

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

Faculdade de Ciências - Campus de Bauru

Vinicius Salgado Januário

**Propriedades Estruturais, Eletrônicas, Ópticas e
Vibracionais da Artepelina C:**

Um Estudo *ab initio*

Bauru

2025



Trabalho de Conclusão de Curso - TCC

Propriedades Estruturais, Eletrônicas, Ópticas e Vibracionais da Artepelina C: um Estudo *ab initio*

Vinícius Salgado Januário

Orientador:
Prof. Dr. Luís Antônio Cabral

Monografia apresentada à comissão avaliadora do Departamento de Física e Meteorologia (DFM) da Faculdade de Ciências (FC) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Bauru, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Graduado em Bacharelado em Física de Materiais.

Bauru

2025

Vinícius Salgado Januário

*Propriedades Estruturais, Eletrônicas, Ópticas e Vibracionais da
Artepelina C: um Estudo ab initio*

Trabalho de Conclusão de Curso do Curso Bacharelado em Física de Materiais da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Ciências, Campus Bauru.

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Cabral

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Ciências
Departamento de Física e Meteorologia

Dr. José Artigas dos Santos Laranjeira

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Ciências
Departamento de Física e Meteorologia

Prof. Dr. Wallance Moreira Pazin

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Ciências
Departamento de Física e Meteorologia

Bauru, 05 de Dezembro de 2025.

J35p

Januário, Vinícius Salgado

Propriedades Estruturais, Eletrônicas, Ópticas e Vibracionais da Artepelina

C: um Estudo ab initio / Vinícius Salgado Januário. -- Bauru, 2025

45 p. : il., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Física) - Universidade
Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências, Bauru

Orientador: Luís Antônio Cabral

1. Artepelina C. 2. Própolis Verde. 3. Teoria do Funcional da Densidade. 4.
Propriedades Eletrônicas. 5. Propriedades Vibracionais. I. Título.

Resumo

A Artepelina C é o principal componente fenólico da própolis verde brasileira e apresenta elevado interesse farmacológico, em parte devido à sua sensibilidade ao pH e às suas assinaturas espectroscópicas. Neste trabalho, investigamos as propriedades estruturais, eletrônicas, ópticas e vibracionais da Artepelina C por meio de cálculos de primeiros princípios baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), tratando a molécula isolada em uma cela com vácuo. A partir da geometria otimizada, analisamos parâmetros de ligação e a distribuição de carga, identificando forte polarização nos grupos fenol e carboxil e caráter quase neutro das cadeias preniladas.

As propriedades eletrônicas foram caracterizadas por meio da densidade de estados total e projetada (DOS/PDOS), revelando um *bandgap* HOMO–LUMO de 2.0 eV e destacando o papel de orbitais π aromáticos e carbonílicos nos níveis de fronteira. A resposta óptica linear foi estimada a partir da matriz dielétrica dependente da frequência, evidenciando um pico de absorção em torno de 2.7 eV (~ 460 nm).

No domínio vibracional, foram calculadas frequências e intensidades de infravermelho na aproximação harmônica, resultando em um espectro que reproduz qualitativamente as principais bandas observadas experimentalmente. Em conjunto, os resultados fornecem uma base teórica consistente para a interpretação de medidas espectroscópicas da Artepelina C e estabelecem um protocolo computacional que pode ser estendido a outros sistemas moleculares bioativos.

Palavras-chave: Teoria do Funcional da Densidade; Artepelina C; própolis verde; propriedades eletrônicas; propriedades ópticas; espectroscopia vibracional.

Abstract

Artepillin C is the main phenolic component of Brazilian green propolis and has attracted considerable pharmacological interest, partly due to its sensitivity to *pH* and its spectroscopic signatures. In this work, we investigate the structural, electronic, optical, and vibrational properties of Artepillin C by means of first-principles calculations based on Density Functional Theory (DFT), treating the isolated molecule in a vacuum cell. From the optimized geometry, we analyzed bonding parameters and the charge distribution, identifying strong polarization in the phenol and cinnamic acid groups and an almost neutral character of the prenyl chains.

The electronic properties were characterized by the total and projected density of states (DOS/PDOS), as well as by bond-strength descriptors, revealing a HOMO–LUMO gap on the order of 2.0 eV and highlighting the role of aromatic and carbonyl π orbitals in the frontier levels. The linear optical response was estimated from the frequency-dependent dielectric matrix, showing an absorption peak around 2.7 eV (~ 460 nm), associated with transitions between states close to the HOMO and LUMO and qualitatively consistent with experimental measurements in solution.

In the vibrational domain, infrared frequencies and intensities were calculated within the harmonic approximation, resulting in a spectrum that qualitatively reproduces the main bands observed experimentally. Taken together, the results provide a consistent theoretical basis for the interpretation of spectroscopic measurements of Artepillin C and establish a computational protocol that can be extended to other bioactive molecular systems.

Keywords: Density Functional Theory; Artepillin C; green propolis; electronic properties; optical properties; vibrational spectroscopy.

Índice

Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	vii
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	3
2 Metodologia Computacional	4
2.1 Problema de Muitos Corpos	4
2.2 Hamiltoniano de Muitos Corpos	4
2.3 Aproximação de Born-Oppenheimer	6
2.4 Teoria do Funcional de Densidade	7
2.5 Teoremas de Hohenberg-Kohn	8
2.6 Equações de Kohn-Sham	9
2.7 Detalhes Computacionais	11
2.7.1 Energia de Corte	11
2.7.2 Funcional de Troca e Correlação	11
2.7.3 Otimização Geométrica	11
2.7.4 Cálculo de Propriedades	11
3 Resultados	13
3.1 Propriedades Estruturais	13
3.1.1 Função de Distribuição Radial	13
3.2 Propriedades Eletrônicas	15
3.2.1 Análise da Carga de Bader	16
3.2.2 Densidade de Estados	17
3.2.3 Absorção Óptica e Matriz dielétrica	18
3.2.4 Análise das Ligações Químicas	20
3.3 Propriedades Vibracionais	24
3.3.1 Espectro de infravermelho	24
4 Conclusão e Perspectivas Futuras	27

A	Otimização e Correção de Dipolo	30
A.1	Otimização	30
A.2	Correção de Dipolo	31
A.2.1	Procedimento de Cálculo	31
	Referências	33

Lista de Figuras

1.1	Representação esquemática da molécula Artepelina C.	2
3.1	A Função de Distribuição Radial (RDF) dos principais grupos funcionais da Artepelina C. Em a) temos a do Ácido Carboxílico, em b) a do Anél Fenólico, e, em c) e d), as dos dois prenilados.	15
3.2	Carga efetiva de Bader da molécula Artepelina C.	16
3.3	Densidade de estados da molécula Artepelina C. Em (a) temos a comparação da DOS Total (TDOS) com a DOS somada por camada de valência. Na (b) temos a DOS conjunta (JDOS). A (c) temos a DOS parcial somada para cada elemento químico, do qual desacoplamos em (d) camadas <i>s</i> e <i>p</i> para o carbono.	18
3.4	Espectros de absorção e extinção da Artepelina C. (a) $\alpha(\hbar\omega)$ para as componentes diagonais <i>xx</i> , <i>yy</i> , <i>zz</i> ; (b) $\alpha(\hbar\omega)$ para componentes fora da diagonal <i>xy</i> , <i>yz</i> , <i>xz</i> ; (c) $\kappa(\hbar\omega)$ para <i>xx</i> , <i>yy</i> , <i>zz</i> ; (d) $\kappa(\hbar\omega)$ para <i>xy</i> , <i>yz</i> , <i>xz</i>	20
3.5	Análise das ligações químicas do anel benzênico através do Crystal Overlap Hamiltonian Population (COHP), onde tomamos o negativo (-COHP) e comparamos com a LDOS projetada. Em a) temos para a ligação dos átomos C1-C3, b) C1-C6, (c) C6-C8, d) C7-C8, e) C2-C7 e em f) C2-C3.	21
3.6	Análise das ligações químicas do Grupo Fenol (-OH) utilizando Crystal Overlap Hamiltonian Population (COHP), onde tomamos o negativo (-COHP) e comparamos com a LDOS projetada. Em a) temos para a ligação dos átomos C3-O1 e em b) temos O1-H10. . .	22
3.7	Espectro do IR obtido para a Artepelina C.	25

Lista de Tabelas

3.1	ICOHP Integrada até o nível de fermi ϵF	23
3.2	Principais bandas vibracionais no infravermelho para a Artepelina C: cálculos PBE e dados experimentais (Pazin <i>et al.</i> [1]). ν : estira- mento; δ : deformação; ω : vibração fora do plano.	25

Capítulo 1

Introdução

O desenvolvimento de estratégias eficazes contra o câncer configura-se como uma prioridade global urgente, uma vez que a doença foi responsável por aproximadamente 10 milhões de óbitos em todo o mundo em 2020, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Nesse contexto, o estudo dos potenciais terapêuticos de produtos naturais tem recebido significativa atenção científica [2, 3].

O Brasil possui posição de destaque neste cenário devido a sua grande biodiversidade, abrindo mais de 15 % de toda espécie viva no planeta [4]. Dentro dos produtos naturais de interesse, a própolis é destaque [5]. Rica em fitoquímicos, ela é produto do processamento de compostos resinosos e metabólicos secundários coletados pelas abelhas, que empregam suas enzimas salivares para transformá-los em uma substância resinosa destinada à proteção da colmeia contra patógenos. Seu uso tradicional para promoção da saúde e tratamento de enfermidades perdura ao longo da história, mantendo sua popularidade [6]. Quimicamente, a própolis é composta principalmente por flavonóides, terpenóides, fenilpropanóides e outros compostos fenólicos. Sua composição, contudo, é altamente variável, com forte dependência da flora disponível e das condições climáticas da região de origem. Atualmente, a própolis verde, produzida pela espécie *Apis mellifera* a partir do alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*) e predominante na região sudeste do Brasil, tem despertado particular interesse científico [7]. Estudos demonstraram que a própolis verde possui atividade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana, principalmente devido à alta concentração de um bioativo nomeado Artepelina C, sendo assim associada à qualidade da própolis verde à concentração desta molécula [8].

A molécula Artepelina C (Fig. (1.1)), um ácido fenólico, pertencente ao grupo dos derivados de ácido cinâmico, é um bioativo de fórmula molecular $C_{17}H_{20}O_4$ [9]. A molécula possui baixo valor molecular (300.1 g mol^{-1}), e é constituída por dois grupos prenilados, responsáveis pela alta afinidade a ambientes lipofílicos, como membranas biológicas, ligados a um grupo fenol. Ela também apresenta

um grupo carboxila (COOH) conferindo ao bioativo uma sensibilidade ao pH do ambiente [10].

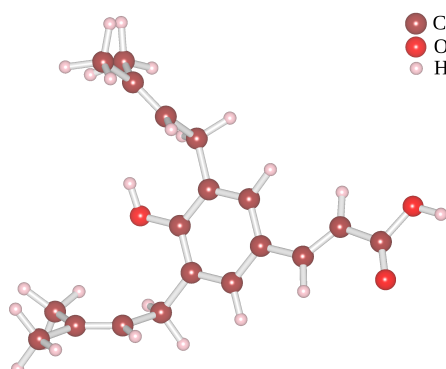


Figura 1.1: Representação esquemática da molécula Artepelina C.

