

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Físico-Química

**Solvatação de Alcalóides em Fluidos Supercríticos por
Simulação de Dinâmica Molecular**

Frank Wilson Fávero
Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Munir S. Skaf
Departamento de Físico-Química
Universidade Estadual de Campinas

Campinas, SP
2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO
INSTITUTO DE QUÍMICA UNICAMP

Fávero, Frank Wilson.
F278s Solvatação de alcalóides em fluidos supercríticos por
simulação de dinâmica molecular / Frank Wilson Fávero.
– Campinas, SP: [s.n], 2006.

Orientador: Munir Salomão Skaf.

Tese - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Fluido supercrítico. 2. Solvatação. 3. Alcalóides.
4. Dinâmica molecular. I. Skaf, Munir Salomão.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Solvation of alkaloids in supercritical fluids by molecular dynamics simulations

Palavras-chaves em inglês: Supercritical fluid, Solvation, Alkaloids, Molecular dynamics

Área de concentração: Físico-Química

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Munir Salomão Skaf (orientador), Pedro de Alcântara Pessoa Filho (DEQ-USP-Politécnica), Fernando Luis Barroso da Silva (FCF-USP-Ribeirão Preto), Celso Aparecido Bertran (IQ-UNICAMP), Paulo de Tarso Vieira e Rosa (IQ-UNICAMP), Inés Joekes (IQ-UNICAMP, suplente), Watson Loh (IQ-UNICAMP, suplente), Maria Alvina Krähenbühl (FEQ-UNICAMP, suplente)

Data de defesa: 07/12/2006

À minha família: Maitê, Júlia e Manuela.

Agradecimentos

Ao Munir pela orientação.

Ao colegas do grupo que direta ou indiretamente colaboraram com a execução desse trabalho.

Aos meus familiares e amigos pela paciência e tolerância durante todo este tempo.

Curriculum Vitae

- **Informações Pessoais**

Nome: Frank Wilson Fávero

Data de nascimento: 05/02/1969

- **Formação Universitária**

Engenheiro Eletricista.

Universidade Federal de Santa Catarina, 1987-1991.

- **Mestrado**

Título: Mestre em Física

Dissertação: *Estudo Variacional do Modelo de Moszkowski q-Deformado*

Orientador: Profa. Dra. Débora Peres Meneses (UFSC-CFM)

Instituição: Departamento de Física, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina

Ingresso: 03/1992, Término: 08/1994.

- **Trabalhos publicados em periódicos de circulação internacional**

1. F. W. Fávero, M. S. Skaf; "Solvation of purine alkaloids in supercritical CO₂ by molecular dynamics simulations". *Journal of Supercritical Fluids*, **34**, 237–241 (2005).
2. M. T. Sonoda, N. H. Moreira, L. Martínez, F. W. Fávero, S. M. Vechi, L. R. Martins, M. S. Skaf; "A Review on the dynamics of water". *Brazilian Journal of Physics*, **34**, 3–16 (2004).
3. F. W. Fávero, L. O. E. Santos, D. P. Menezes; "The q-Deformed Moszkowski Model Revisited". *International Journal Of Modern Physics E-Nuclear Physics*, **4**, 547–562,(1995).

- **Trabalhos apresentados em congressos**

1. F. W. Fávero, A. C. Furlan e M. S. Skaf; “Molecular dynamics simulation studies of the solvation of alkaloids in supercritical CO₂ in the presence of co-solvent”. 2th International Symposium on Calorimetry and Chemical Thermodynamics, São Pedro, SP, em Abril de 2006.
2. F. W. Fávero, A. C. Furlan e M. S. Skaf; “Solvatação de alcalóides em CO₂ supercrítico com co-solvente por Dinâmica Molecular”. XIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT), São Pedro, SP, em Novembro de 2005.
3. F. W. Fávero e M. S. Skaf; “Solvation of purine alkaloids in supercritical CO₂ by MD simulations”. 5th Brazilian Meeting on Supercritical Fluids, Florianópolis, SC, em Abril de 2004.
4. F. W. Fávero e M. S. Skaf; “Solvatação de cafeína, teofilina e teobromina em CO₂ supercrítico por dinâmica molecular”. XII Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT), Caxambu, MG, em Novembro de 2003.
5. F. W. Fávero, L. O. E. Santos, D. P. Menezes; “Método Variacional no Modelo de Moszkowski q-Deformado”. XVI Reunião de Trabalho Sobre Física Nuclear no Brasil, Serra Negra, SP, em Setembro de 1993.

- **Atividades Complementares**

Participação no Programa de Estágio Docente - Grupo II

1o semestre de 2004 na Disciplina QG100

Resumo

Foram realizados estudos por Simulações de Dinâmica Molecular em sistemas formados por alcalóides em CO₂ supercrítico para determinarmos suas propriedades estruturais e dinâmicas. Os alcalóides estudados foram as xantinas (cafeína, teofilina e teobromina) e os alcalóides indólicos (voacangina e coronaridina), todas substâncias de grande interesse da indústria farmacêutica e/ou de alimentos. Detalhes da estrutura de solvatação em torno do soluto foram obtidos através de mapas de contornos onde a escala de cores representa a densidade local em relação ao valor médio da densidade no “*bulk*”. Os mapas mostraram uma distribuição não homogênea do solvente com concentrações em regiões específicas como nos planos dos anéis e nas carbonilas das moléculas. Os resultados dos coeficientes de difusão do solvente puro e do sistema cafeína/CO₂ reproduziram muito bem os valores experimentais.

É conhecido que a adição de pequenas quantidades de co-solventes polares amplia o poder de solubilização do CO₂. Estudamos como a inclusão do co-solvente etanol à mistura afeta as propriedades de estrutura e dinâmicas dos sistemas. Observamos uma ampliação das interações soluto-solventes com a formação de ligações de hidrogênio, uma solvatação preferencial do soluto pelo co-solvente. As dinâmicas dos solutos tornaram-se mais lentas com a inclusão do co-solvente.

Abstract

Molecular Dynamics Simulation of systems formed by alkaloids in supercritical CO₂ have been performed in order to determine their structural and dynamic properties. The studied alkaloids are the xanthines (caffeine, theophylline, and theobromine) and indole alkaloids (voacangine and coronaridine), substances of great interest of the pharmaceutical and foods industry. Details of the solvation structure around the solute were obtained by means of density maps representing the local density in relation to the average value of the density in bulk. The maps show an inhomogeneous distribution solvent with concentrations in specific regions such as above and below the planar rings and carbonyl groups of the molecules. The simulation results for the diffusion coefficients of pure solvent and the caffeine/CO₂ system reproduce the experimental values very well.

It is known that the addition of small amounts of polar co-solvent increases the power of CO₂ solubilization. We investigated the effects of co-solvent ethanol to the systems structural and dynamical properties. We observe a magnification of the solute-solvent interactions with the formation of hydrogen bonding and the preferential solvation by the co-solvent. The dynamics of the solute become slower upon addition of the co-solvent.

Sumário

Lista de Figuras	xix	
Lista de Tabelas	xxiii	
1	Introdução	1
2	Metodologia	5
2.1	Condições Iniciais	5
2.1.1	Condições Periódicas de Contorno	6
2.1.2	Imagem Mínima	7
2.1.3	Velocidades Iniciais	7
2.2	Potenciais de Interação	8
2.2.1	Os Potenciais Intermoleculares	9
2.2.2	Os Potenciais Intramoleculares	11
2.3	Ensemble	12
2.4	Evolução Temporal	13
2.4.1	O Algoritmo de Verlet	14
2.4.2	Soma de Ewald	15
2.5	Propriedades de Estrutura	17
2.5.1	Função de Distribuição Radial de Pares	17
2.5.2	Número de Coordenação	18
2.5.3	Distribuição das Ligações de Hidrogênio	18
2.5.4	Função de Distribuição da Camada de Solvatação	19
2.6	Propriedades Dinâmicas	21
2.6.1	Coefficiente de Autodifusão	21

