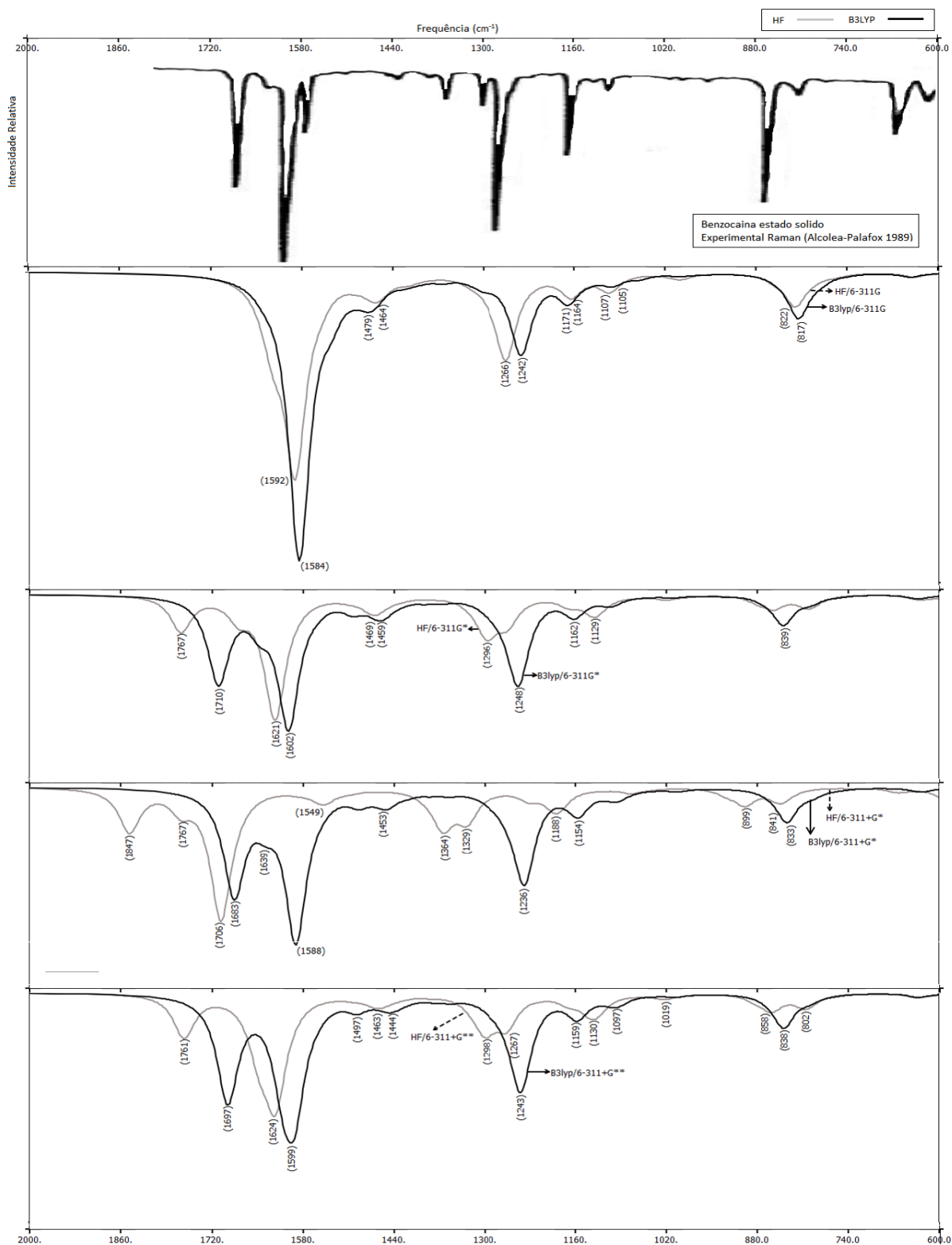
Fonte: Próprio autor.

Figura 19 – Espectro Raman teórico da benzocaína (Be) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



Fonte: Próprio autor.

Figura 20 – Espectro Raman teórico da benzocaína (Be) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



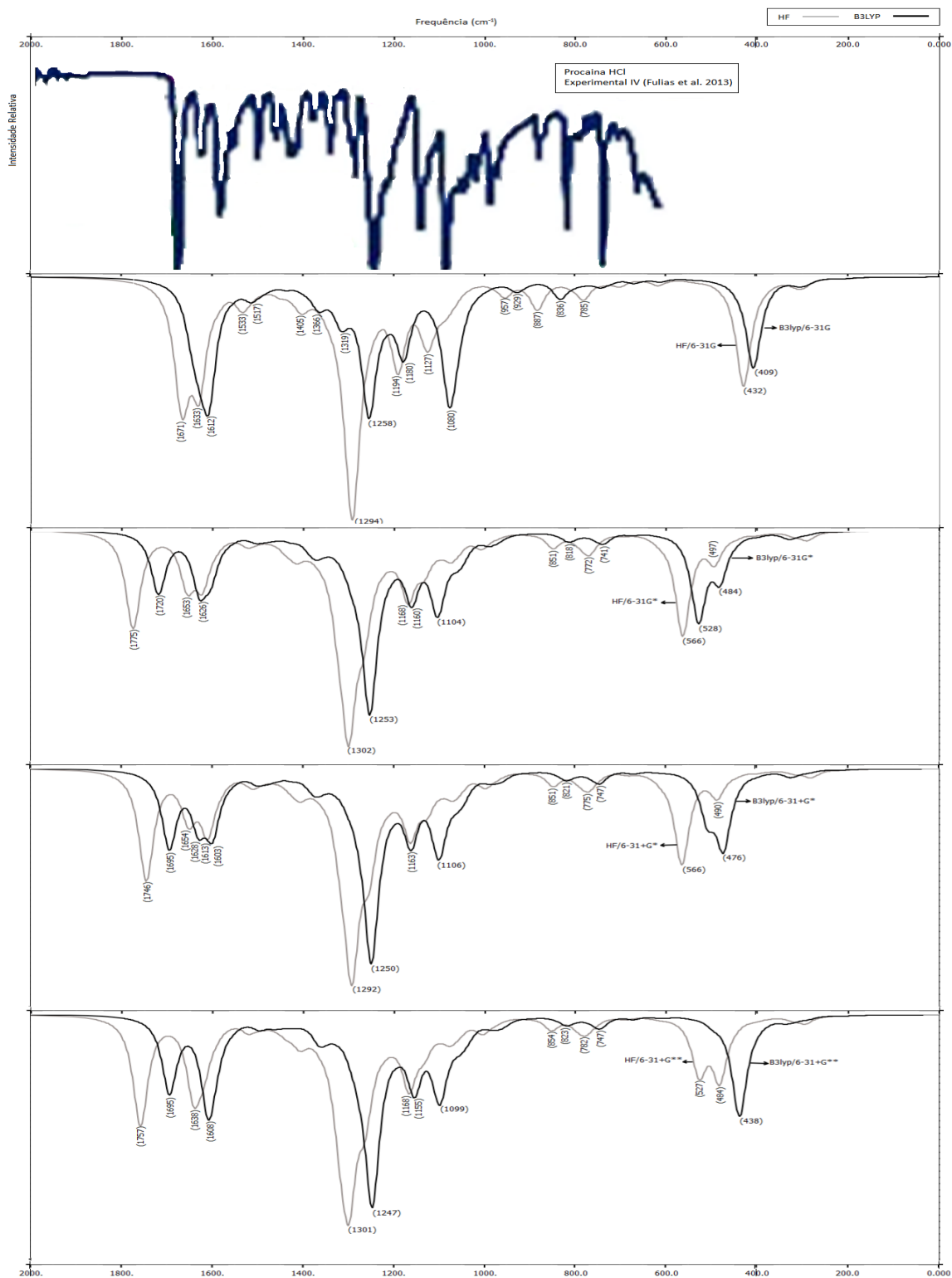
Os espectros teóricos do infravermelho e Raman da Procaína mostram que com o método HF foram obtidas frequências vibracionais maiores comparado com B3LYP, essa variação é de 40 a 200 cm^{-1} , encontrando-se o maior deslocamento em HF/6-311+G* (Fig. 21-24).

Enquanto ao efeito da base a maior influencia é observada quando são acrescentadas funções de polarização tanto nas bases (6-31G) e bases (6-311G). Nas frequências mais altas entre 1400 e 1800 cm^{-1} , foi evidenciado um aumento no número de bandas, passaram de ser duas bandas (6-31G e 6-311G), a ser três bandas (6-31G* e 6-311G*) (Fig. 21-24).

O espectro infravermelho experimental da procaína clorohidratada (Procaine chlorhydrate) foi encontrado na faixa entre 700 e 2000 cm^{-1} [69]. Os espectros teóricos mais similares ao experimental foram obtidos com as bases 6-31+G* e 6-311+G* usando o método B3LYP. As frequências vibracionais com HF foram maiores às obtidas no espectro experimental com diferença maior 100 cm^{-1} (HF > 100 cm^{-1} Experimental) (Fig. 21 e 22)

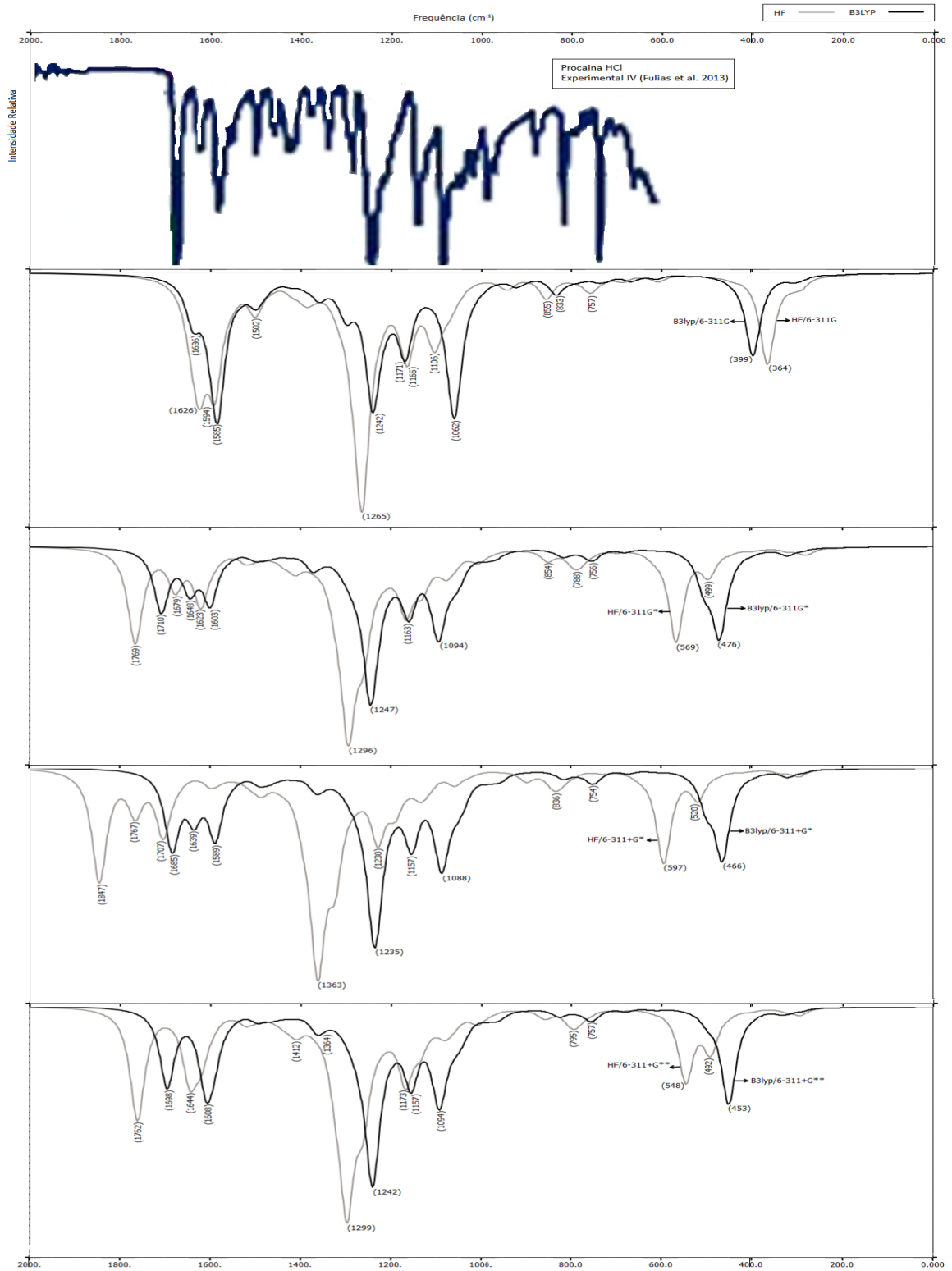
O espectro Raman experimental da Procaína foi encontrado em fase sólida em bromuro de potássio (KBr) analisado entre 600 e 1750 cm^{-1} [18]. O espectro teórico obtido com o método B3LYP e as funções base 6-31+G* e 6-311+G* foram os mais semelhantes ao espectro experimental, apresentando o número de bandas similares na faixa analisada. Embora as frequências vibracionais determinadas em HF e B3LYP foram maiores às experimentais, a diferença entre o experimental e B3LYP foi menor em 100 cm^{-1} (Experimental < 100 cm^{-1} B3LYP) (Fig. 23 e 24)

Figura 21 – Espectro infravermelho teórico da procaína (Pro) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G* e 6-31+G**.