Pesquisadores descobriram em estudos sobre a interação da Artepelina C com sistemas miméticos de membranas biológicas [11], analisando-se efeitos de pH e força iônica sobre esta, que a estrutura química possui alta dependência do pH do meio conferindo uma seletividade biológica em sua ação terapêutica. Em sistemas em que o pH é baixo, o grupo carboxílico é protonado e a molécula é neutra [12, 11]. Nesta configuração, a molécula se torna mais lipofílica em relação ao seu estado desprotonado. Importante enfatizar que, nos dois estados de protonação, a Artepelina C possui considerável afinidade com bicamadas lipídicas [8].

A bioatividade da Artepelina C está associada às suas características físico-químicas, tais como a presença de um anel benzênico e duplas ligações em suas estruturas, além de um grupo carboxila e dois grupos prenilados ligados ao anel aromático [13].

As técnicas de caracterização espectroscópica, como absorção óptica e espectroscopia de fluorescência estacionária e resolvida no tempo, foram usadas para avaliar o estado de protonação, o estado de agregação e as características hidrofóbicas-hidrofílicas da Artepelina C, e o uso das técnicas RAMAN, IF-TR e SERS para obter seu espectro vibracional, essencial para a obtenção de imagens através da microscopia de espalhamento Raman coerente (CARS), importantes para o estudo dos mecanismos de ação em sistemas biológicos [14].

A teoria do funcional de densidade (DFT) se apresenta como uma ferramenta poderosa na validação dos resultados experimentais devido às investigações em nível atômico [15], sendo assim possível obter previsões a partir da análise microscópica do sistema.

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) constitui, nesse contexto, uma ferramenta teórico-computacional poderosa para a interpretação e validação de resultados experimentais, pois permite investigar em nível atômico a estrutura eletrônica e as respostas ópticas e vibracionais de sistemas moleculares [15]. A partir dessa descrição microscópica, torna-se possível racionalizar tendências observadas em medidas espectroscópicas e, ao mesmo tempo, antecipar cenários ainda não explorados experimentalmente. Neste trabalho, a DFT será empregada justamente com esse propósito, fornecendo a base para a análise detalhada das propriedades estruturais, eletrônicas, ópticas e vibracionais da Artepelina C.

1.1 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é investigar, por meio de cálculos de primeiros princípios baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), as propriedades estruturais, eletrônicas, ópticas e vibracionais da molécula Artepelina C, principal componente fenólico da própolis verde brasileira, de modo a fornecer uma base teórica para a interpretação de seus espectros experimentais e de sua bioatividade.

Como objetivos específicos, destacam-se: (i) otimizar a geometria da Artepelina C, analisando parâmetros estruturais relevantes e funções de distribuição radial associadas aos principais grupos funcionais da molécula; (ii) caracterizar a distribuição de carga eletrônica por meio da análise de cargas de Bader, identificando regiões de maior polarização, em particular nos grupos fenólico e carboxílico, bem como o caráter mais neutro das cadeias preniladas; (iii) determinar a estrutura eletrônica da molécula, incluindo o gap HOMO–LUMO e as contribuições orbitais (DOS e PDOS), destacando o papel dos orbitais π aromáticos e carbonílicos nos níveis de fronteira; (iv) calcular a resposta óptica linear a partir da matriz dielétrica dependente da frequência, obtendo coeficientes de absorção e extinção e relacionando os principais picos espectrais com transições eletrônicas específicas; (v) investigar a natureza das ligações químicas por meio da análise de COHP e ICOHP, avaliando o caráter ligante/antiligante e a força relativa das ligações nos diferentes blocos estruturais da molécula; (vi) calcular o espectro vibracional no infravermelho (IR) na aproximação harmônica, identificar as principais bandas associadas aos grupos funcionais da Artepelina C e discutir a correspondência qualitativa com dados experimentais da literatura; e (vii) estabelecer um protocolo computacional que possa ser futuramente estendido a outras moléculas bioativas relacionadas à própolis verde e a sistemas moleculares de interesse farmacológico.

Capítulo 2

Metodologia Computacional

2.1 Problema de Muitos Corpos

Com o advento da física moderna e as descobertas a respeito dos elétrons em 1896-1897, as expectativas para compreender os fenômenos acerca da matéria repousaram no entendimento da estrutura eletrônica, resultado da interação entre elétrons e núcleos, que possibilita, através de sua análise teórica, a previsão das propriedades da matéria. Contudo, apenas com o desenvolvimento da nova mecânica quântica é que se tornou possível uma compreensão mais precisa de sistemas atômicos [16, 17].

Estudos e experimentos como, por exemplo, o problema da radiação de corpo negro, o efeito fotoelétrico, o modelo de Bohr, o comprimento de onda de Broglie, e outros, culminaram finalmente no desenvolvimento da equação de Schrödinger, uma Equação Diferencial Parcial (EDP) que descreve um sistema quântico, em conformidade com os postulados da mecânica quântica. Inicialmente descrevendo com sucesso a estrutura eletrônica de um sistema de uma única partícula, o átomo de hidrogênio, soluções para sistemas multieletrônicos e poliatômicos foram estudadas. Contudo, por se tratar de um sistema de muitos corpos que interagem entre si por forças coulombianas, obter uma solução exata do problema é inviável, demandando aproximações numéricas e computacionais [17, 18].

2.2 Hamiltoniano de Muitos Corpos

Por questões de simplificação, trataremos do problema não-relativístico. Uma teoria para um sistema de íons e elétrons interagentes é fundamentalmente quântica, e é baseada na solução da equação de Schrödinger que, considerando potencial independente do tempo, se apresenta na forma

$$\hat{H}\Psi(\{\mathbf{R}_I; \mathbf{r}_i\}) = E\Psi(\{\mathbf{R}_I; \mathbf{r}_i\}). \quad (2.1)$$

Assim, considerando $Z_I e$ e M_I como carga e a massa nuclear, e m_i e e como a massa e a carga eletrônica, respectivamente, o Hamiltoniano de um sistema composto por elétrons e núcleos será:

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{e,n} + \hat{V}_{e,e} + \hat{V}_{n,n}. \quad (2.2)$$

O primeiro e o segundo termo da Eq. (2.2) são os operadores de energia cinética dos M núcleos e N elétrons, respectivamente,

$$\hat{T}_n = \sum_{I=1}^M \frac{(-i\hbar \nabla_I)^2}{2M_I}, \quad (2.3)$$

$$\hat{T}_e = \sum_{i=1}^N \frac{(-i\hbar \nabla_i)^2}{2m_i}. \quad (2.4)$$

O terceiro termo é o potencial que age sobre os elétrons devido à interação com os M núcleos,

$$\hat{V}_{e,n}(\{\mathbf{R}_I\}, \{\mathbf{r}_i\}) = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{I=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_I e^2}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{r}_i|} \quad (2.5)$$

onde ϵ_0 representa a permissividade do vácuo. O quarto termo corresponde à interação elétron-elétron,

$$\hat{V}_{e,e}(\mathbf{r}_i) = \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{i<j=1}^N \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}. \quad (2.6)$$

Já o último termo corresponde a interação núcleo-núcleo,

$$\hat{V}_{n,n}(\{\mathbf{R}_I\}) = \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{I<J=1}^M \frac{Z_I Z_J e^2}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|}. \quad (2.7)$$

A função de onda, solução da Eq. (2.1), que satisfaz a Hamiltoniana (2.2) deve ser antissimétrica em relação à permutação de elétrons (férmions), e simétrica na permuta dos núcleos. Em princípio, temos tudo o que é necessário e podemos derivar todas as propriedades do sistema resolvendo a Eq. (2.1). Na prática, o problema é impossível de ser resolvido analiticamente, salvo em alguns casos para átomos hidrogenóides ou a molécula H_2^+ . Resoluções numéricas exatas também estão limitadas para alguns casos apenas. Dois fatores importantes que originam esse problema são a interação coulombiana que impossibilita a separação de variáveis na equação de Schrödinger, e a correlação entre os elétrons presente em

um sistema de muitos corpos. A escolha usual é recorrer a métodos aproximativos, onde começamos com a aproximação de Born-Oppenheimer.

2.3 Aproximação de Born-Oppenheimer

A aproximação de Born-Oppenheimer visa desacoplar as coordenadas de elétrons e núcleos [19]. A proposta é separar a função de onda do sistema entre ondas eletrônicas e nucleares através de um desacoplamento adiabático. Devido à grande diferença de massa entre núcleos e elétrons - a massa de um próton, por exemplo, é cerca de 1836 vezes maior que a de um elétron - assume-se que estes últimos se movem mais rápido que os núcleos, ajustando-se rapidamente às movimentações deles, permitindo tratar o movimento eletrônico separadamente, como se os núcleos estivessem fixos em um dado instante. Portanto, temos a separação do Hamiltoniano em uma parte eletrônica e outra nuclear, obtendo a seguinte forma:

$$\Psi(\{\mathbf{R}_l\}, \{\mathbf{r}_i\}) = \psi_e(\{\mathbf{R}_l^p\}, \{\mathbf{r}_i\})\psi_n(\{\mathbf{R}_l\}), \quad (2.8)$$

onde temos, do lado direito, o produto de uma função de onda para os elétrons, com coordenadas eletrônicas $\{\mathbf{r}_i\}$ e nucleares $\{\mathbf{R}_l^p\}$, e uma função de onda nuclear depende apenas das coordenadas nucleares ($\{\mathbf{R}_l\}$). O operador Hamiltoniano deste sistema fica da seguinte forma:

$$\hat{H} = \hat{H}_e + \hat{H}_n. \quad (2.9)$$

Assim, obtemos como resultado duas equações separadas:

$$\hat{H}_e\psi_e(\{\mathbf{R}_l^p\}, \{\mathbf{r}_i\}) = E_e\psi_e(\{\mathbf{R}_l^p\}, \{\mathbf{r}_i\}), \quad (2.10)$$

$$\hat{H}_n\psi_n(\{\mathbf{R}_l\}) = E_n\psi_n(\{\mathbf{R}_l\}). \quad (2.11)$$

A Eq. (2.10) descreve o movimento eletrônico e a Eq. (2.11) os modos vibracionais e rotacionais das posições relativas dos núcleos no potencial efetivo gerado pelos elétrons. O Hamiltoniano eletrônico pode ser escrito, de modo que $\hat{H} = H_{BO}$, assim

$$H_{BO} = \sum_{i=1}^N \frac{(-i\hbar\nabla_{r_i})^2}{2m} + \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{i<j=1}^N \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{l=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_l e^2}{|\mathbf{R}_l - \mathbf{r}_i|}. \quad (2.12)$$

Já para o Hamiltoniano nuclear temos a forma:

$$H_n = \sum_{l=1}^M \frac{(-i\hbar\nabla_{R_l})^2}{2M_l} + \frac{1}{8\pi\epsilon_0} \sum_{l<m}^M \frac{Z_l Z_m e^2}{|\mathbf{R}_l - \mathbf{R}_m|}. \quad (2.13)$$

Vale ressaltar que, como qualquer aproximação, contém limitações. Não leva em conta efeitos relativísticos e não permite transições não-adiabáticas entre estados eletrônicos. A energia do estado pode variar, mas o elétron não muda de estado, a metodologia ignora a possibilidade de transições não radiativas.