2.6.2	Função de Autocorrelação Temporal	21
2.7	Detalhes computacionais	22
2.7.1	Custo computacional	22
2.7.2	Programas para análises das trajetórias	23
3	Parametrização das Moléculas	25
3.1	O modelo para o CO ₂	26
3.2	O modelo para o etanol	27
3.3	Parâmetros para a Cafeína, Teofilina e Teobromina	29
3.3.1	Geometrias e cargas parciais	29
3.3.2	Parâmetros OPLS	29
3.4	Parâmetros para a Voacangina e Coronaridina	33
3.4.1	Cargas parciais e Parâmetros OPLS-AA	33
3.4.2	Determinação dos parâmetros de torção	33
4	CO₂ Supercrítico	39
4.1	Introdução	39
4.2	Detalhes das Simulações	40
4.3	Propriedades Estruturais	40
4.4	Propriedades Dinâmicas	43
4.5	Conclusões	46
5	Metilxantinas em CO₂ Puro	47
5.1	Introdução	47
5.2	Descrição do Sistema	48
5.3	Propriedades de Estrutura	49
5.4	Propriedades Dinâmicas	59
5.5	Conclusões	63
6	Metilxantinas em CO₂ com etanol como co-solvente	65
6.1	Introdução	65
6.2	Propriedades de Estrutura	66
6.3	Propriedades Dinâmicas	73
6.4	Conclusões	77

7	Fitofármacos em CO₂ com e sem etanol como co-solvente	79
7.1	Introdução	79
7.2	Propriedades de Estrutura	80
7.3	Propriedades Dinâmicas	88
7.4	Conclusões	92
8	Comentários Finais e Trabalhos Futuros	95
	Referências Bibliográficas	99

Lista de Figuras

1.1	Esquema do diagrama de fase para uma substância pura	2
2.1	Função de distribuição radial do CO ₂ para densidades de 0,117 e 0,938 g/cm ³ na temperatura de 313K.	18
2.2	Esquema apresentando a variável s empregada na determinação da função $g_{ss}(s)$	19
3.1	Desenho esquemático do modelo usado para o etanol	28
3.2	Estrutura química e rótulos dos átomos da cafeína	29
3.3	Estrutura química e rótulos dos átomos da teofilina	30
3.4	Estrutura química e rótulos dos átomos da teobromina	30
3.5	Estrutura molecular dos alcalóides: Coronaridina (R=H) e Voacangina (R=MeO).	33
3.6	Estrutura da Coronaridina na configuração endo (esquerda) e exo (direita).	34
3.7	Perfil do potencial de torção para a voacangina.	35
3.8	Perfil do potencial de torção para a coronaridina.	36
4.1	Função de distribuição radial do CO ₂ para densidades de 0,117 e 0,938 g/cm ³ na temperatura de 313K	41
4.2	Função $g_{nw}(r)$ para o CO ₂ na densidade de 0,830 g/cm ³	42
4.3	Número de coordenação em função da densidade reduzida para o CO ₂	43
4.4	Funções de correlação reorientacional do CO ₂ puro para $l = 1$ com T=323K obtidas por Simulação de Dinâmica Molecular.	44

4.5	Funções de correlação reorientacional do CO ₂ puro para $l = 2$ nas mesmas densidade e T=323K obtidas por Simulação de Dinâmica Molecular.	44
5.1	Função $g(r)$ entre CM do soluto e os CM dos solventes e a função $g_{ss}(s)$ para a cafeína em CO ₂ supercrítico para T=313K, nas densidades relativas de $\rho=0,25 \rho_c$ e $\rho=2,00 \rho_c$	49
5.2	Função $g_{ss}(s)$ (acima) e a correspondente função de energia livre $a_\Omega(s)$ (abaixo) para o sistema cafeína/CO ₂ supercrítico para T=313K, nas densidades relativas de $\rho=0,25 \rho_c$, $\rho=0,50 \rho_c$, $\rho=1,00 \rho_c$ e $\rho=2,00 \rho_c$	51
5.3	Número de coordenação N_1 para o sistema cafeína/CO ₂ supercrítico para T=313K.	52
5.4	Função de distribuição da camada de solvatação para as metilxantinas estudadas	53
5.5	Representação dos planos empregados na determinação dos mapas de densidades relativas.	53
5.6	Mapa de densidade relativa para o sistema Cafeína/CO ₂ nos três diferentes planos.	54
5.7	Mapa de densidades para os sistemas teobromina/CO ₂ e teofilina/CO ₂	55
5.8	Distribuição Angular dos solventes em torno das carbonilas do soluto cafeína.	57
5.9	Distribuição Angular dos solventes em torno das carbonilas do soluto teofilina.	57
5.10	Distribuição Angular dos solventes em torno das carbonilas do soluto teofilina.	58
5.11	Comparação da Distribuição Angular dos solventes em torno das carbonilas entre os três solutos estudados. Para os sistemas de baixa densidade	59
5.12	Função $g_{ss}(s)$ para o sistema cafeína/CO ₂ nas temperaturas de 313 e 343K.	60
5.13	Função de correlação temporal do dipolo unitário para a cafeína à 313K.	60

5.14	Correlação temporal de reorientação do dipolo unitário dos sistemas Cafeína, teobromina e teofilina/CO ₂ na temperatura de 313K.	61
5.15	Coefficiente de difusão para a cafeína, obtidos por simulação (círculos) comparados aos valores experimentais (triângulos) à 313K.	62
6.1	Função $g_{ss}(s)$ para os solutos cafeína, teobromina e teofilina com T=313K para $\rho = 0.25\rho_c$ e $2.00\rho_c$.	67
6.2	Função $g_{ss}(s)$ e a equivalente função de energia livre $a_{\Omega}(s)$ para os sistemas cafeína/CO ₂ +etanol em comparação ao sistema só com CO ₂ puro. Para as densidades alta e baixa para T=313K.	68
6.3	Painéis com os mapas de cores das densidades relativas para a cafeína, teobromina e teofilina, no plano da molécula, com T=313K e $\rho = 0,25\rho_c$.	70
6.4	Distribuição do número de ligações de hidrogênio entre a cafeína e o etanol para T=313K nas densidades baixa e alta. As linhas são apenas para guiar os olhos.	72
6.5	Distribuição do número de ligações de hidrogênio simultâneas entre o soluto e as moléculas de etanol.	72
6.6	Correlação temporal de reorientação do dipolo unitário dos sistemas cafeína, teobromina e teofilina/CO ₂ + co-solvente na temperatura de 313K.	75
6.7	Efeito da temperatura na função de correlação de dipolo unitário para a cafeína nas densidades baixa e alta.	76
6.8	Efeito da presença do co-solvente na função de correlação de dipolo unitário para a cafeína nas densidades baixa e alta para T=313K.	76
7.1	Estruturas moleculares da cafeína e voacangina.	79
7.2	Função $g_{ss}(s)$ para a coronaridina e a voacangina na densidade baixa ($0.25 \rho_c$) com T=308K.	81
7.3	Função $g_{ss}(s)$ do soluto coronaridina para T=308K nos sistemas soluto/CO ₂ puro e soluto/CO ₂ +etanol para a densidade de $0,25 \rho_c$ e $1,92 \rho_c$.	81

7.4	Função $g_{ss}(s)$ do soluto voacangina para $T=308K$ nos sistemas soluto/ CO_2 puro e soluto/ CO_2 +etanol para a densidade de $0,25 \rho_c$ e $1,92 \rho_c$	82
7.5	Representação dos planos empregados na determinação dos mapas de densidades relativas dos fitofármacos.	84
7.6	Mapa de densidade da coronaridina e voacangina para $\rho = 0,25 \rho_c$ e $T=308K$ nos sistemas com co-solvente. Comparando as distribuições de densidades entre voacangina e coronaridina em torno dos planos dos anéis. Cada quadro apresenta uma área de $22 \times 22 \text{ \AA}^2$	85
7.7	Mapa de densidade da coronaridina e voacangina para $\rho = 1,92 \rho_c$ e $T=308K$ nos sistemas com co-solvente. Comparando as distribuições de densidades entre voacangina e coronaridina em torno dos planos dos anéis.	86
7.8	Mapa de densidade da coronaridina e voacangina para $\rho = 0,25 \rho_c$ e $T=308K$ nos sistemas com co-solvente. Comparando as distribuições de densidades entre voacangina e coronaridina em torno do éster.	86
7.9	Mapa de densidade da voacangina para $\rho = 0,25 \rho_c$ e $308K$ no sistema CO_2 /etanol. Comparando as contribuições do CO_2 e do etanol nas distribuições de densidades em torno dos anéis.	87
7.10	Distribuição do número de ligações de hidrogênio simultâneas entre os fitofármacos e o co-solvente etanol	89
7.11	Efeito do co-solvente sobre a Função de Correlação de reorientação do dipolo unitário para a coronaridina à $308K$ para densidade alta e baixa	89
7.12	Efeito do co-solvente sobre a Função de Correlação de reorientação do dipolo unitário para a voacangina à $308K$ para densidade alta e baixa	90
7.13	Função de correlação da voacangina em CO_2 puro nas temperaturas de $308K$ e $318K$	90
7.14	Função de correlação do dipolo da coronaridina e da voacangina em CO_2 com $T=308K$ e densidade de $0,25 \rho_c$. Destaque para o comportamento da função em tempo curto.	91