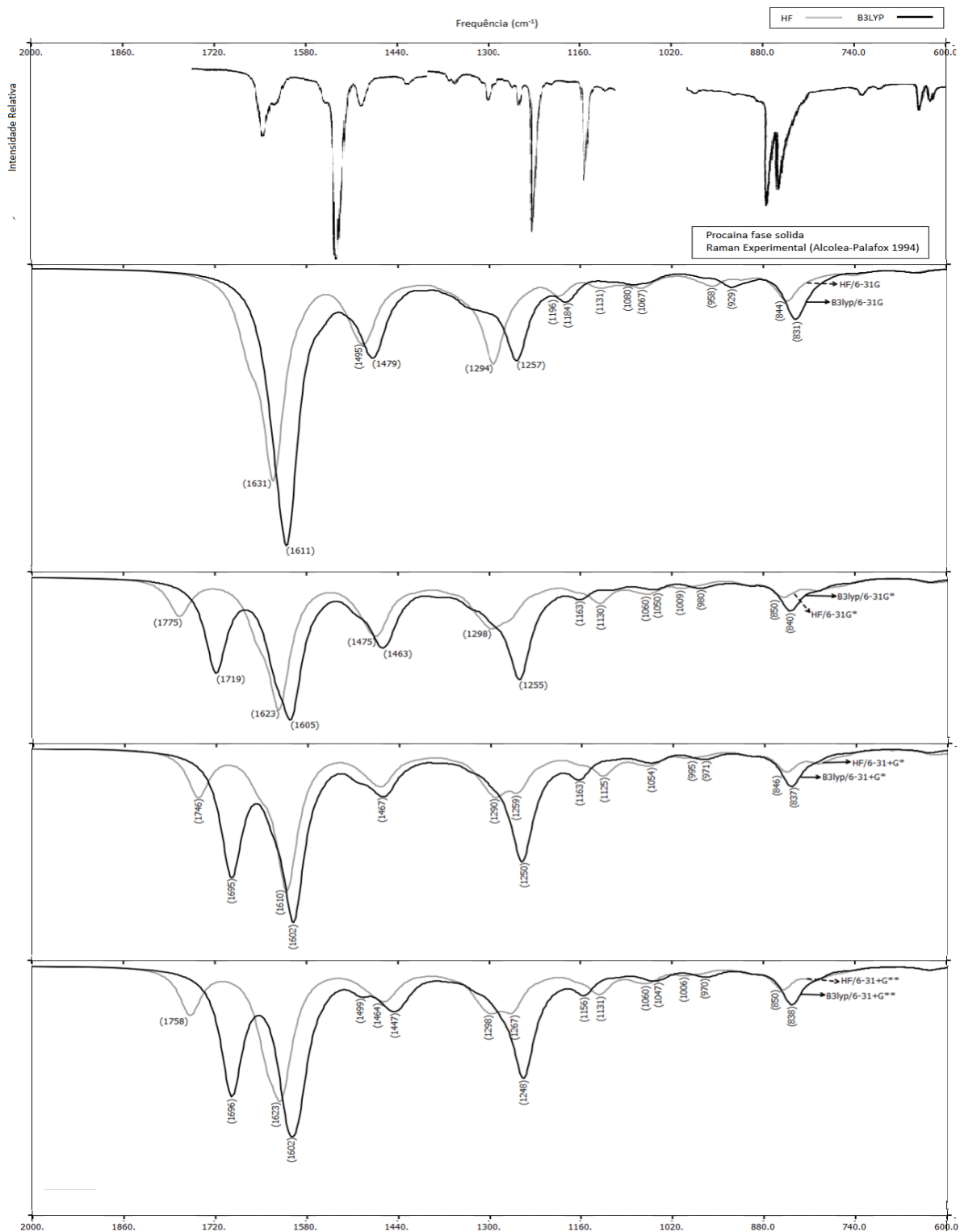
Fonte: Próprio autor.

Figura 22 – Espectro infravermelho teórico da procaína (Pro) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



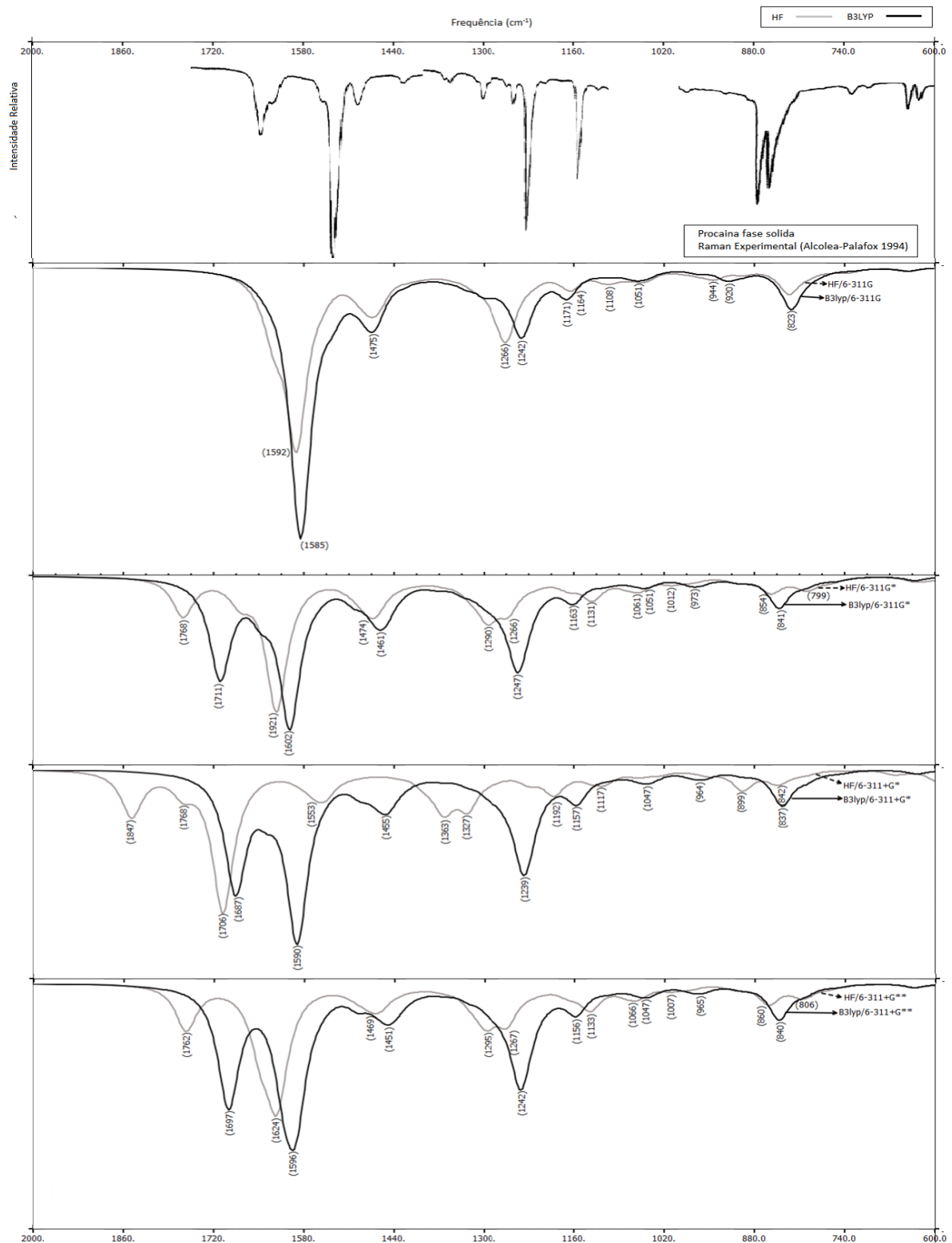
Fonte: Próprio autor.

Figura 23 – Espectro Raman teórico da procaína (Pro) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



Fonte: Próprio autor.

Figura 24 – Espectro Raman teórico da procaína (Pro) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



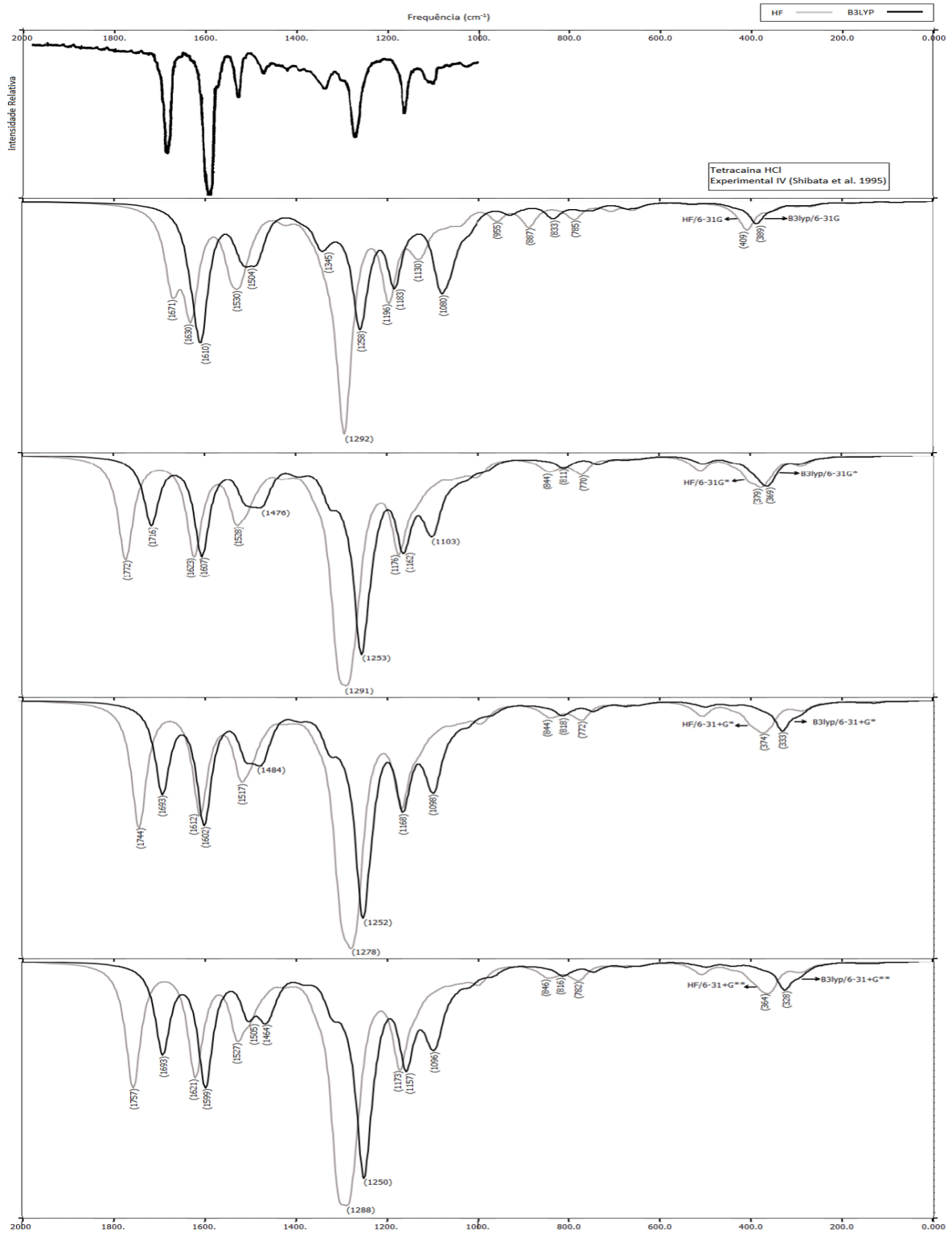
Fonte: Próprio autor.

Da mesma forma como os outros anestésicos amino-ésteres, a tetracaína apresentou maiores nas frequências vibracionais do infravermelho e Raman usando o método HF e o efeito das bases foi evidenciado nas frequências maiores entre 1400 e 1800 cm^{-1} com um aumento no número de bandas quando são incluídas funções polarizadas (*, **) em B3LYP tanto nas bases 6-31G e 6-311G (Fig. 25-28).

Enquanto ao espectro infravermelho experimental foi encontrado para Tetracaína hidroclorehidratada na faixa entre 1000 e 1800 cm^{-1} [70]. A maior semelhança foi encontrada com o espectro experimental foi encontrada com as bases 6-31+G*, 6-31+G**, 6-311+G* e 6-311+G** usando o método B3LYP, encontrando um número de bandas com mínimos deslocamentos nas frequências vibracionais (Fig. 25 e 26).

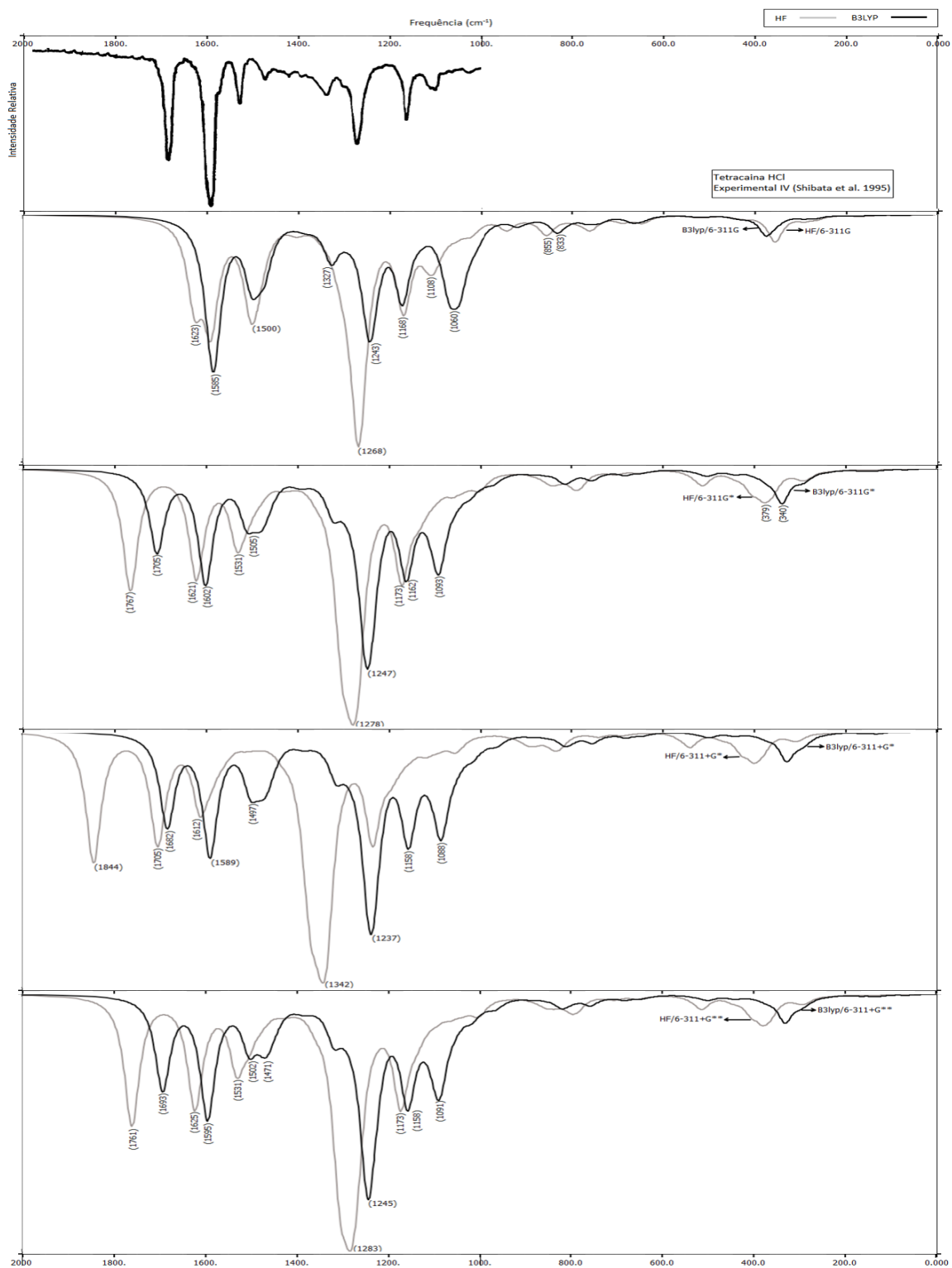
Os espectros teóricos Raman obtidos com as funções base 6-31+G* e 6-311+G* e os métodos B3LYP e HF, foram semelhantes ao espectro experimental encontrado na tetracaína em estado sólido (pureza 99%) [71]. Apresentando número de bandas e frequências similares na faixa entre 600 e 1800 cm^{-1} (Fig. 27 e 28)

Figura 25 – Espectro infravermelho teórico da tetracaína (Te) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções bases 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