Contudo, a solução exata da Eq. (2.10) ainda é impossível devido ao termo de interação elétron-elétron \hat{V}_{e-e} . A aproximação de BO desacopla as coordenadas de elétrons e núcleos, mas não resolve o problema da estrutura eletrônica.

Para resolver esse problema foi necessário explorar métodos de solução da equação de Schrödinger eletrônica. Estes métodos estão classificados em duas categorias: aqueles baseados na função de onda (Hartree e Hartree-Fock), e aqueles baseados na densidade eletrônica (Teoria do Funcional de Densidade), que reformulam o problema de muitos elétrons em termos de um sistema de partículas independentes, cuja densidade eletrônica coincide com a do sistema interagente.

2.4 Teoria do Funcional de Densidade

A sua fundamentação teórica está baseada nos teoremas Hohenberg-Kohn e ciclo autoconconsistente de Kohn-Sham [20, 21].

Adotamos unidades atômicas por conveniência: comprimento em Bohr e energia em Hartree (1 Hartree = 2 Rydberg). Utiliza-se o sistema eletrostático gaussiano ($4\pi\epsilon_0 = 1$) com valores unitários para e , m_e e \hbar . Os orbitais de Kohn-Sham representam estados ocupados ou desocupados de um sistema auxiliar não interagente, mas seus níveis de energia não coincidem, em geral, com os estados reais, exceto em casos específicos como a relação do HOMO com o potencial de ionização.

2.5 Teoremas de Hohenberg-Kohn

Os teoremas de Hohenberg-Kohn (HK) fundamentam a DFT [20]:

1° Teorema: O potencial externo V_{ext} de um sistema eletrônico determina univocamente a densidade eletrônica do estado fundamental $\rho_0(\mathbf{r})$, e vice-versa.

Demonstração: Supondo dois potenciais V_{ext} e V'_{ext} que levem à mesma densidade fundamental ρ_0 , obtêm-se estados fundamentais distintos Φ e Φ' , com energias E_0 e E'_0 . Pelo princípio variacional,

$$E_0 < \langle \Phi' | \hat{H} | \Phi' \rangle, \quad E'_0 < \langle \Phi | \hat{H}' | \Phi \rangle, \quad (2.14)$$

o que leva a uma contradição $E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0$. Logo, ρ e V_{ext} estão em correspondência unívoca. Assim, qualquer observável pode ser escrito como funcional da densidade:

$$O[\rho] = \langle \Phi[\rho] | \hat{O} | \Phi[\rho] \rangle. \quad (2.15)$$

Logo, é esperado que a energia do estado fundamental também seja um funcional da densidade eletrônica. Em particular, a energia do estado fundamental é

$$E_{\text{HK}}[\rho] = F_{\text{HK}}[\rho] + \int \rho(\mathbf{r}) V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (2.16)$$

com o funcional universal

$$F_{\text{HK}}[\rho] = T[\rho] + U[\rho]. \quad (2.17)$$

2° Teorema: A energia do estado fundamental E_0 é o mínimo do funcional $E[\rho]$, sendo atingida apenas para a densidade correta $\rho_0(\mathbf{r})$.

Demonstração: Pelo princípio variacional, podemos minimizar a energia do sistema, desde que obedeça a condição de minimização,

$$E[\rho(\mathbf{r})] \geq E[\rho_0(\mathbf{r})] = E_0, \quad (2.18)$$

onde podemos escrever a energia associada à uma densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$

$$E[\rho(\mathbf{r})] = F_{\text{HK}}[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r}) V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (2.19)$$

A minimização com restrição de número de partículas ($\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$) leva à

condição variacional

$$\frac{\delta E_{\text{HK}}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = \mu, \quad (2.20)$$

com μ o multiplicador de Lagrange associado à conservação de partículas.

Os teoremas de HK garantem, portanto, a existência de um funcional da densidade que descreve a energia do estado fundamental, embora sua forma explícita só seja obtida via equações de Kohn-Sham.

2.6 Equações de Kohn-Sham

O método proposto por Walter Kohn e Lu Jeu Sham (1965) constitui a base operacional da Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Enquanto os teoremas de Hohenberg-Kohn garantem que a densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ determina univocamente o potencial externo e , conseqüentemente, todas as propriedades do sistema, a formulação de Kohn-Sham fornece uma estratégia prática para resolver o problema eletrônico de muitos corpos por meio de um sistema auxiliar de elétrons não interagentes que reproduz a mesma densidade $\rho(\mathbf{r})$ do sistema real interagente.

A energia total do sistema é expressa em termos de um funcional da densidade eletrônica, que pode ser decomposto como:

$$E_{\text{KS}}[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho] + E_{\text{H}}[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] + \int \rho(\mathbf{r}) V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (2.21)$$

onde:

- $T_s[\rho]$ é a energia cinética de um sistema de elétrons não interagentes que produz a densidade $\rho(\mathbf{r})$;
- $E_{\text{H}}[\rho]$ é a energia de Hartree, que descreve a repulsão coulombiana clássica entre as distribuições de carga;
- $E_{\text{xc}}[\rho]$ é o funcional de troca e correlação, que contém todos os efeitos quânticos de correlação e a diferença entre a energia cinética real e a não interagente;
- $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ representa o potencial externo aplicado ao sistema, geralmente devido aos núcleos iônicos.

A condição de mínimo de energia, imposta pelo princípio variacional com a restrição de normalização

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N, \quad (2.22)$$

leva às equações de Kohn-Sham, formalmente semelhantes às equações de Schrödinger para partículas independentes:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{\text{eff}}^{\text{KS}}(\mathbf{r}) \right] \psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}), \quad (2.23)$$

nas quais $\psi_i(\mathbf{r})$ são os orbitais de Kohn-Sham e ε_i os correspondentes autovalores. A densidade eletrônica é reconstruída a partir desses orbitais segundo

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2. \quad (2.24)$$

O potencial efetivo $V_{\text{eff}}^{\text{KS}}(\mathbf{r})$ é definido como

$$V_{\text{eff}}^{\text{KS}}(\mathbf{r}) = V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) + V_{\text{H}}(\mathbf{r}) + V_{\text{xc}}(\mathbf{r}), \quad (2.25)$$

onde cada termo representa:

$$V_{\text{H}}(\mathbf{r}) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}', \quad (2.26)$$

$$V_{\text{xc}}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}. \quad (2.27)$$

Essas equações são resolvidas de maneira autoconsistente (Self-Consistent Field — SCF). Parte-se de uma densidade inicial $\rho^{(0)}(\mathbf{r})$, calcula-se o potencial efetivo correspondente, resolvem-se as equações de Kohn-Sham para obter novos orbitais $\psi_i(\mathbf{r})$, constrói-se uma nova densidade $\rho^{(1)}(\mathbf{r})$ e o processo se repete até que a densidade e a energia total convirjam, i.e.,

$$|\rho^{(n+1)}(\mathbf{r}) - \rho^{(n)}(\mathbf{r})| < \epsilon, \quad (2.28)$$

com ϵ representando o critério de convergência.

Em síntese, o teorema de Kohn-Sham estabelece que existe um sistema auxiliar de partículas não interagentes que reproduz exatamente a densidade do sistema interagente real, permitindo a determinação da energia e de propriedades eletrônicas com excelente relação entre precisão e custo computacional. Essa formulação é

o ponto de partida para a maior parte dos cálculos *ab initio* realizados em física e química do estado sólido.

2.7 Detalhes Computacionais

Todos os cálculos de primeiros princípios foram realizados no âmbito da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) [20], utilizando o código VASP [22], que emprega o método de ondas planas para expandir os orbitais de Kohn-Sham. A molécula de Artepelina C foi modelada em uma célula com pelo menos 15 Å de vácuo em todas as direções, minimizando interações entre imagens periódicas.

2.7.1 Energia de Corte

A energia de corte foi fixada em 466.464 eV (12.5 %) maior que o recomendado pelo pacote VASP, garantindo convergência adequada.

2.7.2 Funcional de Troca e Correlação

O funcional de troca e correlação utilizado foi PBE [23]. Foram incluídas correções de van der Waals via esquema DFT-D3 de Grimme [24] e correção de dipolo nas três direções cartesianas para eliminar acoplamentos artificiais entre imagens periódicas.

2.7.3 Otimização Geométrica

A estrutura da molécula de Artepelina C foi totalmente relaxada até seu estado fundamental geométrico. O critério de convergência para as forças atômicas foi estabelecido em 0.01 eV \AA^{-1} . A relaxação iônica foi realizada com o algoritmo *quasi-Newton* (RMM-DIIS). A integração no espaço recíproco foi restrita ao ponto Γ da zona de Brillouin, procedimento adequado para células grandes contendo sistemas isolados.

2.7.4 Cálculo de Propriedades

- **Análise Estrutural:** Cálculo da Função de Distribuição Radial (RDF) tomando como referência o centro de massa de cada grupo funcional.
- **Análise de Carga:** Uso do método de Bader.

- **Densidade de estados:** Calculada a partir da estrutura otimizada.
- **Absorção óptica:** Obtidas a partir do cálculo da matriz dielétrica dependente da frequência após o estado eletrônico fundamental ser determinado.
- **Espectro Vibracional:** Frequências e intensidades de IR calculadas na aproximação harmônica por diferenças finitas.
- **Análise de ligação química:** COHP e ICOHP calculados com o LOBSTER [25] a partir das funções de ondas projetadas.

Mais detalhes sobre os testes de convergência encontram-se no Apêndice ((A)) desta monografia.

Capítulo 3

Resultados

Os resultados obtidos a partir dos cálculos de DFT, com os parâmetros e protocolos descritos no Capítulo (2), são apresentados e discutidos nesta seção. A geometria otimizada da Artepelina C, obtida após convergência total das forças atômicas, é mostrada na Fig. 3.2 com a visualização realizada no software VESTA [26].

As propriedades estruturais, eletrônicas, ópticas e vibracionais da molécula são analisadas nas subseções seguintes.

3.1 Propriedades Estruturais

A análise das propriedades estruturais é um passo fundamental para compreender a estabilidade e a organização interna do sistema estudado. A partir das geometrias otimizadas via DFT, é possível avaliar as propriedades estruturais da molécula. Esses parâmetros estruturais permitem correlacionar a topologia local do sistema com suas propriedades eletrônicas e energéticas, discutidas nas seções seguintes. Na próxima subseção (3.1.1), investigaremos em detalhe a função de distribuição radial $g(r)$ obtida para o sistema em estudo, discutindo como suas principais características se relacionam com a estrutura otimizada e com a natureza das interações químicas presentes.