Lista de Tabelas

2.1	Tempo de simulação em uma CPU com processador AMD Athlon 2000+ e 512Mb de RAM.	23
3.1	Parâmetros de Potencial para o modelo EPM2 para CO ₂	27
3.2	Parâmetros geométricos para o etanol	28
3.3	Parâmetros do campo de força OPLS para o etanol	28
3.4	Cargas parciais (cálculos <i>ab initio</i>) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a cafeína	31
3.5	Cargas parciais (cálculos <i>ab initio</i>) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a teofilina	32
3.6	Cargas parciais (cálculos <i>ab initio</i>) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a teobromina	32
3.7	Parâmetros do potencial de torção do radical MeO ₂ C ₂₂	35
3.8	Cargas parciais (cálculos <i>ab initio</i>) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a coronaridina	37
3.9	Cargas parciais (cálculos <i>ab initio</i>) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a voacangina	38
4.1	Coefficientes de auto-difusão do CO ₂ Sc para T=323K	45
5.1	Dimensão dos lados das caixas cúbicas de simulação (L) para os sistemas metilxantinas/CO ₂	48
5.2	Número de coordenação N ₁ para as três metilxantinas em estudo com T=313K	50

5.3	Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm ² /s) para Cafeína, Teofilina e Teobromina em CO ₂ Sc com T=313K	62
5.4	Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm ² /s) para a cafeína nas temperaturas de 313K e 343K	62
6.1	Dimensão dos lados das caixas cúbicas de simulação (L) para os sistemas metilxantinas/CO ₂ +etanol.	66
6.2	Número de coordenação N ₁ para as três metilxantinas em estudo com e sem co-solvente com T=313K	67
6.3	Número de coordenação N ₁ para as três metilxantinas em estudo com e sem co-solvente com T=313K	69
6.4	Número médio de ligações de hidrogênio entre os solutos (metilxantinas) e os solventes+co-solventes para T=313K	73
6.5	Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm ² /s) para Cafeína, Teofilina e Teobromina em CO ₂ +co-solvente para T=313K e T=343K. . .	74
6.6	Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm ² /s) para Cafeína, Teofilina e Teobromina em CO ₂ puro e CO ₂ +co-solvente para T=313K. . .	74
7.1	Dimensão dos lados das caixas cúbicas de simulação (L) para os sistemas voacangina e coronaridina em CO ₂ puro e em CO ₂ +etanol.	80
7.2	Número de coordenação (N ₁) para os fitofármacos coronaridina e voacangina para T=308K nos sistemas soluto/CO ₂ e soluto/CO ₂ +etanol.	83
7.3	Número de coordenação N ₁ para o sistema soluto/CO ₂ +etanol, separando os solventes dos co-solventes com T=308K. Nas duas densidades estudadas.	83
7.4	Efeito da temperatura no número de coordenação N ₁ para a voacangina nas densidades alta e baixa.	83
7.5	Número médio de ligações de hidrogênio entre os solutos (voacangina e coronaridina) e os co-solventes para T=308K	88
7.6	Coeficientes de Difusão (D) para coronaridina e voacangina em CO ₂ puro e CO ₂ +etanol.	92
7.7	Efeito da temperatura sobre o Coeficientes de Difusão (D) do soluto voacangina em CO ₂ puro para T=308K e T=318K.	92

Capítulo 1

Introdução

Um fluido supercrítico é qualquer substância que se encontra acima de sua temperatura crítica. Na área supercrítica há um único estado: o fluido. Um fluido supercrítico exibe propriedades físico-químicas que oscilam entre as dos líquidos e dos gases. As características de um fluido supercrítico incluem a possibilidade de se atingir densidades próximas a da fase líquida, bem como viscosidade e difusividade típicas de gases. As propriedades de solvatação dos fluidos supercríticos são muito sensíveis às variações das condições termodinâmicas. Eles são muito compressíveis, especialmente na vizinhança do ponto crítico. Como consequência, seus poderes de solubilização podem ser amplamente alterados variando-se a pressão ou a temperatura do sistema. A figura 1.1 descreve um diagrama de fases esquemático para uma substância pura onde podemos ver a curva de coexistência líquido/vapor e o ponto crítico (PC) a partir do qual a distinção entre o gás e o líquido desaparece e a curva termina. A substância é descrita agora como um fluido. Para as aplicações práticas a região sombreada (temperatura maior do que T_c e pressão maior do que P_c), é a mais importante.

Fluidos Supercríticos desempenham papéis extremamente importantes em processos industriais de separação. O uso de fluidos supercríticos nesses processos apresentam diversas vantagens em relação aos solventes usados nos processos tradicionais, pois, fornecem produtos sem contaminantes orgânicos, sendo considerada uma tecnologia ambientalmente benéfica [1]. O CO_2 devido a sua baixa temperatura crítica, não toxicidade e baixo custo, torna-se adequado para uso como solvente supercrítico na indústria de produtos alimentícios e farmacêuticos, principalmente

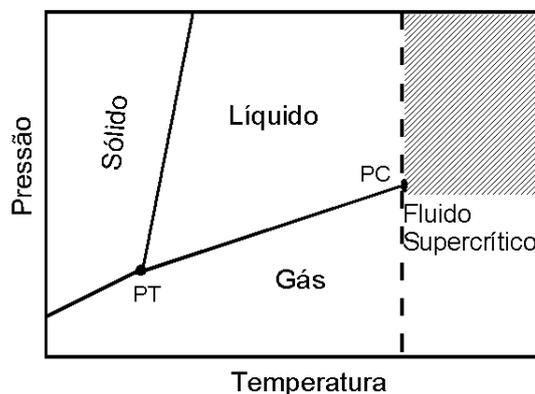


Figura 1.1. Esquema do diagrama de fase para uma substância pura

na separação de compostos termo-sensíveis [2]. Apesar de usados há mais de duas décadas, a separação e extração supercrítica ainda são consideradas tecnologias novas, cujas pesquisas vêm se intensificando. Podemos citar a descafeinização do café como uma das aplicações comerciais mais conhecidas dos fluidos supercríticos sendo objeto de várias patentes [3]. Além das aplicações de extração e separação os fluidos supercríticos encontram aplicações comerciais em cromatografia, purificação e pasteurização de produtos, produção de micro ou nanopartículas por expansão rápida e por precipitação anti-solvente para a indústria farmacêutica ¹ [4].

Os solutos cafeína, teobromina e teofilina foram escolhidos pelo grande interesse farmacêutico e alimentício. Essas substâncias pertencem ao grupo de compostos das metilxantinas. As xantinas são substâncias capazes de estimular o sistema nervoso, produzindo certo estado de alerta de curta duração. Além do café e do chá, a cafeína também é encontrada em outras bebidas, em proporções menores, tais como bebidas contendo cacau e cola e está presente também em analgésicos e anti-gripais. Teobromina e teofilina são duas dimetilxantinas, em contraste à cafeína, que é uma trimetilxantina. Ambas têm efeitos similares à cafeína, porém bem menos acentuados. A teobromina é encontrada no cacau, no chá, na noz moscada. No cacau, a concentração de teobromina é sete vezes maior do que de

¹Na última década surgiram algumas empresas que prestam serviços, desenvolvem tecnologia, projetam e comercializam equipamentos que empregam as tecnologias supercríticas. Entre elas podemos citar a Separex (<http://www.separex.fr>), UHDE (<http://www.uhde.biz>), Thar Technologies, Inc (<http://www.thartech.com/>) e PhaseX Corporation (<http://www.phaseX4scf.com/>).

cafeína. A teofilina possui efeitos mais acentuados no batimento cardíaco e no ritmo respiratório, sendo, por isso, mais empregada do que a cafeína em medicamentos para asma, bronquite e enfisemas [5].