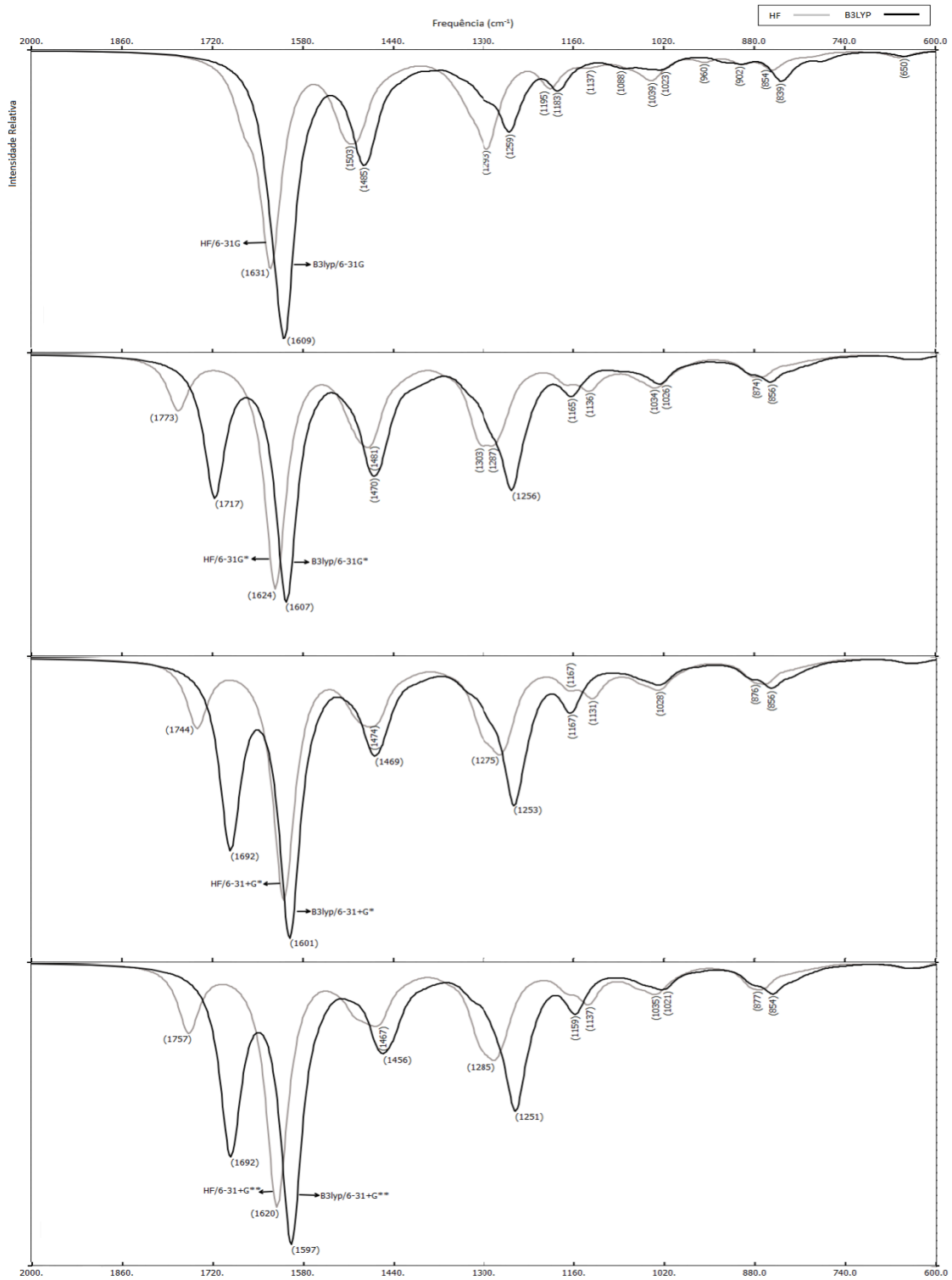
Fonte: Próprio autor.

Figura 26 – Espectro infravermelho teórico da tetracaina (Te) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



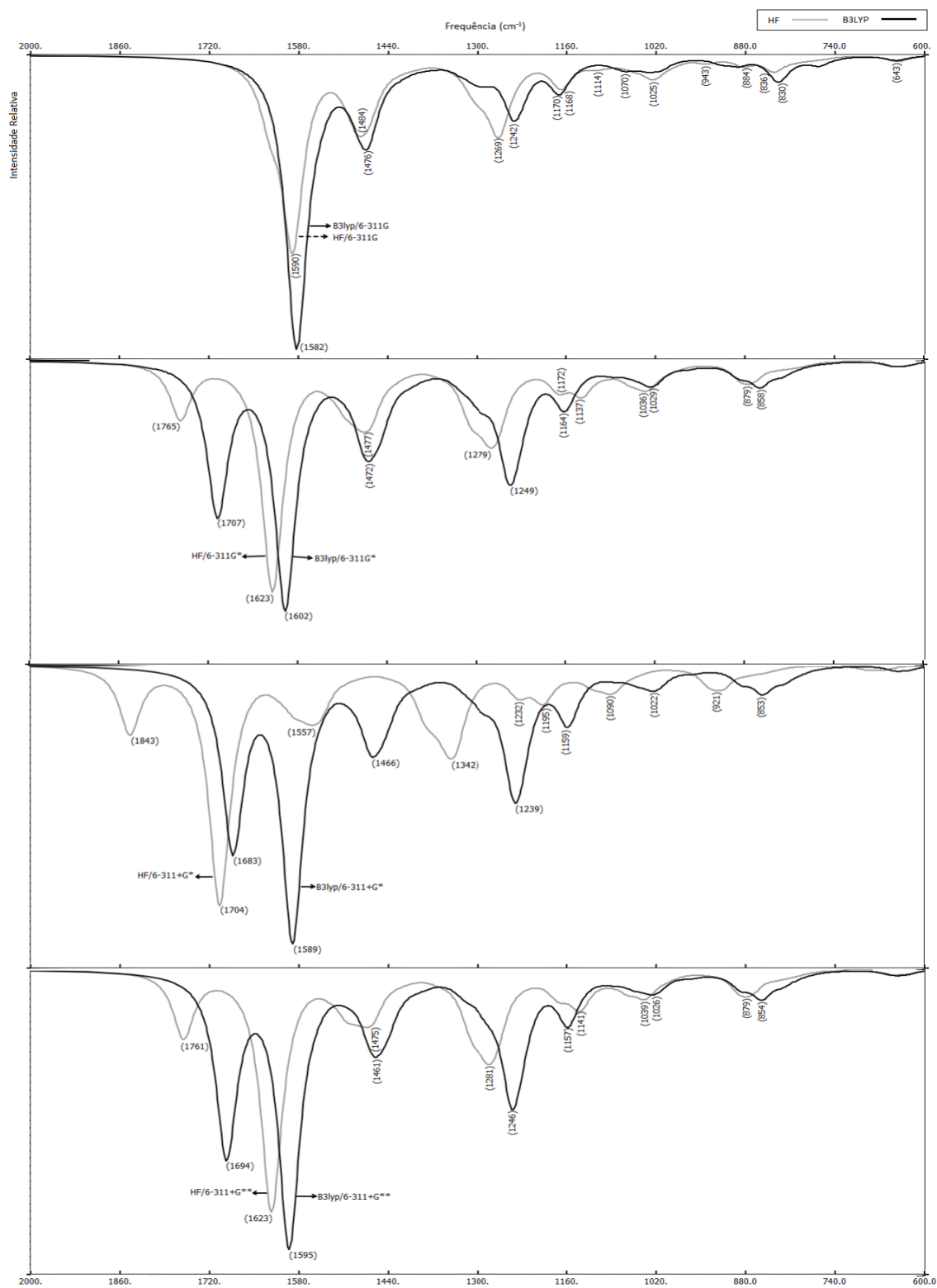
Fonte: Próprio autor.

Figura 27 – Espectro Raman teórico da tetracaína (Te) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



Fonte: Próprio autor.

Figura 28 – Espectro Raman teórico da tetracaína (Te) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).



Fonte: Próprio autor.

No anestésico amino-amida Bupivacaína o espectro infravermelho teórico foi estudado entre 400 e 2000 cm^{-1} . Nesta faixa as frequências vibracionais foram maiores usando o método HF, sendo essa diferença mais visível com a base 6-311+G* (HF > 120 cm^{-1} B3LYP) (Fig. 29 e 30).

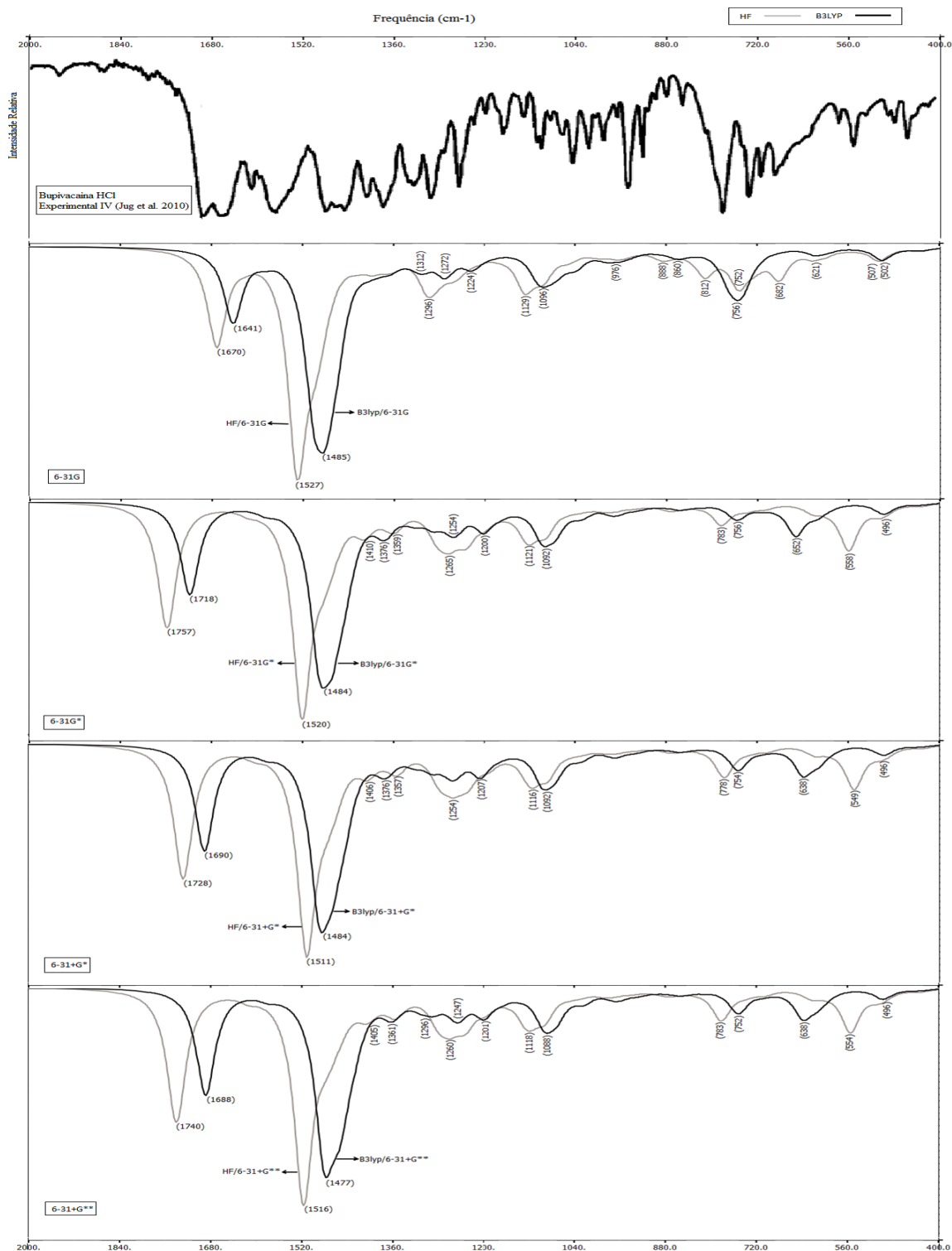
Enquanto ao efeito das funções base nas frequências do espectro infravermelho, foi evidenciado que a última banda encontrada na faixa 1600-1700 cm^{-1} na base menor (6-31G) e maior (6-311G), aumentou sua frequência (1700-1800 cm^{-1}) quando foram acrescentadas funções de polarização (Fig. 29 e 30).

O espectro infravermelho experimental da bupivacaína foi encontrado na forma Bupivacaína hidrocloreto em estado sólido, usaram para a obtenção do espectro, espectrômetro Perkin Elmer Model 1600, na faixa entre 400 a 4000 cm^{-1} [?]. Comparando o espectro experimental com os espectros teóricos, encontraram-se diferenças. No experimental existe uma concentração maior de bandas entre a faixa de 400-2000 cm^{-1} , só foram encontradas semelhanças na faixa entre 1600-2000 cm^{-1} encontrando bandas com frequências similares tanto no método HF e B3LYP e as funções base empregadas (Fig. 29 e 30).

O espectro Raman teórico da bupivacaína foi estudado na faixa entre 400-1800 cm^{-1} . O número de bandas e suas frequências similares entre os métodos HF e B3LYP, a diferença das frequências entre os métodos é menos de 60 cm^{-1} . O efeito das bases no espectro Raman foi observado no aumento do número de bandas na faixa entre 1380 a 1800 cm^{-1} (de dois a três bandas), quando foram adicionadas funções de polarização (*) tanto na base menor (6-31G) e base maior (6-311G) (Fig. 31 e 32).