3.1.1 Função de Distribuição Radial

A compreensão das propriedades macroscópicas de um material reside na caracterização de sua estrutura em nível atômico. Para sistemas líquidos ou amorfos, onde falta a ordem de longo alcance típica de cristais, a Função de Distribuição Radial (RDF)[27], denotada por $g(r)$, surge como a ferramenta fundamental para quantificar a organização estrutural. Esta função descreve a densidade de partículas em função da distância a partir de um átomo de referência, fornecendo uma

“impressão digital estatística” do material. Considerando que o sistema estudado é de uma única molécula, a metodologia é uma abordagem adequada.

A definição matemática de RDF é a razão entre a densidade local média a uma distância r e a densidade média global do sistema, ρ_0 :

$$g(r) = \frac{\rho(r)}{\rho_0}. \quad (3.1)$$

Na prática, a RDF é calculada a partir de simulações de Dinâmica Molecular pela construção de um histograma de pares de distâncias atômicas, conforme a equação:

$$g(r) = \frac{\langle n(r) \rangle}{4\pi r^2 \Delta r \rho_0}, \quad (3.2)$$

onde $\langle n(r) \rangle$ é o número médio de átomos residentes em uma casca esférica de raio interno r e espessura Δr . A interpretação física de $g(r)$ é elucidativa:

- O valor de $g(r)$ para uma dada distância r indica a probabilidade relativa de encontrar um par de átomos separados por r , comparada a um sistema ideal e sem correlações.
- Um pico pronunciado em uma distância específica revela uma camada de coordenação bem definida, sendo o primeiro pico correspondente aos vizinhos mais próximos.

Nesta seção, utilizamos a Função de Distribuição Radial para analisar qualitativamente a estrutura resultante das simulações. Nesse sentido, tomando como referência o centro de massa de cada grupo funcional, calculamos o RDF e representamos, na Fig. (3.1), as distribuições através de histogramas, normalizada pelo número total de átomos no sistema (44 átomos). Fizemos o raio das cascas (r) variar, com $dr = 0.05 \text{ \AA}$, até 14 \AA .

Ao analisarmos o RDF, a partir do Ácido Carboxílico como apresentado na Fig. (3.1) - (a), notamos que os picos presentes de 0 até 2.5 \AA reflete a própria estrutura interna do grupo carboxila e a cadeia ramificada de carbonos. De 4 até 8 \AA temos o contato com o anel fenólico com hidroxila e, os últimos picos, de 9 até 11 \AA os grupos prenilados. Notamos uma periodicidade razoável entre vales e picos, consequência da posição do Ácido Carboxílico e a cadeia ramificada na molécula, servindo quase como um eixo de simetria no plano do anel aromático. A partir disso, também podemos notar uma maior densidade de átomos ao nos

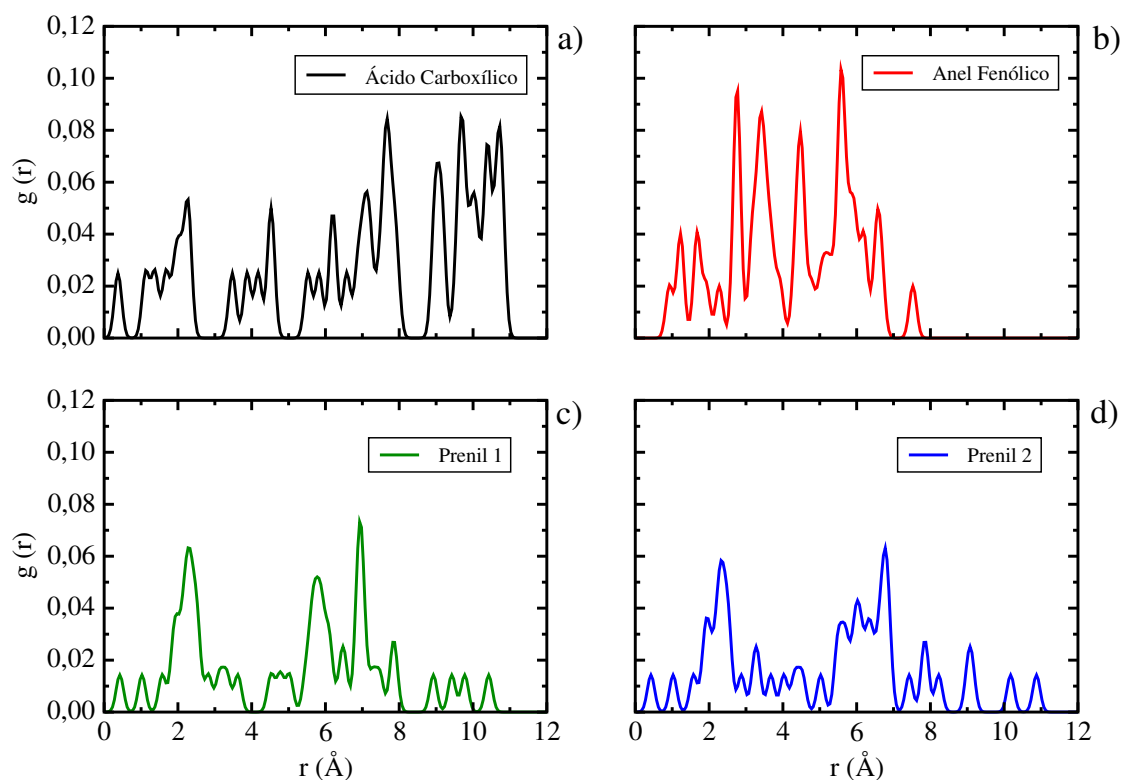


Figura 3.1: A Função de Distribuição Radial (RDF) dos principais grupos funcionais da Artepelina C. Em a) temos a do Ácido Carboxílico, em b) a do Anel Fenólico, e, em c) e d), as dos dois prenilados.

aproximarmos dos grupos prenilados. Em (b) temos o Anel Fenólico, com uma distribuição que reflete seu comportamento como grupo central na molécula. Sua posição privilegiada o coloca em contato próximo com o restante da molécula, sendo o centro geométrico. Ao analisarmos o RDF dos grupos prenilados em (c) e (d), notamos uma assimetria. Embora a composição química dos grupos seja a mesma, observamos uma diferença estrutural, o que indica uma assimetria se tomarmos a cadeia ramificada de (a) como eixo de simetria.

3.2 Propriedades Eletrônicas

A caracterização das propriedades eletrônicas é essencial para compreender como a distribuição de carga e os estados eletrônicos disponíveis influenciam a estabilidade, a reatividade e o comportamento físico-químico do sistema estudado. A partir das soluções das equações de Kohn–Sham, obtidas nos cálculos de DFT descritos anteriormente, é possível extrair diferentes grandezas eletrônicas que fornecem uma visão detalhada do rearranjo de carga, da natureza das ligações

químicas e da ocupação dos níveis de energia. Nas subseções seguintes, serão apresentados e discutidos, em detalhe, os resultados da análise de carga de Bader e da densidade de estados, enfatizando como essas propriedades eletrônicas se relacionam com a estrutura otimizada e com o comportamento químico esperado.

3.2.1 Análise da Carga de Bader

O método de Bader particiona a densidade eletrônica total em regiões atômicas, delimitadas por superfícies onde o fluxo do gradiente de densidade é zero [28]. A carga eletrônica de cada átomo é obtida integrando a densidade eletrônica dentro de seu volume de Bader. A carga efetiva de Bader é calculada diretamente fazendo a diferença $Q_{ef} = Z - Q_{Bader}$, onde Z é o número atômico e Q_{Bader} é a carga eletrônica integrada na região de Bader do átomo. O método quantifica a transferência de carga entre átomos de forma fisicamente robusta, sem parâmetros empíricos.

A Fig. (3.2) mostra a molécula com alguns dos valores de Q_{ef} . Identificam-se sítios reativos, particularmente nos grupos hidroxila (-OH) do anel fenólico e no ácido carboxílico da cadeia lateral, onde vemos uma transferência de carga entre o oxigênio e o hidrogênio. O hidrogênio apresenta um caráter eletrofílico, atuando como doador na ligação, enquanto que o oxigênio comporta-se como um receptor. Este resultado está associado à propriedade química, já reportada em estudos experimentais, de que a molécula, por conta do grupo funcional carboxila (-COOH), pode alterar seu estado de protonação em função do pH do meio, revelando uma característica importante para modular sua ação terapêutica.

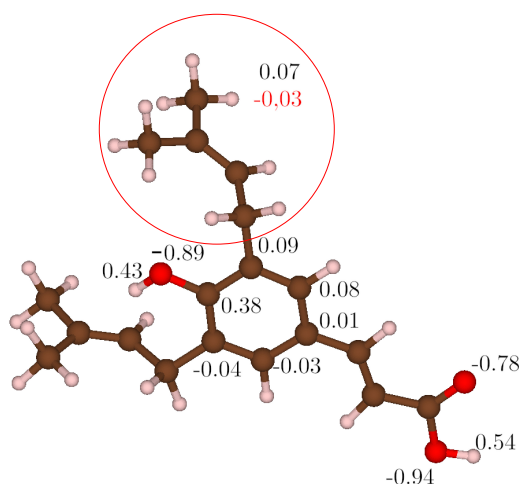


Figura 3.2: Carga efetiva de Bader da molécula Artepelina C.

Ademais, deve-se destacar o caráter neutro dos grupos prenilados, região delimitada na Fig. (3.2) o qual é evidenciado pelos valores médios da Q_{ef} para os átomos de hidrogênio e carbono. Esse caráter neutro está em concordância com a hidrofobicidade da molécula. A modelagem prediz que a interação com sistemas biológicos seja mediada precisamente por esses grupos prenilados, conforme reportado em estudos anteriores [11].

3.2.2 Densidade de Estados

A Fig. (3.3) investiga a relação entre a densidade de estados (DOS) e as propriedades ópticas do sistema. Uma análise em (a) revela um intervalo de energia entre o último estado ocupado (HOMO) e o primeiro estado desocupado (LUMO) de 2.0 eV. Esta diferença de energia também estabelece um limite mínimo para a energia do fóton no qual temos probabilidade de ocorrer transições eletrônicas radiativas. Fazendo uma conversão para comprimento de onda, vemos que corresponde ao espectro do vermelho da luz visível (~ 620 nm), sugerindo que transições eletrônicas ocorrem a partir desta banda. Importante destacar que a DOS calculada através da DFT, utilizando o funcional de troca e correlação PBE, subestima o intervalo de energia HOMO-LUMO, problema que seria remediado se usássemos um funcional híbrido ou o método GW [29]. Uma análise da densidade conjunta de estados (JDOS), quantidade que informa o número de pares de estados ocupado e desocupado pela energia necessária para a transição ocorrer, revela que a probabilidade de absorção óptica aumenta gradualmente após a barreira HOMO-LUMO, coerente com a DOS, onde notamos um pico entre 2.0 eV e 3.0 eV, e outros dois entre 3.0 eV e 4.0 eV.