A extração supercrítica dessas substâncias vem sendo pesquisada experimentalmente pela Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP. Observa-se experimentalmente que a solubilidade de cafeína é cerca de duas ordens de magnitude maior do que a da teofilina e maior ainda do que a da teobromina. Especula-se que esse efeito se deva a associações entre os compostos, visto que a teofilina e a teobromina são capazes de formar ligações de hidrogênio ao contrário da cafeína [6].

Os fitofármacos brasileiros também são objetos de interesse, pois o Brasil é muito rico em plantas medicinais e aromáticas. A indústria farmacêutica, de cosméticos e alimentícia tem interesse em explorar estes recursos. Entre os fitofármacos de interesse encontram-se os alcalóides indólicos (caracterizados pela presença de um anel aromático ligado a um anel de cinco átomos com um nitrogênio) presentes em plantas nativas brasileiras do gênero *Tabernaemontana* encontradas no Sul e Sudeste do país. Esses alcalóides possuem atividades antitumoral, antiinflamatória, analgésica, antioxidante, antimicobacteriana, anticancerígena, tripanomicida e leishmanicida [7,8]. Em dois representantes desta classe de alcalóides (a voacangina e a coronaridina) foi detectada uma ação leishmanicida, isto é, eles combatem a leishmaniose, considerada um problema de saúde pública em países subdesenvolvidos [9]. A extração da voacangina e a coronaridina com CO₂ supercrítico está sendo estudada, experimentalmente, pelo grupo de pesquisa “Tecnologia Supercrítica Aplicada ao Processamento de Produtos Naturais” do Laboratório de Separações Físicas (LASEFI) da Engenharia de Alimentos da UNICAMP [10,11].

Compreender os mecanismos associados aos processos de solvatação no estado supercrítico é de fundamental importância para a otimização e aprimoramento destes processos. É neste contexto que a simulação de dinâmica molecular (MD) tem se destacado como uma importante ferramenta para a modelagem e compreensão desses fenômenos em escala molecular. Em nossos estudos empregamos simulações de MD visando compreender os fenômenos relacionados à solvatação e transporte das moléculas orgânicas em meios supercríticos. Resumidamente, foram estudados: a) os sistemas das xantinas em CO₂ puro em diversas condições supercríticas e também na presença de etanol como co-solvente; b) soluções dos alkaloides in-

dólicos complexos em CO₂ supercrítico com e sem etanol sob distintas condições termodinâmicas. Para tanto, foram necessários estudos iniciais em CO₂ supercrítico puro para validação metodológica e também o desenvolvimento inédito de parametrização de alguns aspectos do campo de forças dos solutos de interesse.

Capítulo 2

Metodologia

A Simulação por Dinâmica Molecular (MD) é um método que, a partir da integração numérica das equações de movimento das partículas em um determinado sistema, nos permite calcular propriedades de interesse correspondentes a um sistema no limite termodinâmico. A responsável pela conexão entre as informações geradas no nível microscópico com as grandezas macroscópicas como pressão e energia total é a mecânica estatística [12].

O método foi apresentado pela primeira vez por Alder e Wainwright para estudar interações entre esferas rígidas cujo potencial era descontínuo [13, 14]. Alguns anos mais tarde Rahman desenvolveu a técnica de MD para ser aplicada com potenciais de Lennard-Jones 6-12, contínuos e mais realísticos, no estudo do argônio líquido [15]. Junto com Stillinger, Rahman foi o pioneiro na simulação de água líquida [16], dando início ao estudo de sistemas líquidos mais complexos.

Os ingredientes básicos da Dinâmica Molecular consistem da escolha das condições iniciais de simulação, dos potenciais de interação entre os sítios das moléculas, do ensemble e da técnica de integração numérica das equações do movimento. Segue-se então uma etapa de simulação para equilibrar o sistema nas condições iniciais desejadas e a etapa de produção que vai gerar as trajetórias das partículas no tempo, de onde as propriedades do sistema serão calculadas.

2.1 Condições Iniciais

O número de interações que devem ser avaliadas nos cálculos por simulações de MD é da ordem de N^2 onde N é o número de sítios do sistema. Líquidos molecu-

lares possuem comportamentos diferentes de líquidos simples, pois sua geometria está diretamente correlacionada com suas propriedades estruturais e dinâmicas. Considerar sua estrutura é importante para um estudo mais detalhado do sistema apesar de ampliar a complexidade computacional.

A capacidade de processamento já foi um forte limitante nos estudos das simulações por MD. Hoje em dia, com o aumento do poder de processamento dos microcomputadores e a possibilidade de conexão de vários microcomputadores em “*cluster*” com processamento paralelo, já é possível simular sistemas maiores e mais complexos. De qualquer forma, simulações verdadeiramente no limite termodinâmico ($N \rightarrow \infty$) continuam inviáveis.

2.1.1 Condições Periódicas de Contorno

Estudos de líquidos são realizados em uma amostra com um número reduzido de moléculas (tipicamente da ordem de 10^2 e 10^3) alocadas em uma região normalmente cúbica que recebe o nome de caixa de simulação. Um problema neste caso é que uma caixa de simulação formada por 1000 moléculas conterà aproximadamente 500 em contato ou próximas à superfície da caixa. Assim, com exceção dos estudos de interface, o estudo das propriedades de líquidos requer que estes efeitos de superfície sejam eliminados, o que é feito aplicando-se condições periódicas de contorno.

Para estudarmos sistemas sem os efeitos de superfície, devemos criar infinitas réplicas idênticas da caixa de simulação em torno da caixa inicial, dando origem a um sistema que tende ao limite termodinâmico. Aplicando-se condições periódicas de contorno, os movimentos das partículas na caixa de simulação e de suas imagens são idênticos e não existe mais a limitação das paredes. Quando uma molécula movimentar-se para fora do limite da caixa, uma das suas imagens entra pela parede oposta conservando sempre fixo o número moléculas em todas as réplicas [17].

A quantidade de moléculas que serão usadas em cada caixa de simulação depende diretamente das propriedades que serão investigadas no sistema. Uma maneira de se obter o número mínimo de partículas é verificar o comportamento de uma propriedade do sistema em simulações que fazem uso de caixas com quantidades crescentes de moléculas. Quando a propriedade não variar mais para um

acréscimo em N , isto é, quando ela tornar-se independente do tamanho do sistema este número mínimo N de moléculas estará determinado.

2.1.2 Imagem Mínima

Se considerarmos a influência que uma partícula sofre de todas as outras em um sistema com condições periódicas de contorno teremos um somatório infinito. Felizmente essas influências, como veremos detalhadamente mais adiante, podem ser divididas em influência de curto alcance e de longo alcance. As de curto alcance ficam restritas a dimensões que não ultrapassam um raio igual à metade da caixa de simulação. Este raio é chamado de raio de corte. As de longo alcance recebem um tratamento especial para não ficarem restritas ao raio de corte. Assim para considerarmos as forças que atuam sobre uma determinada partícula usamos a convenção de imagem mínima que considera que essa partícula está no centro da caixa de simulação sob a influência apenas dos vizinhos que encontram-se dentro de uma esfera de raio igual ao raio de corte, garantindo que uma vizinha e sua imagem não sejam consideradas simultaneamente. Partículas que se encontram nas extremidades da caixa de simulação original possuem influência das vizinhas que estão nas caixas imagens criadas pelas condições periódicas de contorno, sem a influência das fronteiras.

2.1.3 Velocidades Iniciais

As condições iniciais envolvem a atribuição de posições e velocidades iniciais às partículas da caixa de simulação (configuração inicial). O procedimento mais usual, devido à sua simplicidade, é o de colocar as partículas numa rede cristalina e gerar uma distribuição uniforme para as velocidades, uma vez que esta tende rapidamente para a distribuição de equilíbrio.

Em nossas simulações as configurações iniciais foram obtidas através do programa PackMol que cria uma distribuição aleatória de moléculas garantindo uma distância mínima ente elas, evitando assim a superposição de moléculas. O programa permite ainda uma série de configurações adicionais como localizar o soluto em uma posição específica, distribuir moléculas em camadas, entre muitas outras possibilidades [18].

É também comum efetuar a atribuição das velocidades iniciais segundo a distribuição de Maxwell-Boltzmann [12]. Dessa forma as velocidades iniciais são atribuídas aleatoriamente às moléculas do sistema de forma a deixar a velocidade total nula, evitando deslocamento da caixa de simulação. A distribuição deve corresponder também a uma determinada temperatura instantânea desejada de acordo com a relação:

$$\frac{3}{2}NkT = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i v_i^2 \quad (2.1)$$

em que N é o número de partículas, k é a constante de Boltzmann, T a temperatura, m_i e v_i a massa e a velocidade da partícula i , respectivamente. O momento total é controlado através da atribuição das velocidades iniciais das partículas e normalmente é nulo.