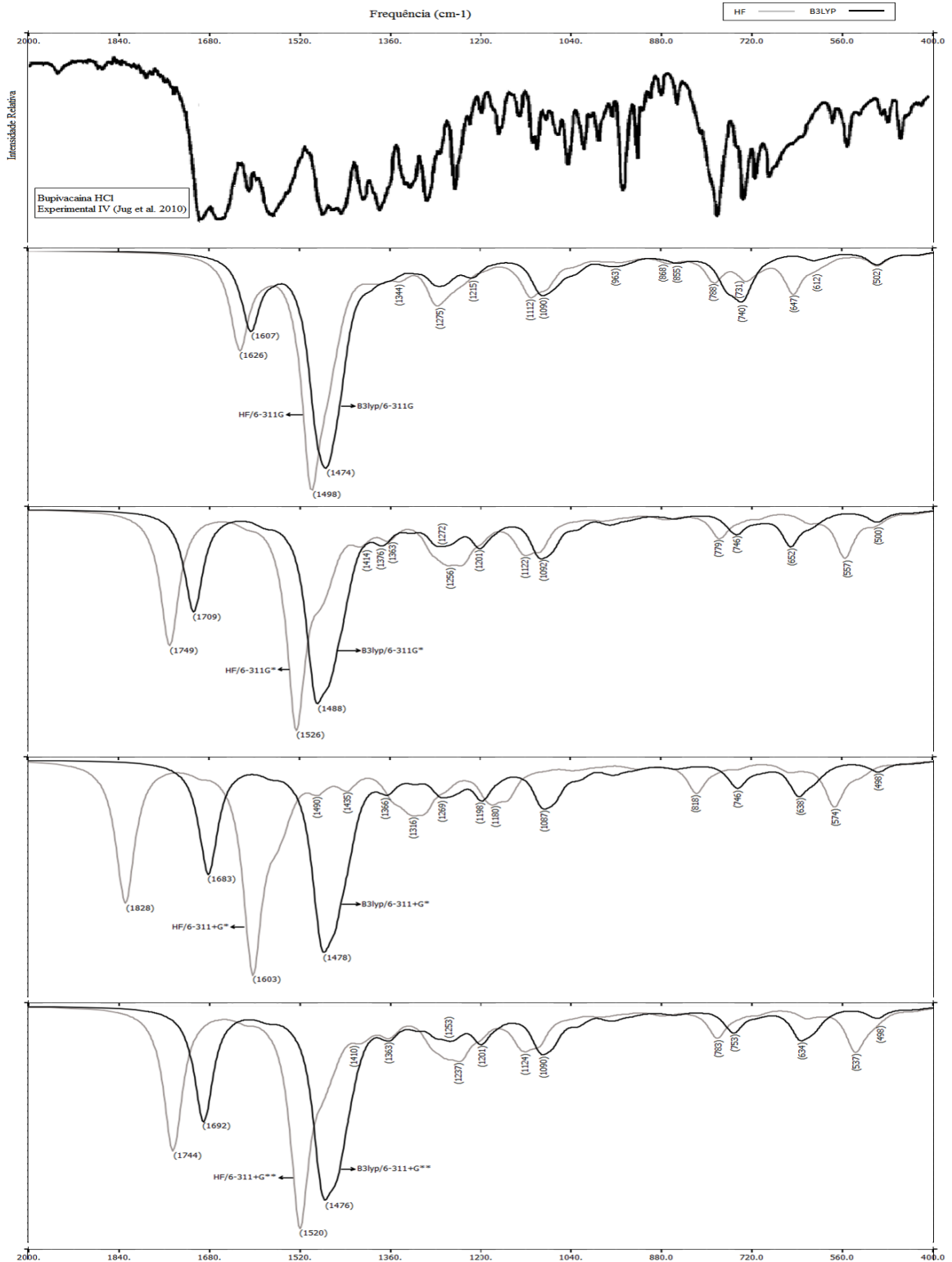
O espectro experimental Raman da bupivacaína não foi encontrado.

Figura 29 – Espectro infravermelho teórico da bupivacaína (Bu) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



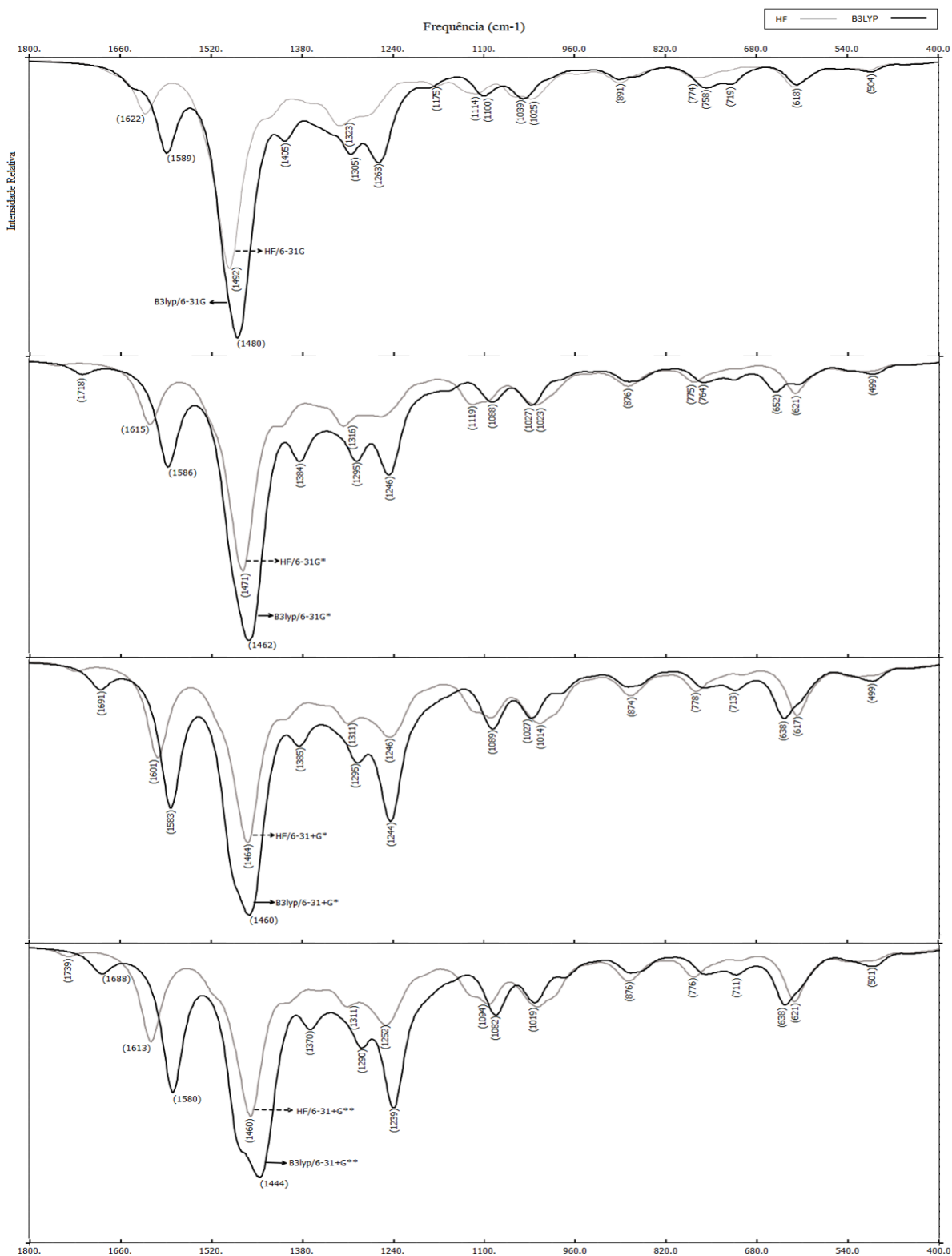
Fonte: Próprio autor.

Figura 30 – Espectro infravermelho teórico da bupivacaína (Bu) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).



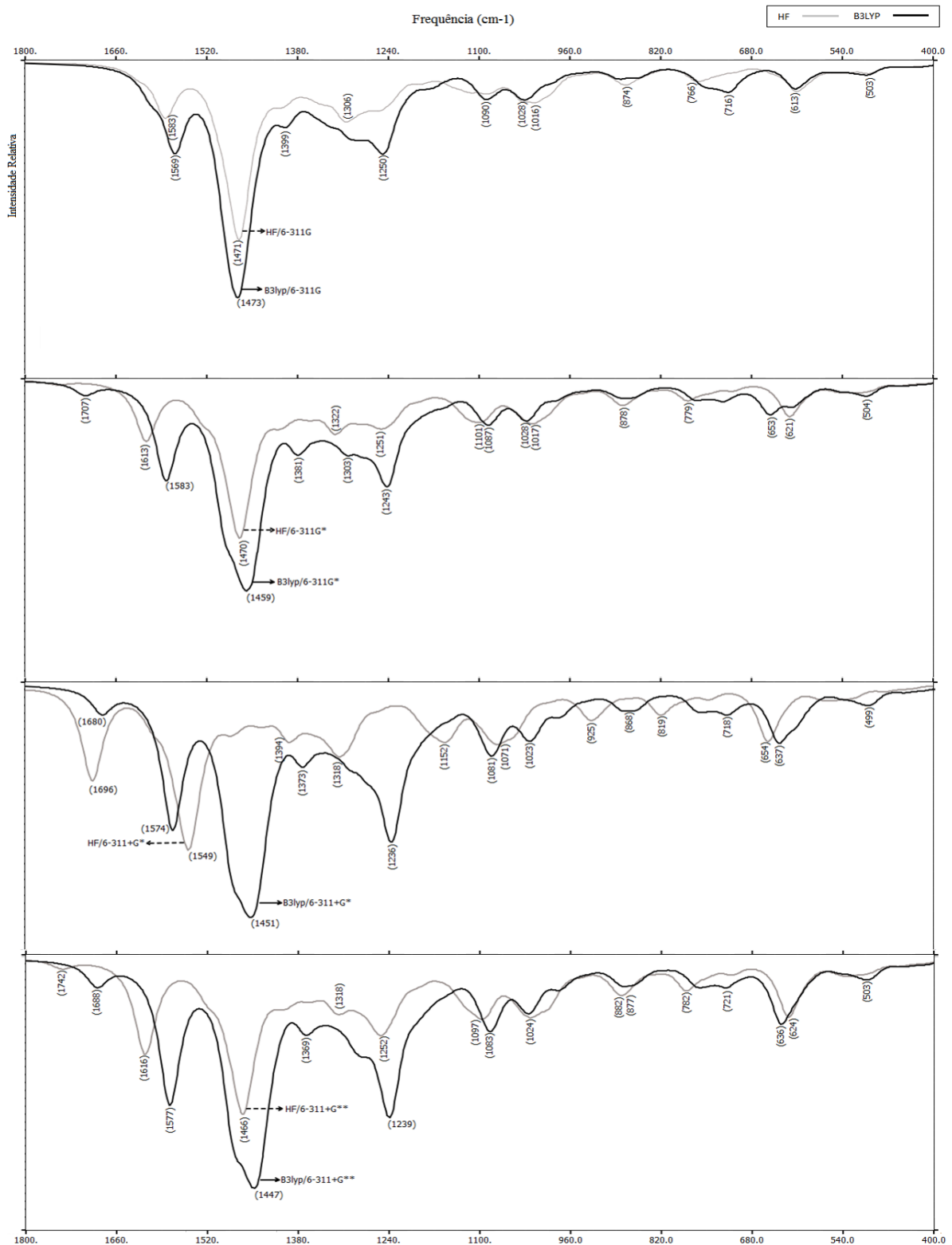
Fonte: Próprio autor.

Figura 31 – Espectro Raman teórico da bupivacaína (Bu) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



Fonte: Próprio autor.

Figura 32 – Espectro Raman teórico da bupivacaína (Bu) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).



Fonte: Próprio autor.

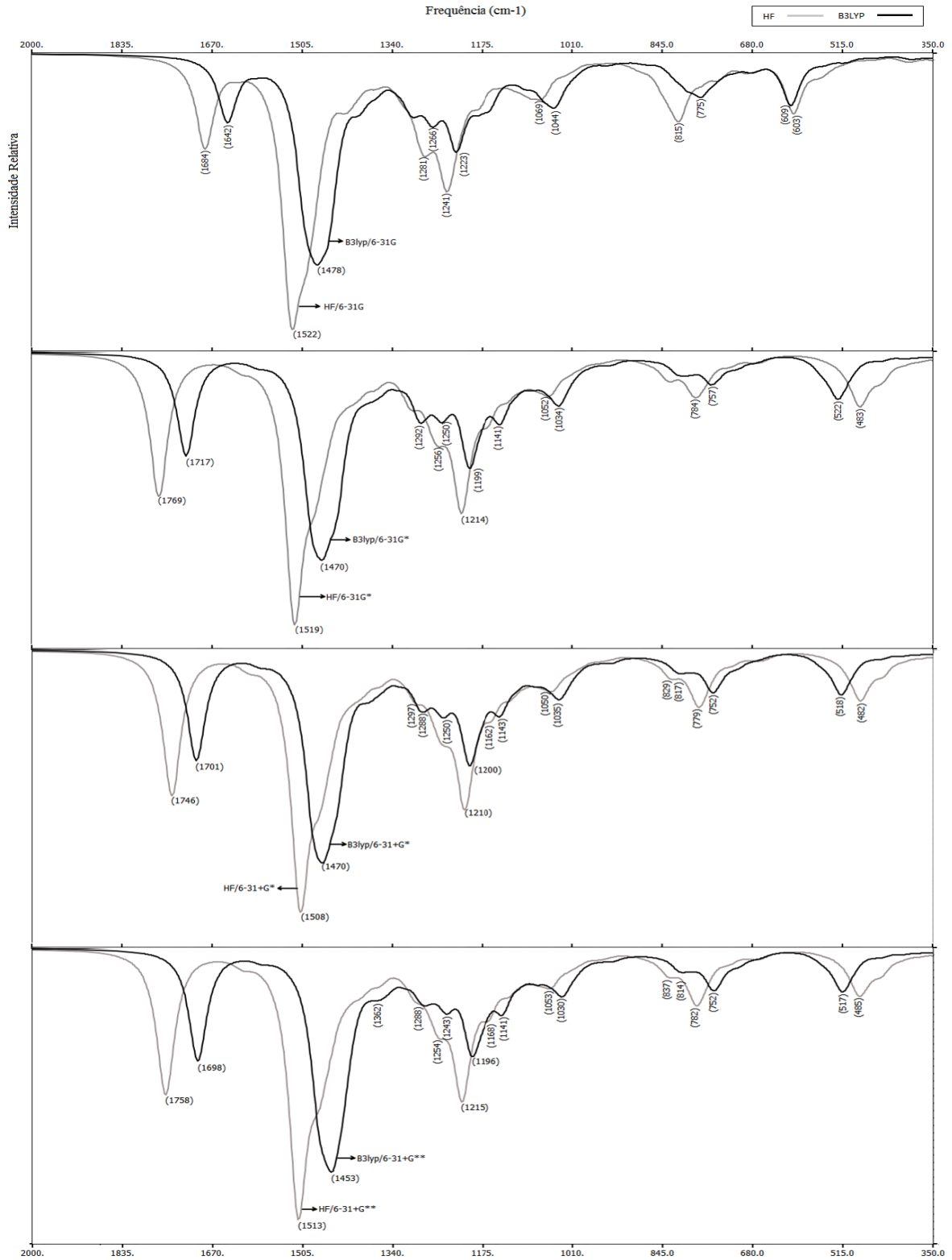
Na etidocaína, o espectro infravermelho teórico foi obtido na faixa de 400-2000 cm^{-1} . As frequências vibracionais associadas às bandas obtidas usando o método HF foram maiores na faixa entre 700-1900 cm^{-1} (diferença entre bandas $>100\text{ }cm^{-1}$). Enquanto na faixa entre 400 e 600 cm^{-1} as bandas presentes no espectro obtido com HF estão presentes em frequências menores em comparação ao B3LYP (diferença entre bandas $>30\text{ }cm^{-1}$) (Fig. 33 e 34).

Enquanto ao efeito das funções bases não observou-se variação entre as funções empregadas tanto em HF e em B3LYP (Fig. 33 e 34).

O espectro Raman da etidocaína foi estudado entre 400-1800 cm^{-1} , foi observado que o número de bandas e suas frequências vibracionais são próximas entre os métodos HF e B3LYP (diferença $<40\text{ }cm^{-1}$). Além disso, não observou-se mudança no número de bandas associadas com suas respectivas frequências vibracionais quando foram acrescentadas as diferentes funções base (Fig. 35 e 36).