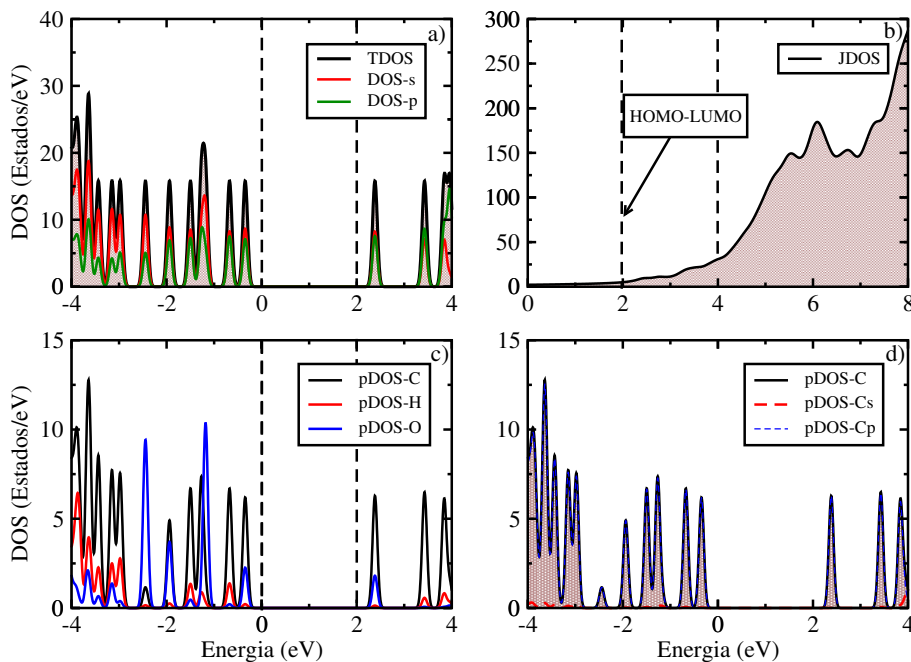


Figura 3.3: Densidade de estados da molécula Artepelina C. Em (a) temos a comparação da DOS Total (TDOS) com a DOS somada por camada de valência. Na (b) temos a DOS conjunta (JDOS). A (c) temos a DOS parcial somada para cada elemento químico, do qual desacoplamos em (d) camadas *s* e *p* para o carbono.

A análise do PDOS (c) revela que o carbono é o principal contribuinte para os estados eletrônicos na região do HOMO e do LUMO. Consequentemente, os elétrons associados a esse elemento possuem a maior probabilidade de sofrer transições para os estados vazios. Em (d) vemos que a contribuição dos elétrons dos orbitais *p* dos carbonos é superior em relação aos *s*.

3.2.3 Absorção Óptica e Matriz dielétrica

As propriedades ópticas podem ser obtidas através da função complexa dielétrica dependente da frequência $\kappa(\omega)$:

$$\kappa(\omega) = \epsilon_1(\omega) + i\epsilon_2(\omega), \quad (3.3)$$

onde $\epsilon_1(\omega)$ e $\epsilon_2(\omega)$ são as partes real e imaginária da função dielétrica, respectivamente, e ω a frequência do fóton.

A partir das partes reais e imaginárias podemos calcular os espectros de óptica linear dependente da frequência, e.g., coeficiente de extinção $\kappa(\omega)$ e o coeficiente de absorção óptica $\alpha(\omega)$:

$$\kappa(\omega) = \left[\frac{\sqrt{\epsilon_1^2 + \epsilon_2^2} + \epsilon_1}{2} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (3.4)$$

$$\alpha(\omega) = \frac{\sqrt{2}\omega}{c} \left[\sqrt{\epsilon_1^2 + \epsilon_2^2} - \epsilon_1 \right]^{\frac{1}{2}}. \quad (3.5)$$

Como a absorção óptica da Artepelina C é anisotrópica, ou seja, varia dependendo da direção cartesiana, analisamos tanto as componentes *diagonais* ϵ_{xx} , ϵ_{yy} , ϵ_{zz} (campo elétrico oscilando ao longo de cada eixo cartesiano) quanto as *fora da diagonal* ϵ_{xy} , ϵ_{yz} , ϵ_{xz} , que refletem mistura direcional.

Na Fig. (3.4), temos em (a) e (b) o coeficiente de absorção das componentes diagonais e não diagonais em função da energia do fóton, normalizada em 1×10^6 . Notamos logo um pico próximo de 2.7 eV, relativo a 460 nm de comprimento de onda, com uma contribuição significativamente tanto nas componentes diagonais xx quanto nas não diagonais xy e xz . Se compararmos com a DOS na Fig. (3.3) vemos que coincide com o pico densidade eletrônica do primeiro estado desocupado. A absorção óptica da Artepelina C já foi alvo de estudo na literatura, combinando espectroscopia de absorção e fluorescência em solução aquosa [30]. A influência do pH e da concentração da amostra sobre a posição e a forma do pico de absorção no UV-Vis já foi discutida na literatura para a Artepelina C, evidenciando sua sensibilidade ao estado de protonação e aos processos de agregação em solução aquosa [30, 12]. No estudo, a molécula no seu estado neutro, protonado, em um intervalo de $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ a $100 \mu\text{mol L}^{-1}$, possui um pico na banda de absorção centrado em 315 nm [12]. Essa divergência já era esperada por conta de uma limitação inerente ao método de aproximação do gradiente generalizado (GGA) [31], aproximação fundamental para a energia de troca e correlação no DFT, que subestima o valor do band-gap, para uma única molécula HOMO-LUMO [29].

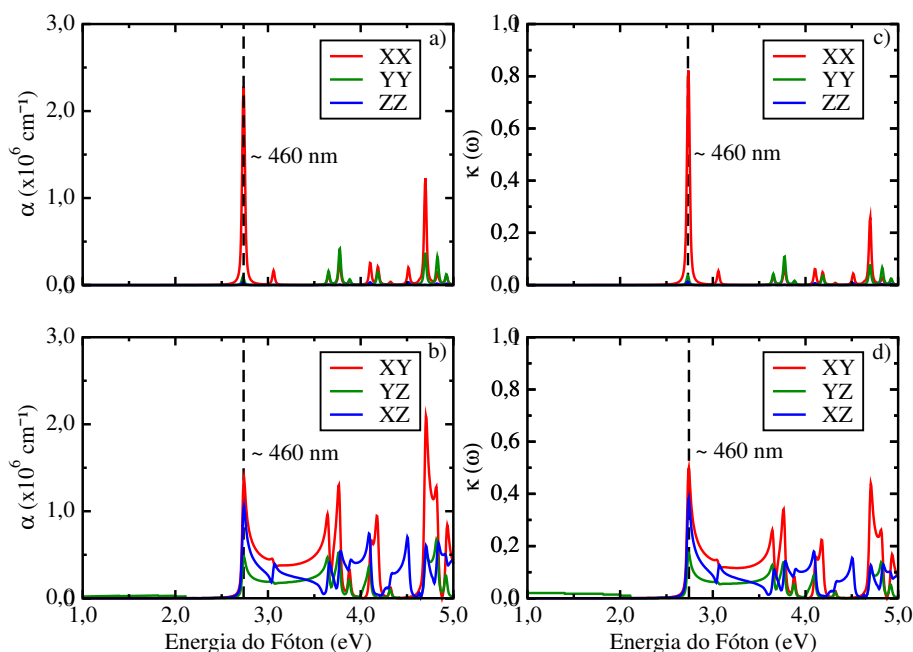


Figura 3.4: Espectros de absorção e extinção da Artepelina C. (a) $\alpha(\hbar\omega)$ para as componentes diagonais xx , yy , zz ; (b) $\alpha(\hbar\omega)$ para componentes fora da diagonal xy , yz , xz ; (c) $\kappa(\hbar\omega)$ para xx , yy , zz ; (d) $\kappa(\hbar\omega)$ para xy , yz , xz .

3.2.4 Análise das Ligações Químicas

Nesta subseção investigamos a natureza das ligações químicas na molécula **Artepelina C** por meio da análise de *Crystal Orbital Hamilton Population* (COHP) e de sua integral até o nível de Fermi (ICOHP), calculadas com o código `LOBSTER` [32, 33, 25] a partir das funções de onda obtidas no cálculo de referência. Adotamos a convenção usual do `LOBSTER` e apresentamos os resultados em termos de $-\text{COHP}$ (sinal invertido), onde valores positivos de $-\text{COHP}$ correspondem a contribuições ligantes e valores negativos indicam caráter antiligante.

A grandeza ICOHP, integrada até o nível de Fermi E_F , fornece uma medida escalar da força de ligação para cada par atômico, sendo que quanto mais negativo o valor de ICOHP, mais forte é a ligação associada. No caso de moléculas isoladas tratadas em uma cela periódica com vácuo, o nível de Fermi coincide, na prática, com a energia do HOMO, de modo que a integração foi realizada até essa energia de referência.

Do ponto de vista químico, a Artepelina C pode ser decomposta em quatro blocos estruturais principais: (i) um anel aromático conjugado; (ii) substituintes *prenila* com ligações $C_{\text{aryl}}-C_{\text{prenyl}}$ e duplas internas $C=C$; (iii) um grupo **fenol**

(O–H); e (iv) o motivo ácido cinâmico, envolvendo as ligações C = O e C–O. Nesta subseção, avaliamos as contribuições de COHP e ICOHP associadas a esses blocos estruturais com o objetivo de racionalizar: (a) a hierarquia das forças de ligação; (b) o papel relativo de estados π (aromáticos e carbonílicos) e σ ; e (c) a localização de estados antiligantes próximos ao HOMO e ao LUMO.