Após serem definidas as posições e velocidades de todas as moléculas para uma certa temperatura damos início à fase de equilibrar o sistema, deixando-o evoluir durante um certo número de passos temporais. Durante este tempo a temperatura é periodicamente escalonada ao valor desejado como se o sistema estivesse imerso num banho térmico. Este processo é usualmente conhecido como a termalização do sistema. A forma usual de se verificar a configuração de equilíbrio consiste em monitorar certas propriedades típicas do sistema como a pressão e a energia total. Quando se verificar que elas oscilam em torno de um valor médio, podemos considerar o sistema equilibrado. Esta etapa é crucial nas simulações a fim de obtermos resultados confiáveis.

2.2 Potenciais de Interação

A etapa de escolha dos potenciais de interação intra e intermoleculares é essencial para a descrição correta do sistema em estudo. Isto porque são estes potenciais que determinam as forças que atuam em cada partícula e, conseqüentemente, determinarão como o sistema irá evoluir no tempo para gerar as trajetórias para análise.

Para descrever as interações em sistemas moleculares assume-se normalmente que o potencial entre duas moléculas pode ser descrito como uma soma de interações entre cada par de sítios de interação e que estas interações dependem apenas da distância que separa estes sítios. Nos casos em que a molécula não é mantida

rígida deve-se acrescentar a esse potencial intermolecular as interações intramoleculares, relacionadas com a deformação molecular. Assim:

$$V_{Total} = \sum V_{Inter} + \sum V_{Intra} \quad (2.2)$$

Ao conjunto de parâmetros necessários para descrever todas essas interações dá-se o nome de campo de força. Existem muitos tipos de campos de força desenvolvidos por diferentes grupos de pesquisa em todo o mundo. Só para ilustrar, no pacote de simulação TINKER [19], usado neste trabalho, existem 11 campos de força disponíveis. Entre os mais conhecidos podemos destacar o "*Optimized Potentials for Liquid Simulations*"-OPLS que é um campo de forças desenvolvido pelo professor Jorgensen e colaboradores, com parâmetros para proteínas e diversas moléculas orgânicas. Seus parâmetros foram divididos em OPLS-UA (United-Atom) para átomos agrupados, que considera, por exemplo, um grupo CH₃ como sendo um único sítio em uma molécula e OPLS-AA (All Atom) que, como o nome sugere, parametriza todos os átomos individualmente [20–25]. Outros campos de força bem estabelecidos e usados são o AMBER-95, conveniente para a simulação de biomoléculas [26] e o CHARMM27 que é semelhante ao Amber e com parâmetros para proteínas e ácidos nucleicos [27].

Estes campos de força não descrevem as interações de maneira matemática e fisicamente formal. Eles procuram, no entanto, incorporar a natureza física das interações através da parametrização empírica, eliminando correlações e pressupondo a validade da transferibilidade de parâmetros [28]. Geralmente os parâmetros não são transferíveis entre campos de forças, devido à utilização de diferentes funcionais de interação e devido à existência de correlações entre os parâmetros em cada campo de forças. Pode acontecer de dois campos de força terem parâmetros diferentes e serem igualmente precisos na descrição de determinadas propriedades de um mesmo sistema, em função de usarem moléculas e pressupostos diferentes no início de suas parametrizações [29]. Deste modo, a utilização de parâmetros de diferentes campos de força pode conduzir ao não cancelamento de erros.

2.2.1 Os Potenciais Intermoleculares

Um modelo típico de potencial intermolecular entre moléculas i e j consiste de um termo de Lennard-Jones acrescido do termo correspondente às interações

eletrostáticas entre cada par de sítios a e b pertencentes às moléculas i e j , respectivamente:

$$V_{ij} = \sum_{a \in i} \sum_{b \in j} V_{ab}(r_{ab}) \quad (2.3)$$

$$V_{ab}(r_{ab}) = 4\varepsilon_{ab} \left[\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right] + \frac{q_a q_b}{4\pi\varepsilon_0 r_{ab}} \quad (2.4)$$

onde q_a corresponde à carga parcial, ε_{aa} e σ_{aa} são os parâmetros de energia e diâmetro de Lennard-Jones do sítio a e r_{ab} é a separação entre os sítios a e b de moléculas distintas.

No potencial de Lennard-Jones, o primeiro termo com r_{ab}^{-12} descreve a repulsão para curtas distâncias e o segundo termo corresponde à contribuição dispersiva, $V(\sigma) = 0$ e ε corresponde ao mínimo de energia.

Para calcular a interação entre sítios de espécies distintas se faz necessário o uso de alguma regra de combinação para os coeficientes de Lennard-Jones. As regras de Lorentz-Berthelot [12] são as mais populares e dadas por:

$$\varepsilon_{ab} = \sqrt{\varepsilon_{aa}\varepsilon_{bb}} \quad e \quad \sigma_{ab} = \frac{\sigma_{aa} + \sigma_{bb}}{2} \quad (2.5)$$

Além da regra descrita acima alguns campos de força, entre eles o OPLS, que foi usado neste trabalho, adotam o critério geométrico para ambos os parâmetros [25].

$$\varepsilon_{ab} = \sqrt{\varepsilon_{aa}\varepsilon_{bb}} \quad e \quad \sigma_{ab} = \sqrt{\sigma_{aa}\sigma_{bb}} \quad (2.6)$$

As cargas pontuais não podem ser transferidas como os termos de Lennard-Jones, sendo normalmente determinadas por cálculos quânticos *ab initio*.

Quando se deseja simular estados condensados da matéria, na obtenção das cargas parciais, utiliza-se normalmente a base de funções 6-31G* pois obtêm-se cargas que dão origem a momentos dipolares maiores do que os valores experimentais em fase gasosa, característicos de moléculas polares em fases condensadas. Um exemplo típico é o da água cujo momento dipolar aumenta de 1,85 para 2,60 D, quando esta passa do estado gasoso para o estado líquido [29].

2.2.2 Os Potenciais Intramoleculares

As interações intramoleculares, também conhecidas por potenciais ligados, simulam as deformações moleculares. Podem ser subdivididas nas seguintes contribuições [30]:

$$V_{intra} = \sum V_{ligação} + \sum V_{angular} + \sum V_{torção} \quad (2.7)$$

em que $V_{ligação}$ corresponde à descrição das deformações no comprimento de uma ligação química, $V_{angular}$ corresponde à descrição das deformações angulares e $V_{torção}$ corresponde à descrição das deformações dos ângulos diedros. Existem outros tipos de potenciais intramoleculares, como os que descrevem as deformações por saída do plano (diedros impróprios) e as interações conhecidas por interações 1-4, consideradas entre sítios de interação da mesma molécula separados por pelo menos 3 ligações. Neste caso sua forma funcional é igual à existente entre sítios pertencentes a duas moléculas diferentes, dada na equação 2.4.

A forma funcional usual do potencial que descreve a deformação de uma ligação química é o potencial harmônico:

$$V_{ligação}(r) = \frac{1}{2}k_l(r - r_0)^2 \quad (2.8)$$

onde k_l é a constante de força e o valor de r_0 corresponde ao comprimento de equilíbrio da ligação na molécula.

Para a deformação angular também é usado o potencial harmônico:

$$V_{angular}(\theta) = \frac{1}{2}k_a(\theta - \theta_0)^2 \quad (2.9)$$

em que k_a é a constante de força da deformação e θ_0 corresponde ao valor do ângulo no equilíbrio.

O potencial torcional é contínuo em todo o intervalo de torção $[0, 2\pi]$ e toda função contínua neste intervalo pode ser representada por uma expansão em série de Fourier. Dependendo da forma deste potencial ele pode ser representado por uma série com apenas um termo ou então uma série com três termos [30]. Esta última expansão é comumente empregada nos campos de forças e é denominada de triplo cosseno:

$$V_{torção}(\phi) = V_0 + \frac{V_1}{2} [1 + \cos(\phi)] + \frac{V_2}{2} [1 - \cos(2\phi)] + \frac{V_3}{2} [1 + \cos(3\phi)] \quad (2.10)$$

onde ϕ é o valor do ângulo diedro.