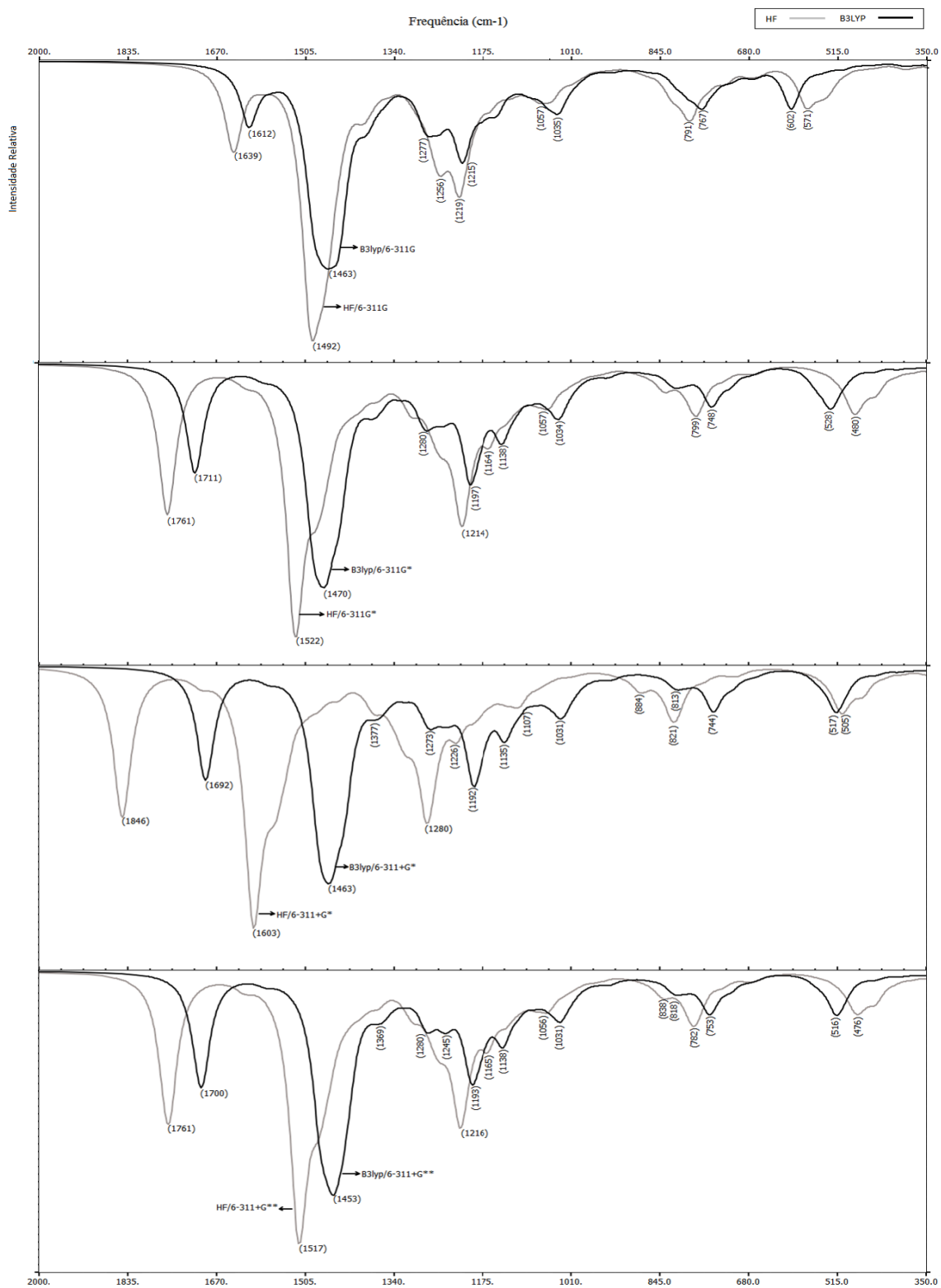
Não foram encontrados na literatura os espectros experimentais infravermelho e Raman desta molécula.

Figura 33 – Espectro infravermelho teórico da etidocaína (Eti) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



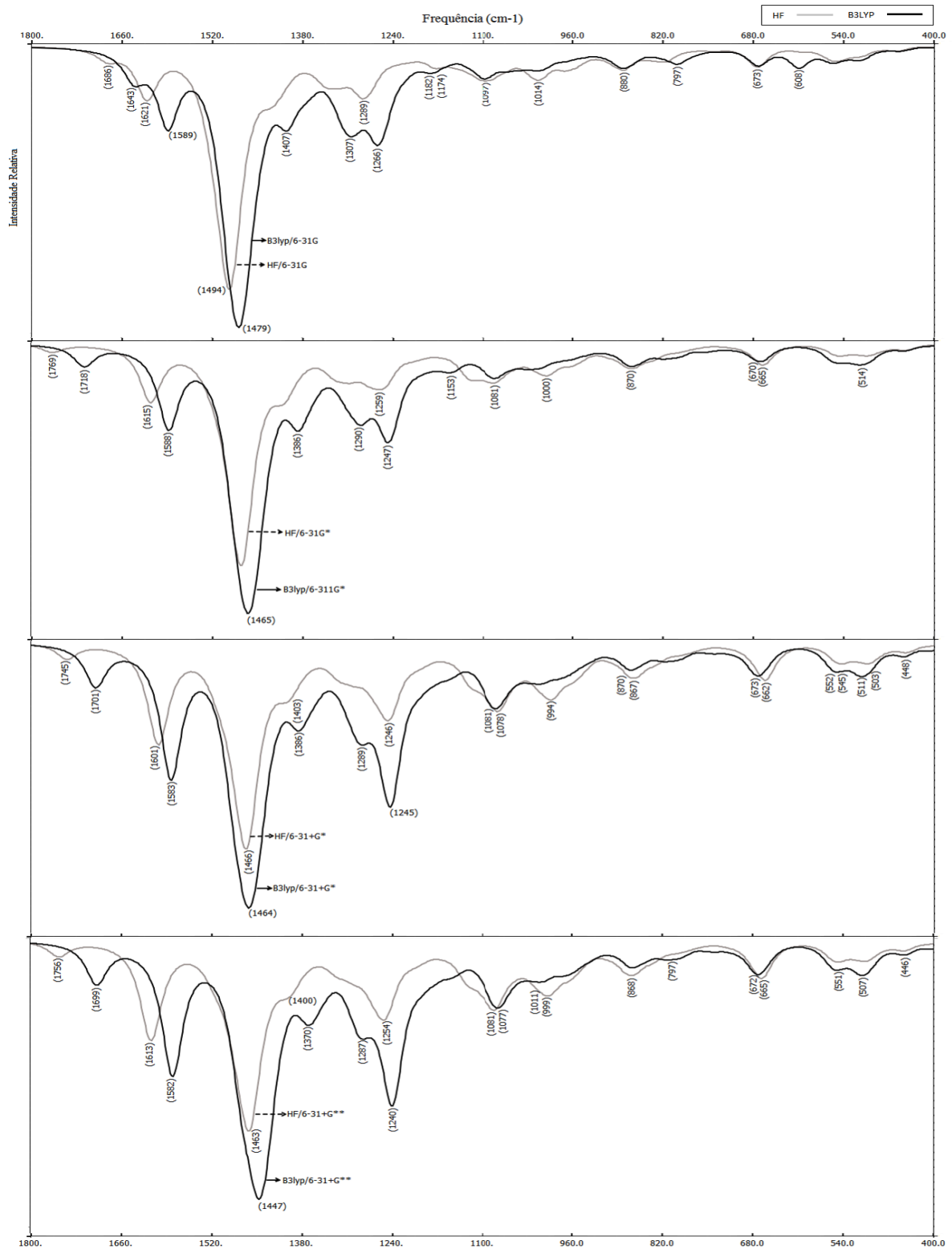
Fonte: Próprio autor.

Figura 34 – Espectro infravermelho teórico da etidocaína (Eti) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



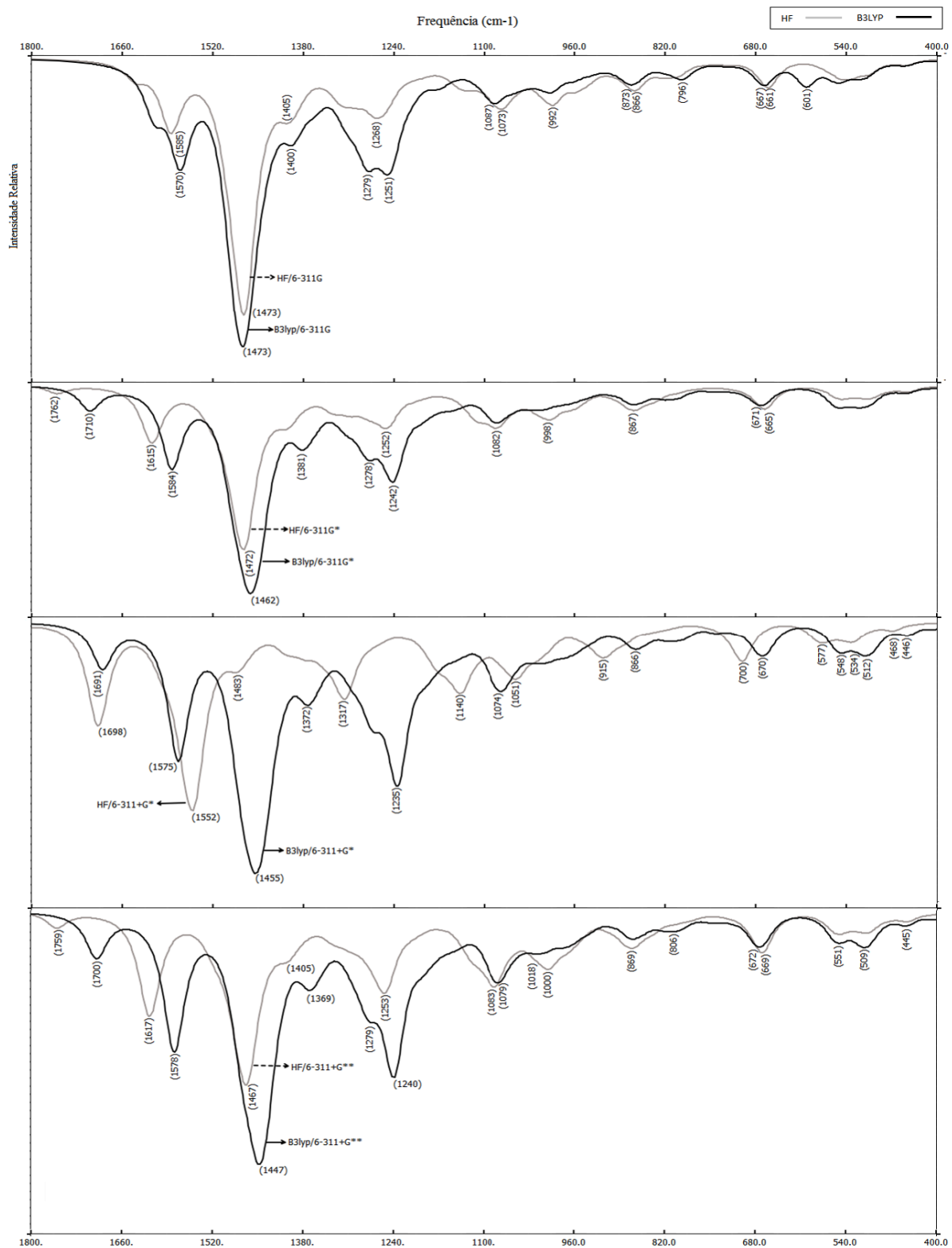
Fonte: Próprio autor.

Figura 35 – Espectro Raman teórico da etidocaína (Eti) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



Fonte: Próprio autor.

Figura 36 – Espectro Raman teórico da etidocaína (Eti) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).



Fonte: Próprio autor.

O espectro teórico infravermelho da Lidocaína foi obtido na faixa entre 300-2000 cm^{-1} , observou-se que as frequências vibracionais obtidas usando HF e B3LYP foram similares na faixa entre 300-1400 cm^{-1} (diferença entre bandas $< 50 cm^{-1}$). Na faixa entre 1400-2000 cm^{-1} foi evidenciado que com o método HF as bandas apresentaram deslocamento à esquerda comparado aos de B3LYP, ou seja, frequências maiores foram obtidas em HF nesta faixa (diferença $> 50 cm^{-1}$); essa diferença foi mais evidente na base 6-311+G* (Fig. 37 e 38).

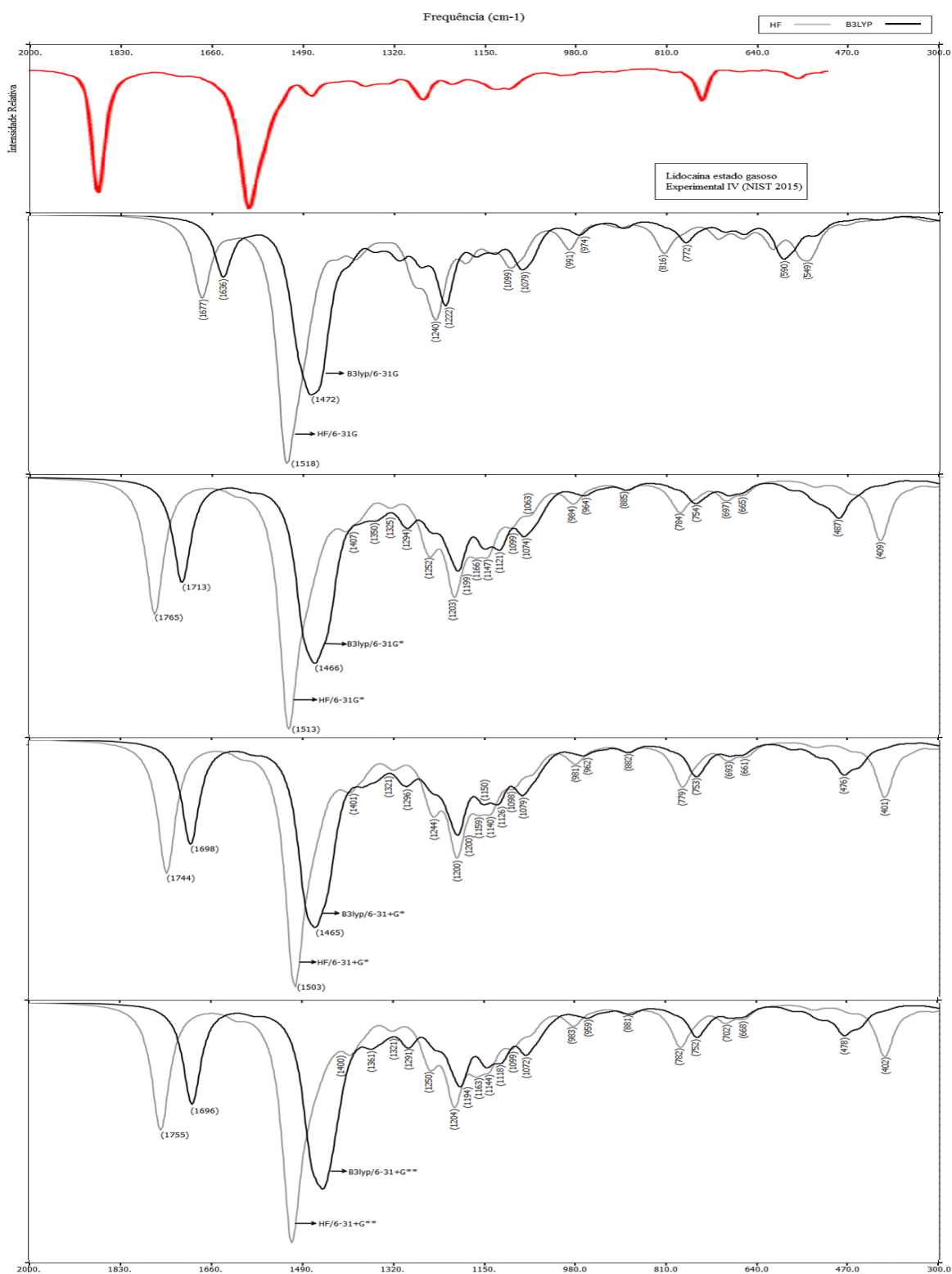
Enquanto ao efeito das funções base, foi observado nos espectros infravermelho que a última banda obtida na faixa entre 1600-1700 cm^{-1} , tanto nas bases 6-31G e 6-311G, desloca-se a uma frequência maior entre 1700-1800 cm^{-1} quando acrescentada uma função polarizada (6-31G* e 6-311G*), usando os métodos HF e B3LYP (Fig. 37 e 38).