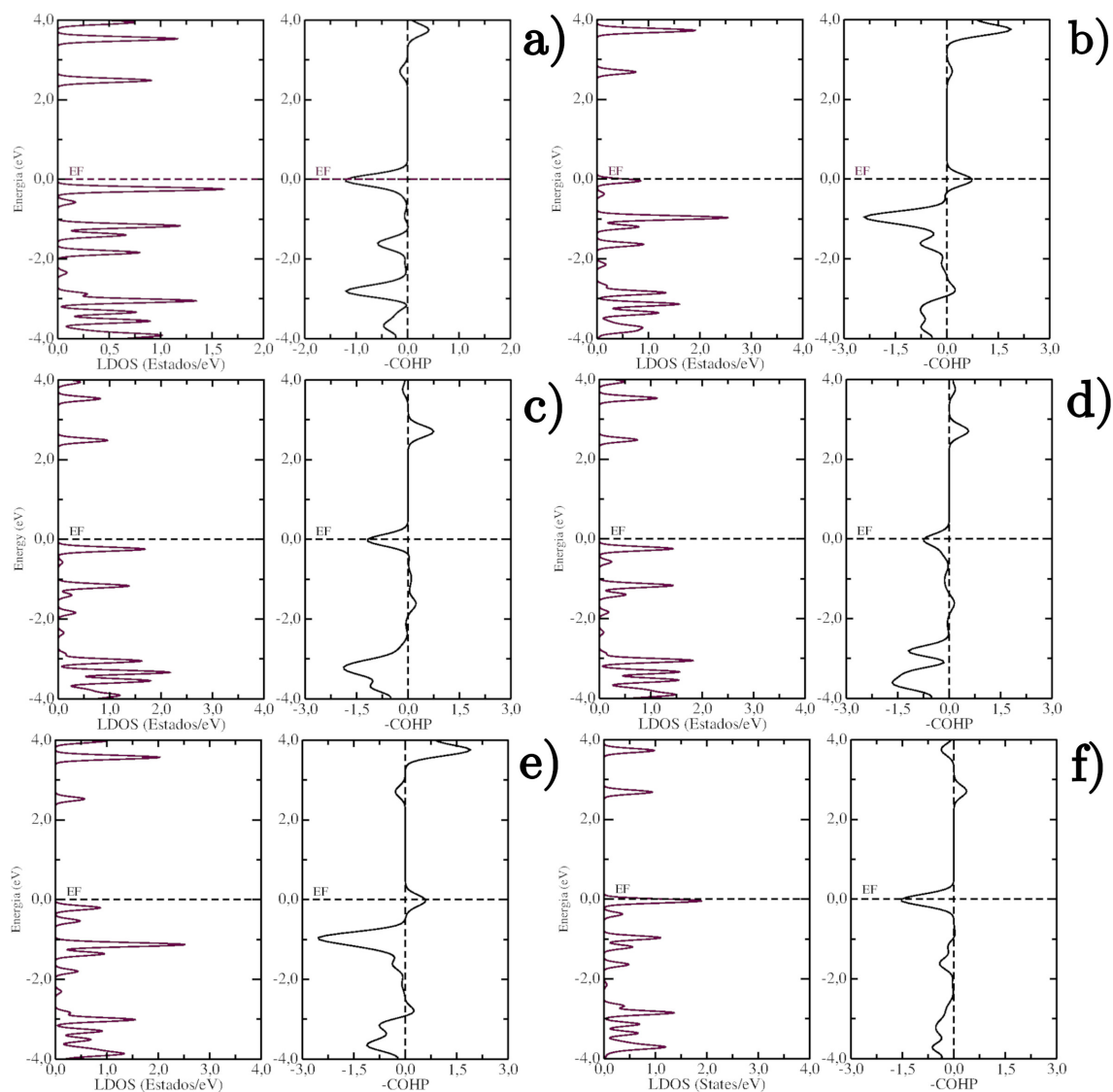


Figura 3.5: Análise das ligações químicas do anel benzênico através do Crystal Overlap Hamiltonian Population (COHP), onde tomamos o negativo (-COHP) e comparamos com a LDOS projetada. Em a) temos para a ligação dos átomos C1-C3, b) C1-C6, (c) C6-C8, d) C7-C8, e) C2-C7 e em f) C2-C3.

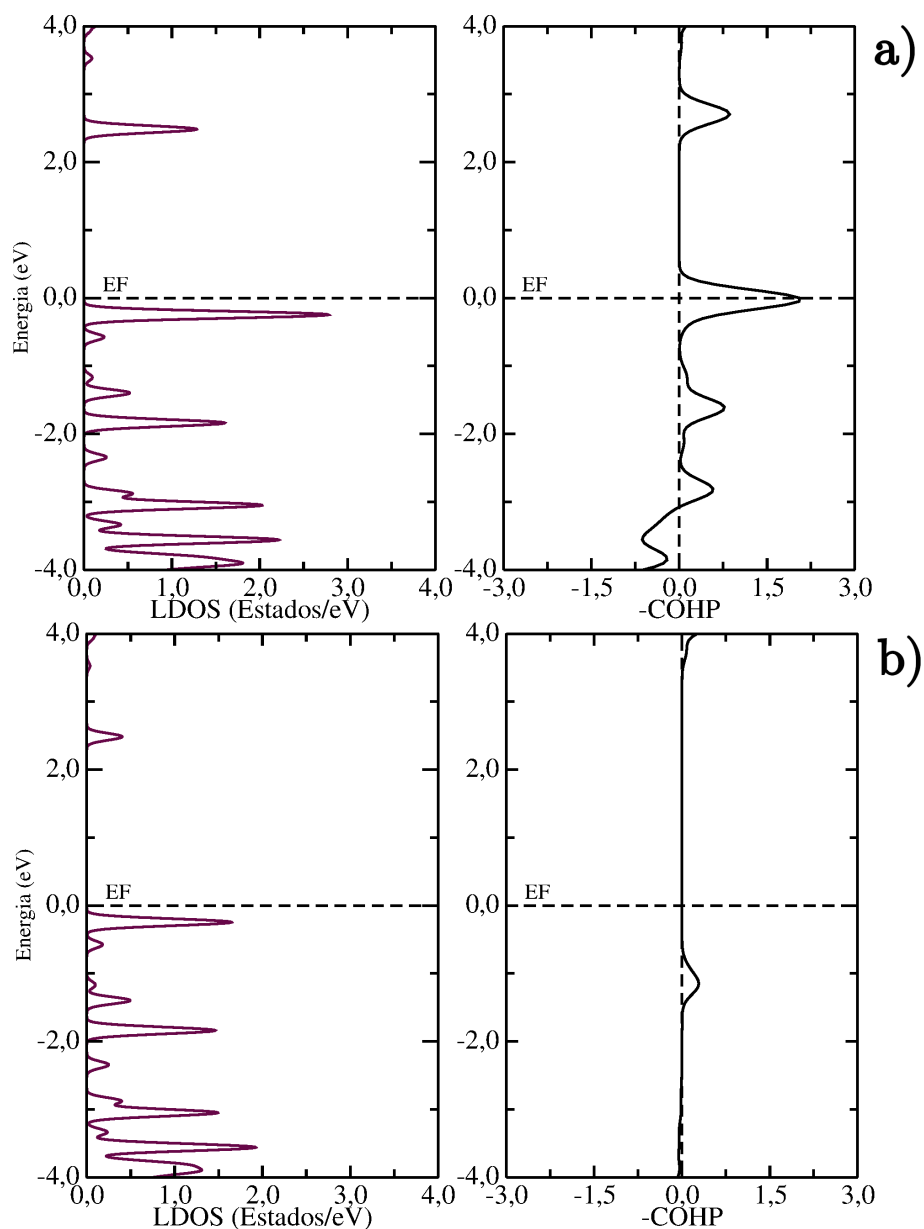


Figura 3.6: Análise das ligações químicas do Grupo Fenol (-OH) utilizando Crystal Overlap Hamiltonian Population (COHP), onde tomamos o negativo (-COHP) e comparamos com a LDOS projetada. Em a) temos para a ligação dos átomos C3-O1 e em b) temos O1-H10.

Ao analisarmos a Fig. (3.5), observamos que, para a maioria das interações C-C, há contribuições antiligantes mais intensas na região do HOMO e, de modo geral, ao longo dos orbitais ocupados, com exceção das ligações entre os pares C1-C6 e C2-C3. Em contraste, nos orbitais desocupados predominam contribuições essencialmente ligantes para todos os pares. Uma maior participação

de estados antiligantes no HOMO indica certa fragilização das ligações no anel aromático; contudo, de acordo com a regra de Hückel, a aromaticidade requer que os elétrons π ocupem predominantemente orbitais ligantes. Nesse contexto, o aumento de contribuições não ligantes e antiligantes sugere que os orbitais dos substituintes (grupo fenol, grupo ácido carboxílico e cadeias prenidadas) se sobrepõem aos orbitais do anel, produzindo interferência destrutiva e o surgimento de nós adicionais.

Na Fig. (3.6) temos as ligações químicas do grupo fenol. Onde notamos contribuições maiores de orbitais ligantes. Em (a) temos a ligação entre o átomo C3 presente relativo ao anel aromático, vemos ali tanto contribuições ligantes no nível de energia do HOMO, quanto do LUMO. Contudo em (b) não vemos valores significativos para o -COHP, o que já era esperado, dado que a contribuição da ligação entre O1 e H10 para a distribuição de estados eletrônicos é baixa por conta de ser fortemente localizada.

Tabela 3.1: ICOHP Integrada até o nível de fermi ϵF .

Ligação	ICOHP até ϵF
C1-C3	-8,75564
C1-C6	-9,31413
C2-C3	-8,64333
C2-C8	-9,19982
C6-C8	-8,49082
C7-C8	-8,50624
O1-C3	-10,91544
O1-H10	-7,53159

A partir dos valores de ICOHP integrados até o nível de Fermi representados na Tab. (3.1), vemos que todas as ligações analisadas possuem contribuições líquidas ligantes (ICOHP < 0), sendo a ligação O1-C3 a mais estabilizante (-10,91544) e a O1-H10 a menos estabilizante (-7,53159). As variações na força de ligação entre os pares de ligações dos carbonos internos ao anel aromático refletem a presença dos substituintes que alteram a conjugação (formação de orbitais π deslocalizados) do anel aromático. Importante destacar que apesar do -COHP tenha mostrado contribuições antiligantes na região do HOMO, o ICOHP nos mostra que a ligação, quando consideramos orbitais mais profundos, é predominantemente ligante e portanto estável.

3.3 Propriedades Vibracionais

As vibrações moleculares podem ser descritas convenientemente como combinações lineares de modos normais, cada um caracterizado por uma frequência, geralmente expressa em número de onda (cm^{-1}). No infravermelho (IR), um modo é considerado ativo quando a vibração provoca uma variação no momento de dipolo da molécula; é essa mudança que determina a intensidade observada no espectro.

Neste trabalho, as frequências vibracionais foram obtidas na aproximação harmônica via DFT, a partir da matriz Hessiana calculada por diferenças finitas em torno da geometria relaxada. As intensidades de IR foram avaliadas a partir das derivadas do momento de dipolo (cargas efetivas de Born). Como se trata de um cálculo periódico aplicado a uma molécula isolada, não ocorre a separação típica entre modos longitudinais e transversais ópticos, e as intensidades dependem explicitamente do volume da célula de simulação. Por essa razão, a comparação com dados experimentais é feita principalmente com base na posição das bandas e nas tendências relativas de intensidade entre os diferentes modos vibracionais. Na próxima seção (3.3.1), apresentamos e discutimos os espectros de IR calculados para a Artepelina C.

3.3.1 Espectro de infravermelho

O espectro de infravermelho calculado para a molécula de Artepelina C é apresentado na Fig. (3.7). Os cálculos foram realizados com o funcional de troca e correlação PBE, que fornece uma descrição consistente das propriedades eletrônicas e vibracionais da molécula dentro do nível de teoria adotado. As bandas vibracionais obtidas revelam os modos característicos dos principais grupos funcionais, incluindo o anel aromático, os substituintes prenilados, o grupo carbonila e a hidroxila fenólica.