Partindo da equação 2.2 com os funcionais apresentados acima temos a expressão para a determinação do potencial sobre cada uma das moléculas do sistema em estudo:

$$\begin{aligned}
 V(r) = & \sum_{a \in i} \sum_{b \in j} 4\varepsilon_{ab} \left[\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right] + \frac{q_a q_b}{4\pi\varepsilon_0 r_{ab}} \\
 & + \sum_{\text{ligações}} \frac{1}{2} k_i (r - r_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{ângulos}} \frac{1}{2} k_a (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{diedros}} \left\{ V_0 + \frac{V_1}{2} [1 + \cos(\phi)] + \frac{V_2}{2} [1 - \cos(2\phi)] + \frac{V_3}{2} [1 + \cos(3\phi)] \right\} \quad (2.11)
 \end{aligned}$$

2.3 Ensemble

A escolha do ensemble deve ser efetuada de acordo com as propriedades que queremos computar e com as características do sistema em estudo. Durante a simulação podemos manter constantes alguns parâmetros macroscópicos como o número de partículas, o volume e energia. Estes parâmetros quando fixados em conjunto, irão originar diferentes ensembles sendo os mais comuns o ensemble micro-canônico (NVE), que corresponde fisicamente a um sistema isolado, o ensemble canônico (NVT), correspondente a um sistema fechado, mas não isolado, o ensemble isotérmico isobárico (NpT), que corresponde a um sistema fechado mas que pode realizar trabalho mecânico e o ensemble grande canônico (μ VT), que corresponde a um sistema aberto (é usado quando o sistema não é homogêneo), onde N é o número de partículas no sistema, V é o volume, E a energia total, p é a pressão, T a temperatura e μ é o potencial químico da substância.

Cada um desses conjuntos de ensembles definem uma equação de estado própria para o sistema, de modo a permitir que diferentes funções termodinâmicas possam ser mais convenientemente calculadas em um ou outro ensemble [12].

Um ensemble é um grande conjunto de réplicas de um sistema de interesse cuja diferença se encontra nos valores das coordenadas e do momento das partículas. Assim, cada réplica ocupa uma região do espaço de fases. Segundo Gibbs, se o sistema for ergótico, isto é, se pudermos considerar que cada réplica do sistema,

depois de um tempo suficientemente grande, tenha passado por todas as regiões do espaço de fases onde a densidade de probabilidade não é nula, a média temporal, na qual as funções termodinâmicas são definidas, pode ser substituída por média de ensemble [12].

Em Dinâmica Molecular o ensemble micro-canônico é o mais empregado, pois as equações de Newton geram estados de mesma energia e em sistemas isolados, característica deste ensemble, suas equações de movimento são bem simplificadas e facilmente calculadas.

2.4 Evolução Temporal

O estado microscópico de um sistema pode ser especificado em termos das posições e momentos das partículas que o constituem. Dessa forma a Hamiltoniana de um sistema molecular clássico pode ser escrita como a soma das energias cinética T e potencial V , como função das coordenadas q_i e dos momentos generalizados p_i de todos os N átomos do sistema:

$$H(\{q_i, p_i\}) = T(\{p_i\}) + V(\{q_i\}) \quad (2.12)$$

onde $q_i = q_1, q_2, q_3, \dots, q_N$ e $p_i = p_1, p_2, p_3, \dots, p_N$.

A energia potencial $V(\{q_i\})$ contém os termos de interação inter e intramoleculares, de curto e longo alcance, e pode ser substituída pela função potencial $V(r)$ da equação 2.11. A energia cinética assume a forma:

$$T(\{p_i\}) = \frac{1}{2m_i} \sum_{i=1}^N p_i^2 \quad (2.13)$$

em que m_i é a massa do átomo i .

Se o sistema estiver isolado sua Hamiltoniana é uma constante de movimento com a energia constante. Neste caso é possível construir as equações de movimento de Newton, que governam a evolução temporal do sistema e suas propriedades dinâmicas [12]:

$$0 = m_i \ddot{r} + \nabla_i V(r) \quad (2.14)$$

A Dinâmica Molecular consiste, portanto, na resolução numérica das equações 2.14 e na integração das mesmas passo-a-passo no tempo. Como resultado, obtemos

energias e trajetórias para todas as partículas (ou átomos) e para o sistema como um todo, a partir das quais várias propriedades podem ser calculadas.

2.4.1 O Algoritmo de Verlet

Uma solução para o conjunto de equações (2.14) é o método de diferenças finitas. Existem vários algoritmos para efetuar a integração numérica das equações do movimento. Os comumente empregados são os Algoritmos de Verlet, de “Velocity” Verlet, Leapfrog e Beeman’s [12]. Em nosso trabalho fizemos uso da versão do algoritmo conhecido como “*Velocity Verlet Algorithm*” onde a integração das equações de Newton são realizadas em duas etapas distintas. No tempo t temos calculado $r(t)$, $\dot{r}(t)$ e $\ddot{r}(t)$ que correspondem respectivamente às posições, velocidades e acelerações das partículas do sistema. Assim a primeira etapa na determinação das novas posições consiste em calcular $r(t + \delta t)$ através de uma expansão em série de Taylor, truncada no termo de segunda ordem, em $r(t)$,

$$r(t + \delta t) = r(t) + \delta t \dot{r}(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 \ddot{r}(t) \quad (2.15)$$

calculando em seguida as velocidades para metade do intervalo de tempo ($\delta t/2$) para cada sítio do sistema, pela expressão:

$$\dot{r}\left(t + \frac{1}{2} \delta t\right) = \dot{r}(t) + \frac{1}{2} \delta t \ddot{r}(t) \quad (2.16)$$

Com $r(t + \delta t)$ determinado, a segunda etapa consiste em determinar as novas acelerações neste tempo e por fim atualiza-se as velocidades através da expressão:

$$\dot{r}(t + \delta t) = \dot{r}\left(t + \frac{1}{2} \delta t\right) + \frac{1}{2} \delta t \ddot{r}(t + \delta t) \quad (2.17)$$

Esse método possui uma menor susceptibilidade a erros numéricos, ocupa menos espaço em memória, sendo um dos algoritmos mais estáveis, simples e eficientes, podendo ser aplicado em sistemas constituídos de fluidos simples a biopolímeros. Outra grande vantagem é o fato das velocidades aparecerem no cálculo das novas posições, o que torna o sistema acoplável a um banho térmico, isto é, é possível corrigir a temperatura média do sistema através de correções nas velocidades das partículas [12, 17].

O algoritmo de Verlet trata cada partícula de maneira independente no sistema. Assim, para moléculas rígidas, é necessário utilizar um conjunto de vínculos para preservar a geometria molecular. Estes vínculos são implementados através da inclusão de multiplicadores de Lagrange associados à eles nas equações de movimento e resolvidos por um processo iterativo dentro de uma tolerância definida, durante a integração das equações de movimento. O método que inclui vínculos ao "*Velocity Verlet Algorithm*" é conhecido por algoritmo RATTLE [31].

2.4.2 Soma de Ewald

O potencial intermolecular dado pela equação 2.4 é formado pelos potenciais de Lennard-Jones, que é um termo de curto alcance e pelo potencial Coulômbico de longo alcance. As interações de curto alcance ficam restritas à dimensão da caixa de simulação original, pois tendem rapidamente a zero quando a distância cresce. Já as interações eletrostáticas interagem com todas as cargas do sistema, inclusive com as partículas situadas nas réplicas das caixas de simulação e com sua própria imagem nessas réplicas. Assim, não podemos considerar, a priori, só as interações dentro da dimensão da caixa de simulação.

Em uma simulação com condições periódicas de contorno e caixa cúbica, as interações eletrostática das partículas na célula unitária são dadas por:

$$E = \frac{1}{2} \sum'_{\mathbf{n}} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j + \mathbf{n}|} \quad (2.18)$$

onde a soma externa indica a soma sobre todas as n células cúbicas, o apóstrofe indica que quando $n = 0$, caixa original, deve-se desconsiderar a interação para $i = j$, pois não ocorre interação entre a mesma partícula na mesma caixa, q_i é a carga no sítio i e $\mathbf{n} = L\mathbf{n}$ onde L é o tamanho da caixa cúbica e n é um inteiro que indica qual réplica está sendo considerada. Esta equação apesar de exata, converge lentamente. No entanto é possível reescrever esta equação como uma soma de termos que convergem com mais rapidez, aplicando a técnica de cálculo conhecida como Soma de Ewald [32]:

$$E = E_{dir} + E_{rec} + E_{corr} \quad (2.19)$$

com E_{dir} sendo um somatório no espaço real, E_{rec} um somatório no espaço recíproco e E_{corr} é um fator de correção devido esta separação.