O espectro infravermelho experimental foi obtido no estado gasoso entre 500 e 2000 cm^{-1} da Standard Reference Data, NIST [67]. Comparando com os espectros teóricos obtidos neste estudo, encontram-se maiores semelhança às frequências vibracionais determinadas com o método HF quando são acrescentadas bases polarizadas e difusas (*, **, +) tanto a bases 6-31G e 6-311G (Fig. 37 e 38).

O espectro Raman foi obtido na faixa entre 400-1800 cm^{-1} , neste intervalo as frequências vibracionais e número de bandas obtidos em HF e B3LYP foram similares (diferença $< 40 cm^{-1}$). O efeito das funções bases foi observado na presença de uma banda a mais na faixa entre 1600-1800 cm^{-1} , quando acrescentada uma função polarizada (*) na base menor (6-31G) e maior (6-311G) (Fig. 39 e 40).

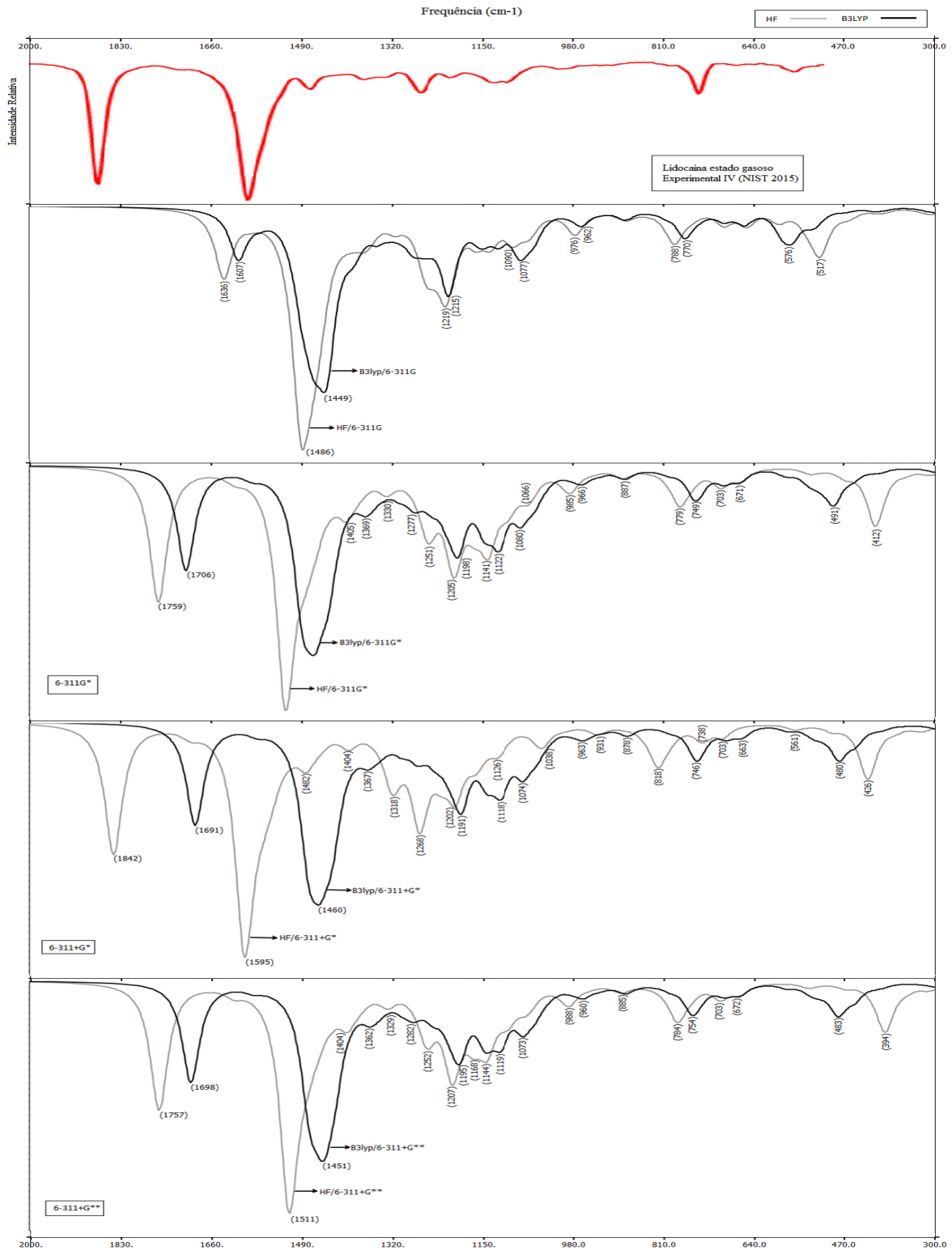
O espectro Raman experimental da lidocaína foi obtido de Badawi et al. 2015 [17], onde eles usaram o espectrômetro Nicolet NXR FT-Raman e detector InGaAs para obtenção do espectro Raman. Comparando com os espectros teóricos foi encontrada maior semelhança com as frequências vibracionais calculadas com os métodos HF e B3LYP nas bases 6-31+G*, 6-311+G*, 6-31+G**, 6-311+G** (Fig. 39 e 40).

Figura 37 – Espectro infravermelho teórico da Lidocaína (Li) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



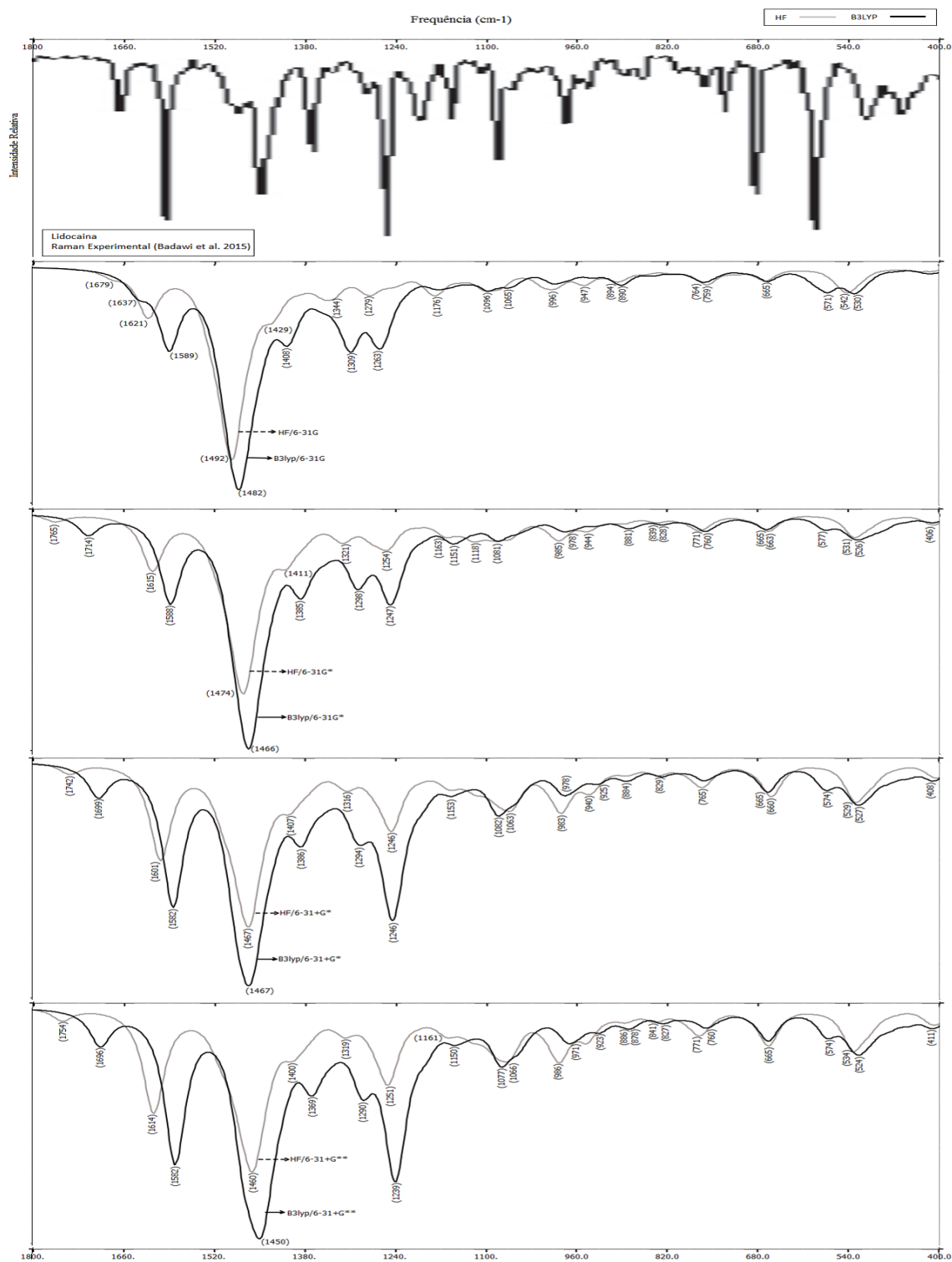
Fonte: Próprio autor.

Figura 38 – Espectro infravermelho teórico da Lidocaína (Li) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



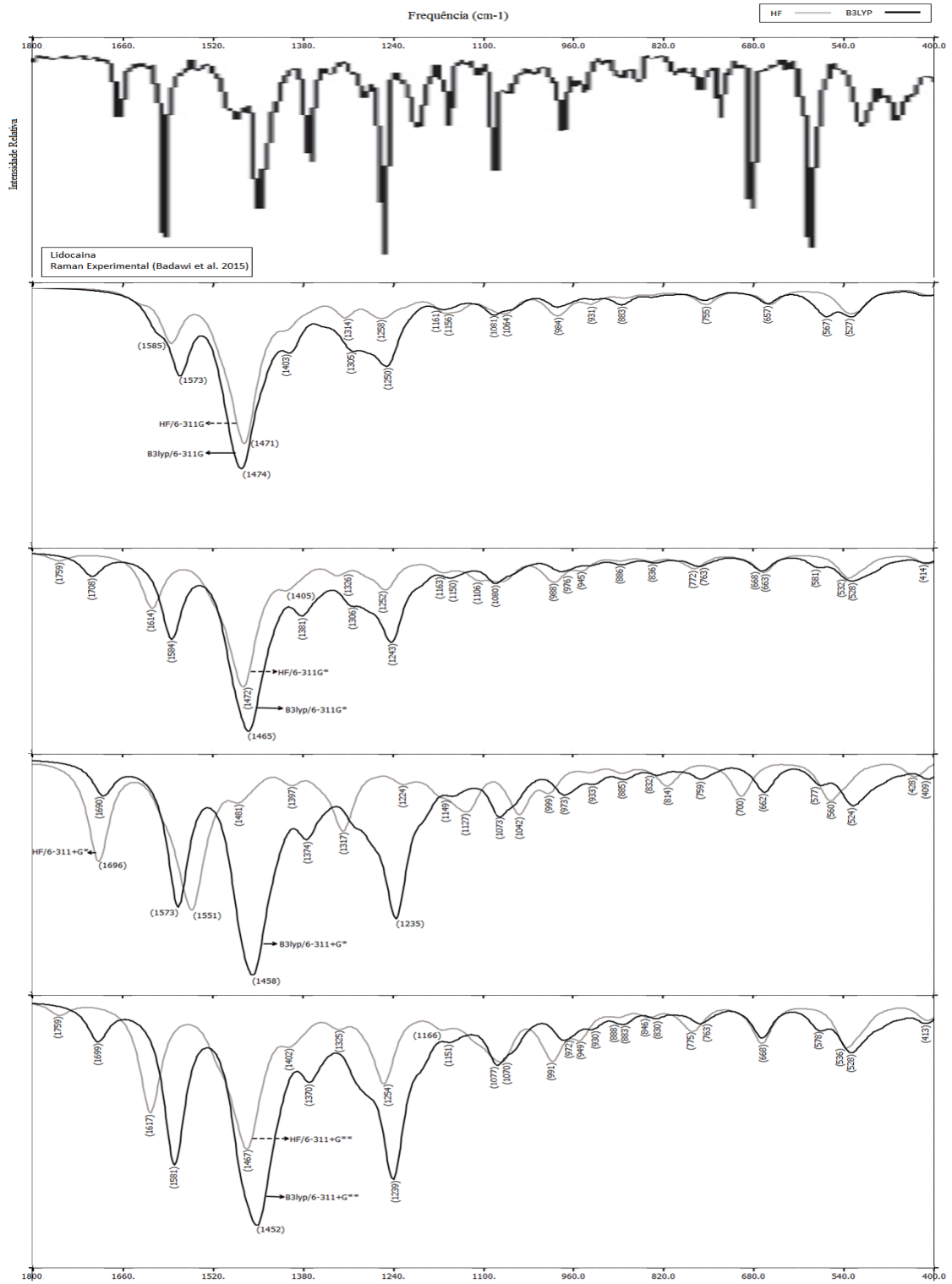
Fonte: Próprio autor.

Figura 39 – Espectro Raman teórico da Lidocaína (Li) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**).



Fonte: Próprio autor.

Figura 40 – Espectro Raman teórico da Lidocaína (Li) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base (6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**).



Fonte: Próprio autor.