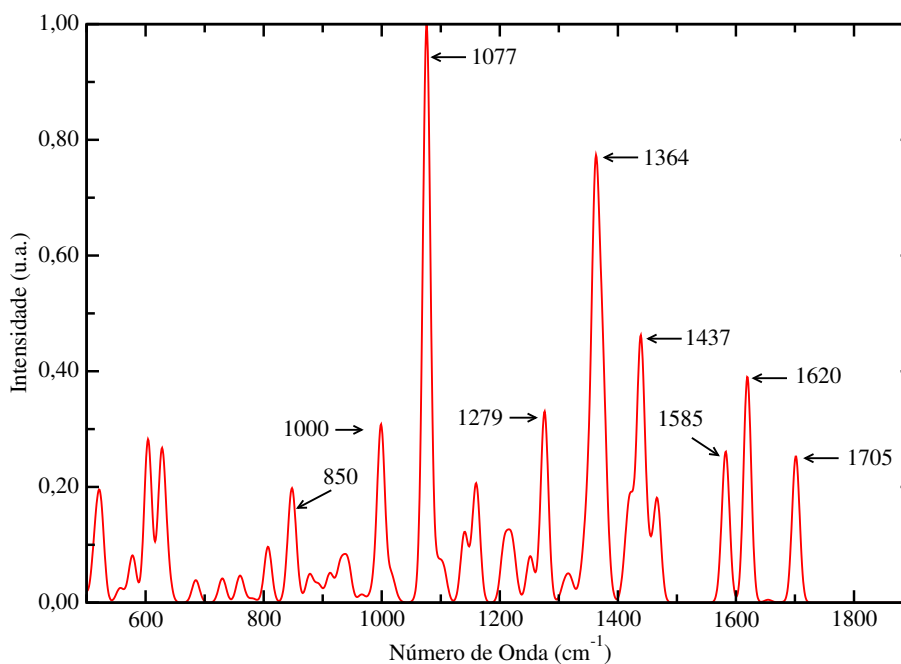


Figura 3.7: Espectro do IR obtido para a Artepelina C.

A análise comparativa com dados experimentais disponíveis na literatura permite validar o conjunto de frequências calculadas e atribuir, de forma mais segura, os modos vibracionais observados, destacando os principais deslocamentos de frequência associados ao ambiente químico local. Essas atribuições estão resumidas na Tab. (3.2), na qual relacionamos as bandas teóricas, as correspondentes bandas experimentais reportadas por Pazin *et al.* [1], e a natureza dominante de cada modo normal.

Tabela 3.2: Principais bandas vibracionais no infravermelho para a Artepelina C: cálculos PBE e dados experimentais (Pazin *et al.* [1]). ν : estiramento; δ : deformação; ω : vibração fora do plano.

Calculado (cm ⁻¹)	Exp. (cm ⁻¹)	Atribuição
1705	1680	$\nu(\text{C}=\text{O})$ carbonila
1650	1630	$\nu(\text{C}=\text{C})$ alqueno
1585	1599	$\nu(\text{C}=\text{C})$ aromático
1437	1434	$\nu(\text{C}-\text{H})$ aromático
1364	—	$\delta(\text{O}-\text{H})$ fenólico
1279	1274	$\delta(\text{C}-\text{H})$
1077	1139	$\nu(\text{C}-\text{O})$ carboxila
1000	981	$\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}-\text{C})$
850	858	$\nu(\text{C}-\text{H})$ prenila + $\omega(\text{C}-\text{C}-\text{O})$

Os resultados obtidos mostram boa concordância qualitativa com os dados experimentais. Nota-se que os valores calculados apresentam desvios sistemáticos em relação aos experimentais, o que é característico do funcional PBE no tratamento de frequências vibracionais. É reconhecido na literatura que funcionais híbridos, como B3LYP ou HSE06, podem fornecer uma descrição mais precisa das frequências vibracionais, particularmente para modos envolvendo ligações π -conjugadas e grupos carbonila [34].

A banda em 1705 cm^{-1} (calculada) e 1680 cm^{-1} (experimental), atribuída ao estiramento da carbonila, apresenta particular interesse por sua sensibilidade ao estado de protonação da molécula. De acordo com Pazin *et al.* [1], em meio básico (pH = 7.4), em que o grupo carboxílico se encontra desprotonado (COO^-), essa banda sofre um deslocamento para menores números de onda, enquanto na forma neutra (pH = 3.2) permanece nessa região espectral. O valor calculado com PBE mostra uma superestimação típica desse modo vibracional, que poderia ser melhor descrito com funcionais que incluam uma fração exata de troca.

As bandas na região entre 1650 cm^{-1} a 1585 cm^{-1} (calculadas) e 1630 cm^{-1} a 1599 cm^{-1} (experimentais) correspondem principalmente aos estiramentos $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático e do grupo alqueno, sendo que a banda em 1599 cm^{-1} (experimental) foi utilizada com sucesso para o imageamento da molécula via microscopia CARS [1]. Os modos entre 1500 cm^{-1} a 1000 cm^{-1} estão majoritariamente associados a deformações de ligações $\text{C}-\text{H}$ e a estiramentos de ligações $\text{C}-\text{O}$ e $\text{C}-\text{C}$.

Em conclusão, o espectro de IR calculado com o funcional PBE para a Artepina C reproduz de forma satisfatória as principais características vibracionais observadas experimentalmente, o que valida a estrutura molecular otimizada. No entanto, reconhece-se que funcionais mais sofisticados poderiam fornecer uma concordância quantitativa superior com os dados experimentais, particularmente para os modos mais sensíveis à descrição da correlação eletrônica. A sensibilidade de determinadas bandas ao estado de protonação corrobora a versatilidade química da molécula e sugere que estudos futuros podem explorar essa dependência para investigar suas interações com sistemas biológicos em diferentes condições fisiológicas.

Capítulo 4

Conclusão e Perspectivas Futuras

Neste trabalho, desenvolvemos um estudo *ab initio* das propriedades estruturais, eletrônicas, ópticas e vibracionais da molécula de Artepelina C, principal componente fenólico da própolis verde brasileira. A partir de cálculos de DFT com base de ondas planas, conforme implementado no código VASP, e utilizando o funcional de troca e correlação PBE com correções de van der Waals e de dipolo, foi possível descrever de forma consistente a molécula neutra em uma supercélula com vácuo, minimizando efeitos artificiais de periodicidade. Esse protocolo foi previamente validado por testes de convergência de energia total e pela análise da estabilidade da geometria otimizada.

A caracterização estrutural, complementada pela discussão da função de distribuição radial, permitiu identificar a organização dos principais blocos químicos da Artepelina C: anel aromático conjugado, cadeias preniladas e grupo fenol. A análise de cargas de Bader mostrou forte polarização nos grupos hidroxila e carboxílico, com transferência de carga do hidrogênio para o oxigênio, enquanto os grupos prenilados exibem caráter aproximadamente neutro. Esses resultados estão em acordo com a sensibilidade da molécula ao *pH* e com seu conhecido caráter anfifílico em ambientes biológicos.

No que diz respeito às propriedades eletrônicas, o estudo da densidade de estados total e projetada, bem como da densidade de estados conjunta, revelou um *gap* HOMO–LUMO da ordem de 2.0 eV, em linha com a subestimação típica de funcionais GGA para intervalos de energia, mas ainda assim útil para racionalizar a origem das transições ópticas relevantes. Verificou-se que os estados de fronteira são dominados por orbitais *p* do carbono, associados a sistemas π conjugados no anel aromático. A partir da matriz dielétrica calculada no regime de óptica linear, obtivemos o coeficiente de absorção e o coeficiente de extinção, identificando um pico de absorção em torno de 2.7 eV (~ 460 nm), associado a transições entre estados próximos ao HOMO e LUMO. A comparação qualitativa com dados experimentais em solução mostra que o modelo captura as tendências gerais, embora desloque a posição das bandas devido à ausência de efeitos de solvente,

de agregação e ao conhecido problema de subestimação dos estados eletrônicos em DFT. A análise de ligações químicas via *Crystal Orbital Hamilton Population* (COHP) e sua integral (ICOHP), obtida com o código LOBSTER, forneceu uma visão quantitativa da hierarquia de forças de ligação na molécula. Foi possível separar a contribuição de blocos estruturais (anel aromático, grupos prenilados, grupo fenol) e distinguir o papel de interações σ e π na estabilização global, além de localizar estados antiligantes próximos ao HOMO e ao LUMO. Esses resultados complementam a interpretação da DOS, oferecendo um elo direto entre estrutura química e estabilidade eletrônica.

No domínio vibracional, o espectro de infravermelho calculado na aproximação harmônica reproduz qualitativamente as principais bandas reportadas experimentalmente para a Artepelina C, em particular o estiramento da carbonila, os modos C=C conjugados e as vibrações associadas a grupos O–H, C–O e C–H. Observou-se o comportamento esperado de superestimação moderada das frequências pelo funcional PBE e a sensibilidade da banda de carbonila às condições de protonação, em consonância com estudos que exploram o efeito de pH e agregação em solução. Essa boa concordância qualitativa valida a geometria de referência e reforça a utilidade da DFT como ferramenta de apoio à interpretação de espectros vibracionais experimentais.

Em síntese, o TCC estabeleceu um protocolo computacional robusto para o estudo de sistemas moleculares com relevância biológica, combinando otimização geométrica, análise de carga, DOS/PDOS/JDOS, propriedades ópticas e espectros vibracionais. Embora o foco principal tenha sido a Artepelina C neutra em fase gasosa (ou em vácuo), a metodologia empregada é suficientemente geral para ser aplicada a outros bioativos presentes na própolis e em produtos naturais, bem como para a futura investigação de propriedades termodinâmicas a partir de energias e populações obtidas por DFT.

Perspectivas futuras

Como desdobramentos naturais deste trabalho, destacam-se algumas direções de pesquisa:

- incluir efeitos de ambiente por meio de modelos de solvente implícito, simulações com moléculas de solvente explícitas ou sistemas miméticos de membranas, de modo a descrever, de forma mais realista, os deslocamentos espectrais induzidos por pH , força iônica e agregação;

- estudar diferentes estados de protonação e possíveis formas iônicas da Artepelina C, avaliando como a estrutura eletrônica, o *gap* HOMO–LUMO, os espectros ópticos e vibracionais e as energias relativas se modificam com o *pH*, aproximando-se das condições fisiológicas;
- empregar funcionais híbridos e/ou métodos de DFT dependente do tempo (TDDFT) para descrever de forma mais acurada os estados excitados e os processos fotoinduzidos, permitindo comparações quantitativas mais diretas com experimentos de absorção óptica e fluorescência;
- estender o protocolo para o cálculo de grandezas termodinâmicas, como energias livres relativas entre conformações, constantes de equilíbrio associadas a processos de protonação/desprotonação e parâmetros relacionados à estabilidade em diferentes ambientes;
- aplicar a mesma abordagem a outros sistemas moleculares relevantes da própolis verde e de produtos naturais bioativos, contribuindo para a compreensão, em nível atomístico, dos mecanismos de ação e das relações entre estrutura, propriedades ópticas e resposta biológica.

Essas perspectivas mostram que o presente trabalho não apenas fornece uma descrição detalhada da Artepelina C, como também estabelece uma base metodológica sólida para futuras investigações em física e química computacional de sistemas moleculares com interesse biomédico.

Apêndice A

Otimização e Correção de Dipolo

A.1 Otimização

A etapa de otimização geométrica é fundamental para garantir que a estrutura molecular esteja em um estado de energia mínima, condição essencial para o cálculo confiável de propriedades eletrônicas, ópticas e vibracionais. Em sistemas moleculares isolados, como a Artepelina C, a ausência de periodicidade exige cuidados adicionais, especialmente quando se utilizam códigos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) com condições de contorno periódicas.