A soma de Ewald aproveita as características periódicas da aplicação das condições de contorno para calcular as interações de longo alcance entre uma determinada partícula e todas as suas imagens, sendo normalmente a técnica mais adequada ao tratamento das interações de longo alcance. A idéia desta técnica consiste em envolver cada carga pontual por uma distribuição Gaussiana de carga, de igual intensidade e sinal oposto. Esta atmosfera de carga com distribuição Gaussiana em torno das cargas pontuais tem um efeito de blindagem, de tal modo que as interações anteriormente de longo alcance passam agora a serem de curto alcance.

Deste modo, podemos truncar a soma no espaço real a uma determinada distância r_c . Normalmente escolhe-se $r_c \leq L/2$ de forma a considerar somente $n = (0, 0, 0)$ no cálculo de E_{dir} .

Finalmente recupera-se o sistema original por adição da mesma distribuição de carga de tipo Gaussiana, mas de sinal oposto. O potencial devido a estas Gaussianas é obtido a partir da equação de Poisson e é resolvida como uma série de Fourier no espaço recíproco. Assim E_{rec} trata-se de uma soma sobre $k \neq (0, 0, 0)$ com $k = 2\pi L^{-1}(lx, ly, lz)$, e com lx, ly, lz inteiros. Deve-se adicionar um termo de correção devido ao uso de interações entre distribuições de cargas E_{corr} , que é constante [12].

A convergência da soma de Ewald é controlada por três parâmetros: r_c , o raio de corte no espaço real, α , a dispersão da distribuição de carga gaussiana e k_{max} o maior vetor do espaço recíproco. Um valor normalmente usado para α é $5/L$ [12].

As somas de Ewald convencionais requerem um elevado custo computacional em função das interações crescerem com N^2 ou com $N^{3/2}$ se o valor de α for criteriosamente escolhido onde N representa o número total de sítios no sistema. Este fato constitui um sério problema se quisermos tratar sistemas com mais do que 10^3 partículas. Entretanto a técnica PME-“*Particle Mesh Ewald*”, desenvolvida através de modificação sobre a Soma de Ewald tradicional possibilita a utilização da técnica de Transformadas de Fourier Rápidas (FFT) para o cálculo no espaço recíproco e reduz a dimensão das interações para $N \log N$, permitindo tratar sistema com dimensão da ordem de 10^4 sítios via soma de Ewald [12, 17, 32, 33].

2.5 Propriedades de Estrutura

2.5.1 Função de Distribuição Radial de Pares

Podemos analisar a estrutura de um fluido através do cálculo da sua função de distribuição radial de pares, $g_{\alpha\beta}(r)$, pois ela apresenta a disposição média relativa das partículas β de uma molécula em torno da partícula central α pertencente a outra molécula, em outras palavras, $g_{\alpha\beta}(r)$ representa a probabilidade de encontrar uma partícula β a uma distância r da partícula α na origem, dentro de uma calota esférica de espessura δr , relativamente à distribuição uniforme de partículas sobre a caixa. Esta função é dada por:

$$g_{\alpha\beta}(r) = \frac{N_{\alpha\beta}(r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_\beta} \quad (2.20)$$

onde $N_{\alpha\beta}(r)$ corresponde ao número médio de átomos β localizados em uma calota esférica com espessura δr a uma distância r do átomo α e ρ_β é a densidade numérica média de átomos β do fluido. Essa função de distribuição radial de pares, normalmente representada apenas por $g(r)$, pode ser determinada experimentalmente através de medidas de difração de raios-X ou de espalhamento de nêutrons [34,35].

Nas simulações de MD as funções $g(r)$ são determinadas através da construção de um histograma do número de partículas β existente em intervalos de tamanho Δr de 0 a r , normalizadas pelo número esperado de partículas dentro da casca esférica de espessura Δr em uma distribuição completamente aleatória na mesma densidade do sistema estudado.

Dessa maneira, alterações na densidade local em torno da molécula α produzem valores diferentes de um para $g(r)$ próximo à molécula e para valores grandes de r temos $g(r) = 1$. A figura 2.1 apresenta a função de distribuição radial de pares entre os carbonos dos CO₂, equivalente a distribuição entre os centros de massa. Para densidade baixa (0,117 g/cm³) a curva é típica de gases, apresentando somente um pico definido e para densidade alta ela apresenta o aspecto de distribuição de líquidos, mais estruturadas, com a presença de máximos e mínimos locais mais definidos.

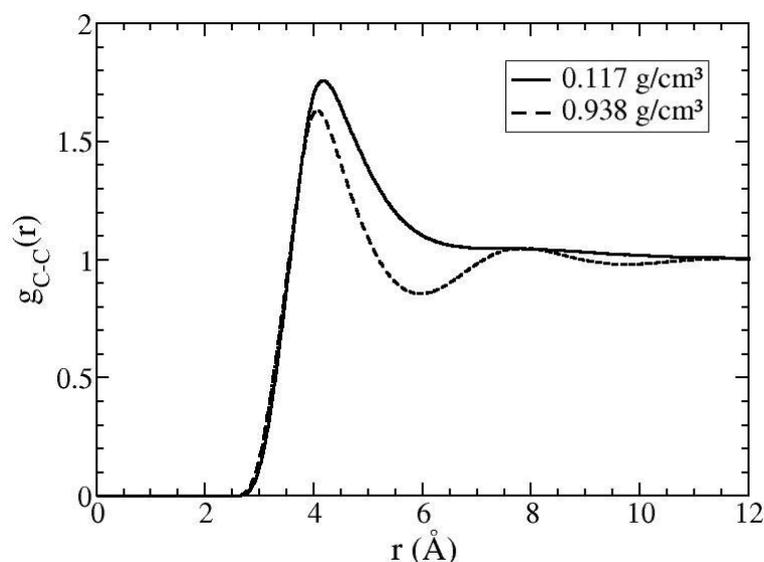


Figura 2.1. Função de distribuição radial do CO_2 para densidades de 0,117 e 0,938 g/cm^3 na temperatura de 313K.

2.5.2 Número de Coordenação

O número de coordenação representa o número médio total de moléculas β existentes numa esfera de raio r_c centrada na partícula α e representado por N_c . Ele é calculado através da integração de $g(r)$ em coordenadas esféricas desde a origem até uma distância r_c :

$$N_c = 4\pi\rho \int_0^{r_c} g(r)r^2 dr \quad (2.21)$$

sendo r_c o raio de coordenação e ρ a densidade média da caixa. Para o número de coordenação da primeira camada, representado por N_1 , o r_c é a posição do primeiro mínimo local de $g(r)$.

2.5.3 Distribuição das Ligações de Hidrogênio

Para a determinação das ligações de Hidrogênio intermoleculares foi utilizado o critério geométrico: duas moléculas formam ligação de Hidrogênio entre si se a distância entre seus sítios ($X \cdots Y$) for menor ou igual a 3,5 Å, a distância $X \cdots H$ for menor ou igual a 2,6 Å e o ângulo $X \cdots \widehat{H} - Y$ for menor ou igual a 30°. O critério geométrico é considerado, em muitas situações, equivalente ao

critério energético [36] e é mais simples de ser implementado através de algoritmos de análise de simulações por MD.

2.5.4 Função de Distribuição da Camada de Solvatação

Maroncelli e colaboradores apresentaram, recentemente, novos métodos de medidas de densidade local empregando simulações de MD [37, 38]. Entre essas medidas está a função de distribuição das camadas de solvatação, $g_{ss}(s)$, que calcula a distribuição das moléculas de solvente em torno da superfície do soluto. A diferença desta função de distribuição em relação à função $g(r)$ definida na equação 2.20 está na variável da função de distribuição. A variável s é a distância entre o centro de massa de uma molécula do solvente em relação ao sítio do soluto mais próximo a ele, para qualquer orientação do solvente em relação ao soluto [37]. No esquema apresentado na figura 2.2 pode-se observar a variável s entre os solventes e o soluto.