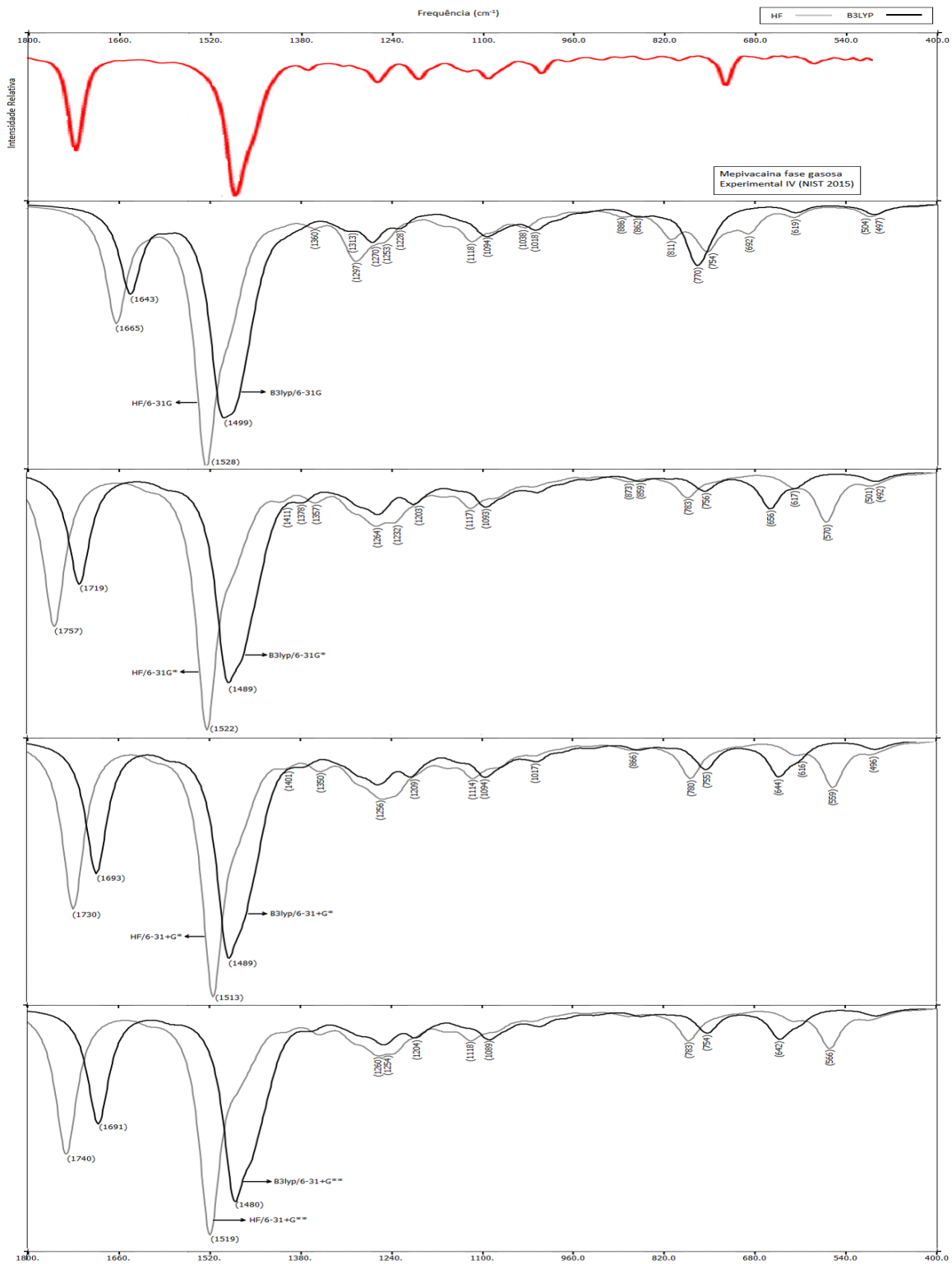
O espectro infravermelho teórico da Mepivacaína foi obtido na faixa entre 400 e 1800 cm^{-1} , encontrou-se que entre 400 e 1300 cm^{-1} as frequências vibracionais e o número de bandas foi similar entre os métodos HF e B3LYP (diferença $< 60 cm^{-1}$). Na faixa entre 1300 e 1800 cm^{-1} , observou-se que as frequências vibracionais obtidas com o método HF foram maiores (diferença $> 150 cm^{-1}$); na base 6-311+G* essa diferença foi mais evidente (Fig. 41 e 42).

Enquanto ao efeito das funções bases empregadas, observou-se que nos espectros infravermelho, a última banda registrada na faixa entre 1630 e 1670 cm^{-1} na base menor (6-31G) e base maior (6-311G), localizou-se em uma frequência maior entre 1700 e 1840 cm^{-1} quando foram acrescentadas funções de polarização (6-31G* e 6-311G*) (Fig. 41 e 42).

O espectro infravermelho experimental da mepivacaína em fase gasosa foi obtido na faixa entre 500-1800 cm^{-1} [67]. Comparando o espectro experimental com os espectros teóricos obtidos neste estudo, foi evidenciado que embora todos apresentem similaridade no número de bandas e suas frequências vibracionais usando os métodos HF e B3LYP, o espectro obtido com a base 6-31+G** usando B3LYP apresentou a menor diferença com as frequências registradas no espectro experimental (diferença $< 30 cm^{-1}$) (Fig. 41 e 42).

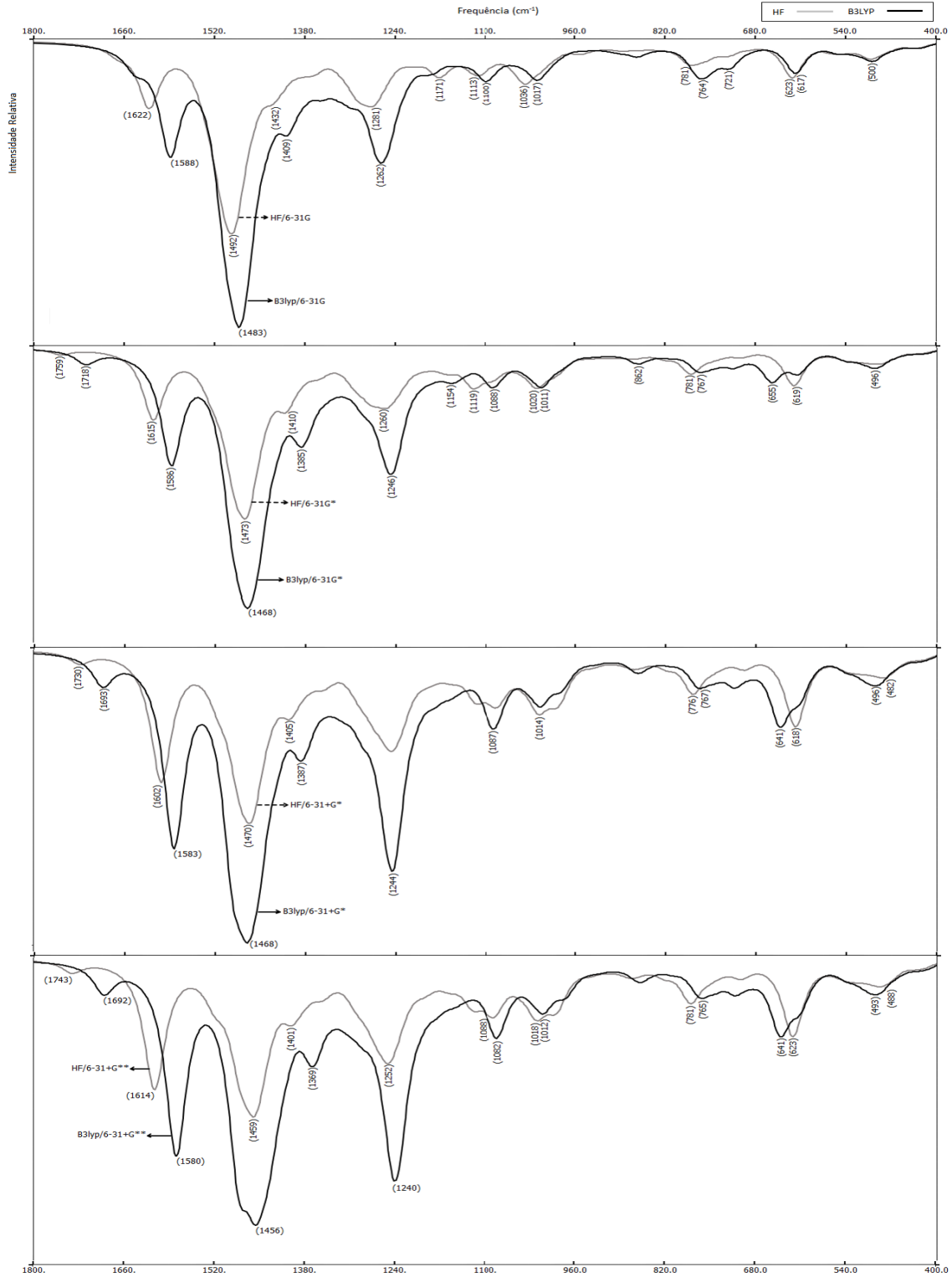
No espectro Raman não existiram variações significativas nas frequências e número de bandas obtidas com HF e B3LYP (diferença $< 45 cm^{-1}$). Além disso, o efeito das bases foi evidenciado quando foram incluídas funções de polarização, aparecendo uma banda a mais com frequência vibracional entre 1600 e 1800 cm^{-1} (Fig. 43 e 44). O Raman experimental da mepivacaína não foi encontrado na literatura.

Figura 42 – Espectro infravermelho teórico da Mepivacaína (Me) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



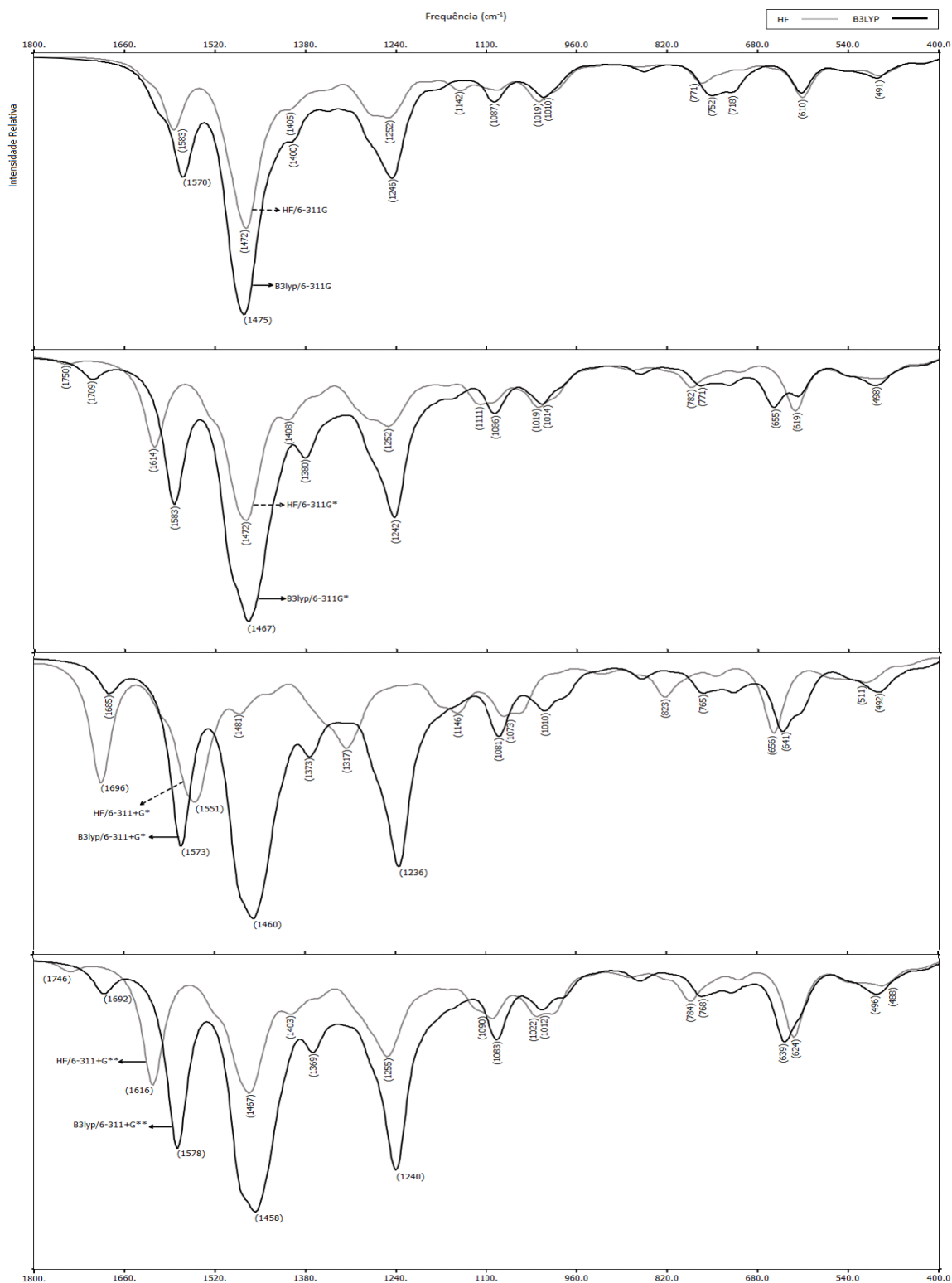
Fonte: Próprio autor.

Figura 43 – Espectro Raman teórico da Mepivacaína (Me) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as funções base 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-31+G**.



Fonte: Próprio autor.

Figura 44 – Espectro Raman teórico da Mepivacaína (Me) em estado gasoso usando os métodos Hartree-Fock (HF) e Teoria do funcional da densidade (DFT-B3LYP) e as bases 6-311G, 6-311G*, 6-311+G*, 6-311+G**.



Fonte: Próprio autor.

5 Conclusões

Analisando as propriedades do momento de dipolo utilizando dois métodos diferentes, foi observado que os valores das propriedades momento de dipolo e polarizabilidade média são semelhantes (86%) usando todas as funções bases empregadas nos respectivos métodos HF e DFT (B3LYP).

O efeito das bases sobre a primeira hiperpolarizabilidade (β_{vec} e β_{tot}) é evidenciado na diminuição (26%) dos valores quando é acrescentada uma função polarizada no anestésicos amino-ésteres, e aumento (57%) dos valores quando foi acrescentada uma função difusa nos amino-amidas.

A região com maior probabilidade de reatividade nos AL's estudados inclui o anel aromático, ligação éster ou amida e grupo amino, evidenciado na localização dos orbitais HOMO e LUMO nesses compostos.

A correlação eletrônica incluída no método DFT, explica as diferenças encontradas nos valores de GAP de energia.

Bases 6-31G podem ser utilizadas no cálculos de propriedades elétricas dos anestésicos locais estudados, obtendo resultados semelhantes (semelhança de 95%) aos encontrados nas bases 6-311G.

As frequências vibracionais dos espectros infravermelho e Raman em amino-ésteres foram maiores usando o método de Hartree-Fock.

O acréscimo de uma função polarizada (*) a uma base menor (6-31G) e maior (6-311G) aumenta o número de bandas nos espectros infravermelho e Raman na faixa entre 1400 e 1800 cm^{-1} nos anestésicos amino-ésteres, o qual faz que tenham mais semelhança aos espectros experimentais.

Nos anestésicos amino-amidas, as frequências vibracionais do espectro infravermelho foram maiores usando o método de Hartree-Fock, enquanto para o espectro Raman ditas frequências foram similares entre ambos métodos (HF e B3LYP).

O acréscimo de uma função polarizada (*) a uma base menor (6-31G) e maior (6-311G) causa o deslocamento a frequências maiores da última banda entre 1600 e 1700 cm^{-1} no espectro infravermelho dos anestésicos amino-amidas.

O método de B3LYP gerou os espectros infravermelho e Raman com maior similaridade aos experimentais encontrados na literatura, revelando a importância da inclusão do efeito da correlação eletrônica neste método.