Nesta etapa inicial do projeto, realizamos uma série de testes para determinar os parâmetros computacionais que assegurassem a convergência estável da energia total e das forças atômicas. Um dos principais desafios foi a escolha adequada do funcional de troca e correlação e dos parâmetros de relaxação iônica, uma vez que a molécula, por ser neutra e apolar em certas conformações, apresenta acoplamento indesejado com suas imagens periódicas.

Inicialmente, testamos diferentes configurações para incluir correções de van der Waals e aplicar correções de dipolo, variando suas intensidades. Verificamos que a combinação da correção DFT-D3 de Grimme para interações de van der Waals com a correção de dipolo aplicada nas três direções espaciais foi a mais eficaz para minimizar interações espúrias entre imagens periódicas e estabilizar o potencial eletrostático no vácuo.

Além disso, foi necessário ajustar o passo de relaxação iônica e o algoritmo de relaxação. Testamos diferentes valores para o passo de relaxação e observamos que um valor intermediário proporcionou uma convergência mais suave e eficiente. Quanto ao algoritmo de relaxação, verificamos que o método quasi-Newton foi capaz de convergir para um mínimo de energia mesmo quando o método do conjugado gradiente apresentava dificuldades em encontrar o mínimo, possivelmente devido à complexidade do espaço conformacional da molécula.

O uso do algoritmo quasi-Newton com um passo de relaxação intermediário

mostrou-se robusto, permitindo que as forças atômicas convergissem abaixo do limiar de 0.01 eV \AA^{-1} em um número razoável de etapas iônicas (cerca de 800 ciclos). Esses ajustes foram essenciais para assegurar que a estrutura otimizada refletisse um estado fundamental confiável, sobre o qual foram calculadas as propriedades eletrônicas e espectroscópicas reportadas no corpo principal deste trabalho.

A.2 Correção de Dipolo

Dentro da teoria do funcional da densidade, sistemas que não apresentam periodicidade podem apresentar interação entre suas imagens durante o cálculo devido às condições de contorno periódicas (PBC), levando a resultados não-realistas. Esse acoplamento cria um campo elétrico espúrio no vácuo, distorce o potencial eletrostático médio e pode afetar (i) a energia total, (ii) as forças (especialmente em relaxações assimétricas) e (iii) o alinhamento de níveis (nível de Fermi E_F e borda do vácuo V_{vac}). A correção de dipolo remove (ou minimiza) a contribuição do momento de dipolo do sistema em uma direção escolhida (ou nas três, quando disponível), suprimindo a interação entre imagens periódicas.

A.2.1 Procedimento de Cálculo

Partiu-se da geometria já convergida da Artepelina C, inserida em uma célula com vácuo de dimensões adequadas. A partir dela, realizaram-se três conjuntos de cálculos comparativos: um sem correção e outros com a correção de dipolo aplicada separadamente ao longo de cada eixo cartesiano (x , y e z). Para cada direção, foi obtida a variação de energia total (ΔE). Com base nessa comparação, adotou-se nos resultados finais a correção de dipolo simultânea nas três direções, assegurando um V_{vac} plano e estável e suprimindo interações espúrias entre imagens periódicas.

Adotou-se como referência o centro geométrico da molécula (ou o centro de massa), definido pelas coordenadas cartesianas da Artepelina C dentro da célula. Foi garantido ao menos 15 \AA de vácuo livre em todas as direções, além da extensão máxima da densidade eletrônica. Os cálculos aqui reportados referem-se à molécula neutra; para íons, além do dipolo, surgem termos de monopolo e quadrupolo.

A aplicação direcional da correção de dipolo demonstrou que a maior correção

ocorre no eixo X . Ainda assim, a adoção da correção nas três direções para os resultados finais se mostrou vantajosa: estabilizou o V_{vac} , tornou irrelevante a dependência da energia com o aumento moderado do vácuo e uniformizou o alinhamento de níveis eletrônicos. Esses ajustes são particularmente importantes para análises de COHP/ICOHP e comparação entre conformações, nas quais diferenças sutis de alguns meV podem levar a interpretações distintas.

Referências

- [1] Wallance Moreira Pazin, Leonardo N. Furini, Vita Solovyeva, Tibebe Lemma, Rafael J. G. Rubira, Bjarke Jørgensen, Carlos José Leopoldo Constantino, and Jonathan R. Brewer. Vibrational spectroscopic characterization and coherent anti-stokes raman spectroscopy (cars) imaging of artemisinin. *J. Appl. Spectr.*, 74(7):843–853, 2020.
- [2] J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, A. Znaor, I. Soerjomataram, and F. Bray. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer, 2024. Acesso: 24 de junho de 2025.
- [3] Min Huang, Jin-Jian Lu, and Jian Ding. Natural products in cancer therapy: Past, present and future. *Natural products and bioprospecting*, 11:5–13, Feb 2021.
- [4] Joao B Calixto. The role of natural products in modern drug discovery. *An.Acad. Bras. de Ciênc*, 91, 2019.
- [5] Ricardo Silva-Carvalho, Fátima Baltazar, and Cristina Almeida-Aguiar. Propolis: a complex natural product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015(1):206439, 2015.
- [6] Simone-Finstrom, Michael and Spivak, Marla. Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees*. *Apidologie*, 41(3):295–311, 2010.
- [7] Érica Weinstein Teixeira, Giuseppina Negri, Renata M. S. A. Meira, Dejair Message, and Antonio Salatino. Plant origin of green propolis: Bee behavior, plant anatomy and chemistry. *eCAM*, 2(1):697212, 2005.
- [8] Cui ping Zhang, Xiao ge Shen, Jia wei Chen, Xia sen Jiang, Kai Wang, and Fu liang Hu. Artemisinin, is it a good marker for quality control of brazilian green propolis? *Nat. Prod. Res.*, 31(20):2441–2444, 2017. PMID: 28299979.
- [9] Houssein Boulebd, Adam Mechler, Nguyen Thi Hoa, Pham Cam Nam, Duong Tuan Quang, and Quan V. Vo. Insights into the mechanisms and kinetics

- of the hydroperoxyl radical scavenging activity of Artepillin C. *New. J. Chem.*, 45:7774–7780, 2021.
- [10] Wallance Moreira Pazin, Danilo da Silva Olivier, Neus Vilanova, Ana Paula Ramos, Ilja Karina Voets, Ademilson Espencer Egea Soares, and Amando Siuiti Ito. Interaction of artepillin c with model membranes. *European Biophysics Journal*, 46(4):383–393, 2017.
- [11] Wallance Moreira Pazin, Gilia Cristine Marques Ruiz, Osvaldo Novais de Oliveira, and Carlos José Leopoldo Constantino. Interaction of artepillin c with model membranes: Effects of ph and ionic strength. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembr.*, 1861(2):410–417, 2019.
- [12] Isamara Julia Camuri, Adriano Batista da Costa, Amando Siuiti Ito, and Wallance Moreira Pazin. ph and charge effects behind the interaction of artepillin c, the major component of green propolis, with amphiphilic aggregates: Optical absorption and fluorescence spectroscopy studies. *Photochem Photobiol.*, 95(6):1345–1351, 2019.
- [13] Md Shahinozzaman, Bristy Basak, Rashiduzzaman Emran, Patricia Rozario, and Diana N Obanda. Artepillin c: A comprehensive review of its chemistry, bioavailability, and pharmacological properties. *Fitoterapia*, 147:104775, 2020.
- [14] Wallance M. Pazin, Leonardo N. Furini, Vita Solovyeva, Tibebe Lemma, Rafael J. G. Rubira, Bjarke Jørgensen, Carlos J. L. Constantino, and Jonathan R. Brewer. Vibrational spectroscopic characterization and coherent anti-stokes raman spectroscopy (cars) imaging of Artepillin C. *J. Appl. Spectr.*, 74:751–757, 2020.
- [15] Susi Lehtola, Conrad Steigemann, Micael J.T. Oliveira, and Miguel A.L. Marques. Recent developments in libxc - a comprehensive library of functionals for density functional theory. *SoftwareX*, 7:1–5, 2018.
- [16] D.J. Griffiths. *Introduction to Quantum Mechanics*. Pearson international edition. Pearson Prentice Hall, 2005.
- [17] Ira N. Levine. *Quantum Chemistry (5th Edition)*. Prentice Hall, 1999.
- [18] R.M. Martin. *Electronic Structure: Basic Theory and Practical Methods*. Cambridge University Press, 2004.

- [19] M. Born and R. Oppenheimer. Zur quantentheorie der molekeln. *Ann. Phys. (Leipzig)*, 389(20):457–484, 1927.
- [20] P. Hohenberg and W. Kohn. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, 136(3B):B864–B871, Nov. 1964.
- [21] W. Kohn and L. J. Sham. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.*, 140(4A):A1133–A1138, Nov. 1965.
- [22] Georg Kresse and Jürgen Furthmüller. Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set. *Phys. Rev. B*, 54:11169, 1996.
- [23] John P. Perdew, Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, 77:3865–3868, Oct 1996.
- [24] Stefan Grimme, Stephan Ehrlich, and Lars Goerigk. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.*, 32(7):1456–1465, Mar. 2011.
- [25] Stefan Maintz, Volker L. Deringer, Andrei L. Tchougréeff, and Richard Dronskowski. LOBSTER: A tool to extract chemical bonding from plane-wave based DFT. *J. Comput. Chem.*, 37:1030–1035, 2016.
- [26] Koichi Momma and Fujio Izumi. VESTA: A three-dimensional visualization system for electronic and structural analysis. *J. Appl. Cryst.*, 41(3):653–658, May 2008.
- [27] Fang Li and Jeffrey S. Lannin. Radial distribution function of amorphous carbon. *Phys. Rev. Lett.*, 65:1905–1908, Oct 1990.
- [28] R.F.W. Bader. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. International Ser. of Monogr. on Chem. Clarendon Press, 1994.
- [29] John P. Perdew. Density functional theory and the band gap problem. *Int. J. Quantum Chem.*, 28(S19):497–523, 1985.
- [30] Isamara Julia Camuri, Adriano Batista Costa, Amando Siuiti Ito, and Wallace Moreira Pazin. Optical absorption and fluorescence spectroscopy studies of artepillin c, the major component of green propolis. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, 198:71–77, 2018.

-
- [31] John P. Perdew, Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, 77:3865–3868, Oct 1996.
- [32] Richard Dronskowski and Peter E. Blöchl. Crystal orbital hamilton populations (COHP): energy-resolved visualization of chemical bonding in solids. *J. Phys. Chem.*, 97:8617–8624, 1993.
- [33] Volker L. Deringer, Andrei L. Tchougréeff, and Richard Dronskowski. Crystal orbital hamilton population (COHP) analysis as projected from plane-wave basis sets. *J. Phys. Chem. A*, 115:5461–5466, 2011.
- [34] Stefan Grimme, Andreas Hansen, Jan Gerit Brandenburg, and Christoph Bannwarth. Dispersion-corrected mean-field electronic structure methods. *Chem. Rev.*, 116(9):5105–5154, May 2016.