Referências

- [1] KARPLUS, M.; MCCAMMON, A. **Molecular dynamics simulations of biomolecules.** Nature Structural & Molecular Biology, [S.l], v. 9, n. 9, p. 646-652, out. 2002.
- [2] SAGDINC, S. et al. **FT-IR and FT-Raman spectra, molecular structure and first-order molecular hyperpolarizabilities of a potential antihistaminic drug, cyproheptadine HCl.** Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, [S.l], v. 134, p. 350-360, jan. 2015.
- [3] CANUTO, S; CASTRO, A. **Métodos Perturbativos em Estrutura Eletrônica.** In: VII Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica. Universidade Federal de Goiás: Cegraf-UFG, 2000. p. 2-47.
- [4] SHAKILA, G.; PERIANDY, S.; RAMALINGAM, S. **Molecular structure and vibrational analysis of 1-bromo-2-chlorobenzene using ab initio HF and Density functional theory (B3LYP) calculations.** Journal of Atomic, Molecular, and Optical Physics, [S.l], v. 2011, p. 10, jun. 2011.
- [5] BARONE, V. **Computational strategies for spectroscopy: from small molecules to nano systems.** Hoboken: John Wiley & Sons, 2011. 475 p.
- [6] GILBERT, L. **Hohenberg-Kohn theorem for nonlocal external potentials.** Physical Review B, [S.l], v. 12, n. 6, p. 2111, set. 1975.
- [7] BECKE, Axel. **Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior.** Physical review A, [S.l], v. 38, n. 6, p. 3098, set. 1988.
- [8] LEE, Chengteh.; YANG, Weitao.; PARR, Robert. **Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density.** Physical review B, [S.l], v. 37, n. 2, p. 785, jan. 1988.
- [9] BECKE, Axel. **Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange.** The Journal of chemical physics, [S.l], v. 98, n. 7, p. 5648-5652, dez. 1993.
- [10] FOCK, V. **Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems.** Zeitschrift für Physik, [S.l], v. 61, n. 1-2, p. 126-148, fev. 1930.
- [11] HARTREE, Douglas. **The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field.** Part I. Theory and methods. In: Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society. Cambridge, v. 24, n. 1, p. 89-110, jan. 1928

- [12] MA, Hong; JEN, AK-Y.; DALTON, Larry. **Polymer-Based Optical Waveguides: Materials, Processing, and Devices**. *Advanced materials*, [S.l], v. 14, n. 19, p. 1339-1365, out. 2002.
- [13] PARR, Robert; CHATTARAJ, Pratim. **Principle of maximum hardness**. *Journal of the American Chemical Society*, [S.l], v. 113, n. 5, p. 1854-1855, fev. 1991.
- [14] CHAMORRO, Eduardo; PÉREZ, Patricia; DOMINGO, Luis. **On the nature of Parr functions to predict the most reactive sites along organic polar reactions**. *Chemical Physics Letters*, [S.l], v. 582, p. 141-143, jul. 2013.
- [15] RUETSCH, Y; BONI, T.; BORGEAT, A. **From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs**. *Current topics in medicinal chemistry*, [S.l], v. 1, n. 3, p. 175-182, ago. 2001.
- [16] BADAWI, Hassan; FÖRNER, Wolfgang; ALI, Shaikh. **The conformational stability, solvation and the assignments of the experimental infrared, Raman, 1 H and 13 C NMR spectra of the local anesthetic drug lidocaine**. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, [S.l], v. 142, p. 382-391, fev. 2015.
- [17] PALAFOX, Alcolea. **Vibrational frequencies, conformations and geometry of procaine**. *Vibrational spectroscopy*, [S.l], v. 6, n. 2, p. 149-165, maio. 1994.
- [18] BALCI, K.; AKYUZ, S. **A vibrational spectroscopic investigation on benzocaine molecule**. *Vibrational Spectroscopy*, [S.l], v. 48, n. 2, p. 215-228, fev. 2008.
- [19] JUG, Mario et al. **Preparation and solid-state characterization of bupivacaine hydrochloride cyclodextrin complexes aimed for buccal delivery**. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, [S.l], v. 52, n. 1, p. 9-18, nov. 2009.
- [20] GIANNELLINI, V. et al. **Solid-state study of mepivacaine hydrochloride**. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, [S.l], v. 39, n. 3, p. 444-454, mar. 2005.
- [21] LEITE, José. **A Estrutura Quântica da Matéria: Do átomo Pré-Socrático às Partículas Elementares**. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1992. 932 p.
- [22] SZABO, Attila; OSTLUND, Neil. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory**. New York: Dover, 1996. 828 p.
- [23] PARR, Robert. **Quantum theory of molecular electronic structure**. Michigan: W.A. Benjamin, 1972. 510 p.
- [24] ZELEVINSKY, Vladimir. **Quantum Physics: From Time-Dependent Dynamics to Many-Body Physics and Quantum Chaos**. Weinheim: John Wiley & Sons, 2011. v. 2. 644 p.

- [25] ROOTHAAN, J. **Self-consistent field theory for open shells of electronic systems.** Reviews of modern physics, [S.l], v. 32, n. 2, p. 179, 1960.
- [26] MORGON, Nelson; CUSTODIO, Rogério. **Teoria do funcional de densidade.** Química Nova, Campinas, v. 18, n. 1, p. 44-55, jul.1995.
- [27] COHEN, Aron; MORI-SÁNCHEZ, Paula; YANG, Weitao. **Challenges for density functional theory.** Chemical Reviews, [S.l], v. 112, n. 1, p. 289-320, dez. 2011.
- [28] HOHENBERG, Pierre; KOHN, Walter. **Inhomogeneous electron gas.** Physical review, [S.l], v. 136, n. 3B, p. B864, nov. 1964.
- [29] KOHN, Walter; SHAM, Lu Jeu. **Self-consistent equations including exchange and correlation effects.** Physical review, [S.l], v. 140, n. 4A, p. A1133, nov. 1965.
- [30] MORGON, Nelson; CUSTODIO, Rogério. **Teoria do funcional de densidade.** Química Nova, Campinas, v. 18, n. 1, p. 44-55, jul.1995.
- [31] HEDIN, Lars; LUNDQVIST, Bengt. **Explicit local exchange-correlation potentials.** Journal of Physics C: Solid state physics, [S.l], v. 4, n. 14, p. 2064, 1971.
- [32] ZIEGLER, Tom. **Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics.** Chemical Reviews, [S.l], v. 91, n. 5, p. 651-667, jul. 1991.
- [33] HERMAN, Frank; VAN DYKE, John; ORTENBURGER, Irene. **Improved statistical exchange approximation for inhomogeneous many-electron systems.** Physical Review Letters, [S.l], v. 22, n. 16, p. 807, abr. 1969.
- [34] BECKER, Andreas. **Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior.** Physical review A, [S.l], v. 38, n. 6, p. 3098, mar. 1988.
- [35] LEE, Chengteh; ZHOU, Zhongxiang. **Exchange-energy density functional: Reparametrization of Becke's formula and derivation of second-order gradient correction.** Physical Review A, [S.l], v. 44, n. 3, p. 1536, ago. 1991.
- [36] BOYS, Francis. **Electronic wave functions. I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system.** In: Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. The Royal Society, [S.l], p. 542-554, fev. 1950.
- [37] SZABO, Attila; OSTLUND, Neil. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory.** New York: Dover, 1996. 828 p.

- [38] SHAVITT, I. **The Gaussian Function in Calculations of Statistical Mechanics and Quantum Mechanics**. In: ALDER, B.; FERNBACH, S.; ROTENBERG, M. **Methods in Computational Physics**. 1. ed. [S.l]: Academic Press, 1963. Vol. 2, p. 1–45.
- [39] DE SOUZA SANVIDO, Cibelle. **Estudo Teórico do Mecanismo de Eliminação Interna de Xantatos usando o Método Aditivo de Energia através de ONIOM com Pseudopotencial**. 2006. 138 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.
- [40] LEVINE, Ira. **Quantum chemistry**. 5th ed. New York: Prentice Hall, 1991. 739 p.
- [41] JENSEN, Frank. **Introduction to computational chemistry**. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2007. 429 p.
- [42] DA SILVA COSTA, Mirian. **Estudo Teórico de Alguns Intermediários Radicais e Neutros da Artemisinina e da Interação Existente entre o Heme e a Artemisinina**. 2004. 117 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
- [43] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery Jr., R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, J. Mennucci, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Ciskorz, J. Komaromi, R. Gomperts, 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. Chenp, M.W. Wong, J.L. Andres, C. Gonzalez, M. Head- Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople. (2009). Gaussian 09, Revision A 11.4, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA.
- [44] LEE, Chengteh; YANG, Weitao; PARR, Robert. **Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density**. Physical Review B, [S.l], v. 37, p. 785–789, jan. 1988.
- [45] ATKINS, Peter; RONALD, Friedman. **Molecular quantum mechanics**. 4th ed. Oxford : Oxford Univ. Press, 2005. 573 p.
- [46] KLEINMAN, D. **Nonlinear dielectric polarization in optical media**. Physical Review, [S.l], v. 126, n. 6, p. 1977, jun. 1962.
- [47] COLTHUP, Norman. **Introduction to infrared and Raman spectroscopy**. 2th ed. New York: Elsevier, 2012. 536 p.
- [48] SALA, Oswaldo. **Fundamentos da espectroscopia Raman e no infravermelho**. São Paulo: Unesp, 1996. 223 p.

- [49] OHLWEILER, Otto Alcides. **Química analítica quantitativa**. 3th ed. Rio de Janeiro: LTC- Livros Técnicos e Científicos, 1982. v.1.
- [50] FARIA, DLA de; SANTOS, L. G. C.; GONÇALVES, N. S. **Uma demonstração sobre o espalhamento inelástico de luz: repetindo o experimento de Raman**. Química Nova, [S.l], v. 20, n. 3, p. 319-323, jun. 1997.
- [51] KRISHNAKUMAR, V. et al. **Density functional theory, comparative vibrational spectroscopic studies, HOMO–LUMO, first hyperpolarizability analyses of 2-fluoro 5-nitrotoluene and 2-bromo 5-nitrotoluene**. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, [S.l], v. 104, p. 77-86, mar. 2013.
- [52] WANG, Cheng; ZHANG, Teng; LIN, Wenbin. **Rational synthesis of noncentrosymmetric metal–organic frameworks for second-order nonlinear optics**. Chemical reviews, [S.l], v. 112, n. 2, p. 1084-1104, nov. 2011.
- [53] PRASAD, Onkar; SINHA, Leena; KUMAR, Naveen. **Theoretical Raman and IR spectra of tegafur and comparison of molecular electrostatic potential surfaces, polarizability and hyperpolarizability of tegafur with 5-fluoro-uracil by density functional theory**. J At Mol Sci, [S.l], v. 1, p. 201-214, jun. 2010.
- [54] REMKO, M.; LIEDL, K. R.; RODE, B. M. **Theoretical Study on the Local Anaesthetic-Receptor Interaction**. Chemical Papers, [S.l], v. 51, n. 4, p. 234-241, nov. 1997.
- [55] MOORE, Amanda M. et al. **Polarizabilities of adsorbed and assembled molecules: measuring the conductance through buried contacts**. ACS nano, [S.l], v. 4, n. 12, p. 7630-7636, nov. 2010.
- [56] WISHART, David S. et al. **Drugbank**. [19–]. Disponível em : <<http://www.drugbank.com.ca>>. Acesso em: 01/04/2016.
- [57] REIMERS, Jeffrey. **Computational methods for large systems: electronic structure approaches for biotechnology and nanotechnology**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011. 686 p.
- [58] SUPONITSKY, Kyrill Yu; TAFUR, Sergio; MASUNOV, Artem. **Applicability of hybrid density functional theory methods to calculation of molecular hyperpolarizability**. The Journal of chemical physics, [S.l], v. 129, n. 4, p. 044109, maio. 2008.
- [59] SAŁEK, Paweł et al. **A comparison of density-functional-theory and coupled-cluster frequency-dependent polarizabilities and hyperpolarizabilities**. Molecular Physics, [S.l], v. 103, n. 2-3, p. 439-450, out. 2005.

- [60] ARIVAZHAGAN, M.; JEYAVIJAYAN, S.; GEETHAPRIYA, J. **Conformational stability, vibrational spectra, molecular structure, NBO and HOMO–LUMO analysis of 5-nitro-2-furaldehyde oxime based on DFT calculations.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, [S.l], v. 104, p. 14-25, mar. 2013.
- [61] KRISHNAKUMAR, V. et al. **Density functional theory, comparative vibrational spectroscopic studies, HOMO–LUMO, first hyperpolarizability analyses of 2-fluoro 5-nitrotoluene and 2-bromo 5-nitrotoluene.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, [S.l], v. 104, p. 77-86, mar. 2013.
- [62] LEWIS, V.; IOANNIDES, C.; PARKE, V. **Interaction of a series of nitriles with the alcohol-inducible isoform of P450: Computer analysis of structure—activity relationships.** *Xenobiotica*, [S.l], v. 24, n. 5, p. 401-408, set. 1994.
- [63] PADMAJA, L. et al. **Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2.** *Journal of Raman Spectroscopy*, [S.l], v. 40, n. 4, p. 419-428, out. 2009.
- [64] TEALE, Andrew; DE PROFT, Frank; TOZER, David. **Orbital energies and negative electron affinities from density functional theory: insight from the integer discontinuity.** *The Journal of chemical physics*, [S.l], v. 129, n. 4, p. 044110, jun. 2008.
- [65] ZHAN, Chang-Guo; NICHOLS, Jeffrey; DIXON, David. **Ionization potential, electron affinity, electronegativity, hardness, and electron excitation energy: molecular properties from density functional theory orbital energies.** *The Journal of Physical Chemistry A*, [S.l], v. 107, n. 20, p. 4184-4195, abr. 2003.
- [66] RALCHENKO, Yu; KRAMIDA, E.; READER, J. **NIST atomic spectra database (version 4.0).** *National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, 2010.* Disponível em : <<https://www.nist.gov/>>. Acesso em: 01/04/2016.
- [67] ALCOLEA PALAFOX, M. **Raman spectra and vibrational analysis for benzocaine.** *Journal of Raman spectroscopy*, [S.l], v. 20, n. 12, p. 765-771, dez. 1989.
- [68] FULIAS, Adriana et al. **Thermal behaviour studies of procaine and benzocaine.** *Journal of thermal analysis and calorimetry*, [S.l], v. 113, n. 1, p. 265-271, fev. 2013.
- [69] SHIBATA, Akira; IKAWA, Kazuro; TERADA, Hiroshi. **Site of action of the local anesthetic tetracaine in a phosphatidylcholine bilayer with incorporated cardiolipin.** *Biophysical journal*, [S.l], v. 69, n. 2, p. 470, ago. 1995.
- [70] CHEKIROU, N. L. et al. **Theoretical and experimental study of the tetracain/ β -cyclodextrin inclusion complex.** *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, [S.l], v. 74, n. 1-4, p. 211-221, dez. 2012.

-
- [71] JUG, Mario et al. **Preparation and solid-state characterization of bupivacaine hydrochloride cyclodextrin complexes aimed for buccal delivery.** Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, [S.l], v. 52, n. 1, p. 9-18, maio. 2010.