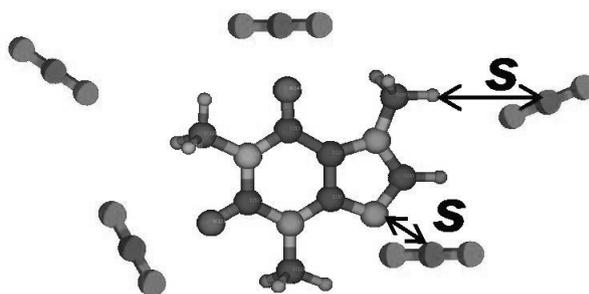


Figura 2.2. Esquema apresentando a variável s empregada na determinação da função $g_{ss}(s)$.

Formalmente $g_{ss}(s)$ é determinada pela média de ensemble

$$g_{ss}(s) \equiv \left\langle \exp \left\{ -u(s, \vec{\Omega}) / k_B T \right\} \right\rangle_{s(\vec{\Omega}, r)}, \quad (2.22)$$

onde u é a energia de interação solvente-soluto e $s(\vec{\Omega}, r)$ indica que a medida é feita sobre todas as orientações do solvente relativas ao soluto. A vantagem da função de distribuição das camadas de solvatação, g_{ss} , sobre a $g(r)$ tradicional é que ela representa melhor a probabilidade de encontrar uma molécula de solvente nas camadas de solvatação do soluto, independentemente da forma deste soluto.

Na figura 5.1 temos uma comparação entre a função $g(r)$ tradicional e a $g_{ss}(s)$ para a cafeína. A diferença entre estas duas funções é mais acentuada para solutos que possuem uma estrutura molecular muito diferente da forma esférica.

O histograma para a construção desta função é similar ao da função de distribuição radial de pares, mas sua normalização é mais complexa do que a de $g(r)$, pois nesse caso a distribuição aleatória das moléculas não é radial, ela depende diretamente da forma do soluto e não se pode usar uma função geral para determinar o número esperado de moléculas. Neste caso foi necessário determinar a distribuição aleatória para cada um dos solutos e para cada densidade estudada. Detalhes mais formais sobre a função g_{ss} são encontrados em [37] e [38].

Para determinar a forma da distribuição da normalização foram usadas duas abordagens, uma gerando algumas centenas de configurações aleatórias com o auxílio do programa PackMol. A aleatoriedade foi garantida modificando o programa de forma a alterar, a cada execução, o número randômico usado na determinação das posições iniciais das moléculas na caixa. Na outra abordagem foi realizada modificações em algumas rotinas do pacote de simulação TINKER de maneira que, após um tempo de termalização, para garantir uma distribuição aleatória de velocidades, as interações intermoleculares foram desligadas. De sorte que uma molécula não percebesse mais a existência das outras e movimentasse livremente pela caixa de simulação sem a influência das interações com suas vizinhas. As duas formas de gerar a função de normalização da $g_{ss}(s)$ apresentaram-se equivalentes e optamos pelo uso do pacote de simulação modificado pela rapidez relativa na obtenção das funções.

Pode-se mostrar também que a função $g_{ss}(s)$ é uma medida análoga do potencial de força média em sistemas atômicos e que se relaciona a uma forma de perfil ou função de energia livre:

$$a_{\Omega}(s) = -k_B T \ln g_{ss}(s) \quad (2.23)$$

onde o mínimo da função $a_{\Omega}(s)$ representa o benefício em termos de energia livre do solvente permanecer na primeira camada de solvatação [38].

2.6 Propriedades Dinâmicas

Investigamos as propriedades dinâmicas em termos dos coeficientes de auto-difusão e das funções de correlação reorientacionais.

2.6.1 Coeficiente de Autodifusão

Uma das propriedades dinâmicas estudadas foi o coeficiente de autodifusão (D). O conhecimento desse coeficiente é importante para a modelagem de sistemas de extração e/ou separação onde a determinação da taxa de transferência de massa é necessária.

Ele pode ser calculado a partir do deslocamento médio da molécula através da relação de Einstein [12]:

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{2dt} \langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(0)|^2 \rangle, \quad (2.24)$$

sendo $r(t)$ a posição do centro de massa da partícula no instante de tempo t , $r(0)$ a posição no instante inicial e d é a dimensionalidade do sistema, no nosso caso $d = 3$. Este método permite o cálculo do D sem a necessidade de armazenar as velocidades das partículas do sistema. Na prática o gráfico $(r(t) - r(0))^2 \times t$ fornece uma curva cujo coeficiente angular, calculado no limite assintótico $t \rightarrow \infty$, é 6 vezes o valor do coeficiente de difusão.

2.6.2 Função de Autocorrelação Temporal

A função de correlação reorientacional reflete a evolução temporal de um vetor unitário \mathbf{u} ajudando a caracterizar o movimento das moléculas. A forma geral dessa função de correlação é dada por:

$$C_l(t) = \langle P_l(\vec{u}(t) \cdot \vec{u}(0)) \rangle \quad (2.25)$$

sendo P_l o polinômio de Legendre de ordem l e \vec{u} um vetor unitário que determina a orientação de um eixo molecular qualquer em um dado instante t . Para $l=1$ temos $P_1(x) = x$ e para $l=2$ temos $P_2(x) = \frac{1}{2}(3x^2 - 1)$. Quando \vec{u} corresponde ao dipolo unitário da molécula a função para $l=1$ pode ser aproximadamente relacionada ao espectro de infra-vermelho e para $l=2$ ao espectro Raman. Para o CO_2 \vec{u} foi

definido ao longo do eixo das ligações $O=C=O$ e para os solutos foi usado o vetor unitário do dipolo da molécula.

2.7 Detalhes computacionais

2.7.1 Custo computacional

Quando temos um sistema composto por diversas moléculas iguais, como em simulações de líquidos puros, ou várias moléculas de cada espécie em uma mistura, as análises ficam favorecidas pois em uma configuração podemos repetir as medidas para cada molécula da mesma espécie. Já para sistemas onde temos a presença de apenas uma molécula de interesse, o que ocorre nos sistemas aqui estudados, é necessário um número expressivo de configurações para gerar estatísticas suficientes para uma análise confiável pois cada configuração só permite gerar medidas em relação a uma molécula de interesse.

Para termos uma idéia dos tempos de simulação envolvidos em um estudo por dinâmica molecular apresentamos na tabela 2.1 os tempos de simulação de alguns dos sistemas aqui estudados e que serão apresentados nos capítulos seguintes. As trajetórias foram geradas através do uso do pacote de simulação TINKER [19]. Estes tempos foram determinados para uma única simulação por processador. Se ocorrer o compartilhamento de processos estes tempos crescerão.

As maiores influências foram a densidade do sistema e o passo de simulação empregado. Pode-se observar que os sistemas com baixa densidade possuem um tempo maior de processamento. O algoritmo RATTLE necessita de mais interações para conservar os vínculos das moléculas rígidas dentro da tolerância do sistema pois o deslocamento molecular é maior do que nos sistemas com alta densidade. Outro fator determinante é o passo de simulação empregado. Um passo maior diminui o tempo de simulação em contrapartida aumenta os erros envolvidos no processo de integração numérica acelerando a deterioração da energia média do sistema. Assim sempre deve-se ter em mente o critério de conservação de energia na determinação de seu valor. O tamanho do soluto e a presença ou não de etanol no sistema teve muito pouca influência nos tempos de simulação.

Tabela 2.1. Tempo de simulação em uma CPU com processador AMD Athlon 2000+ e 512Mb de RAM.

Sistemas	ρ/ρ_c	δt^a	T_{trajet}^b	N_t^c	Total (h)
cafeína/CO ₂ puro	0,25	4	3,6	263	947
cafeína/CO ₂ puro	2,00	4	1,8	294	529
cafeína/CO ₂ +etanol	0,25	2	6,5	220	1430
cafeína/CO ₂ +etanol	2,00	2	2,5	300	750
voacangina/CO ₂ +etanol	0,25	2	6,6	200	1320
voacangina/CO ₂ +etanol	1,92	2	3,7	205	759

a) Passo de simulação em fs. b) Tempo, em horas, necessário para gerar um conjunto de trajetórias com 40ps. c) Número total de trajetórias computadas para cada ponto termodinâmico.

Ao todo foram gerados dados para 32 diferentes pontos termodinâmicos com uma média de 210 trajetórias de 40 ps cada demandando mais de 26.000 horas de simulação.

2.7.2 Programas para análises das trajetórias

As trajetórias foram geradas através do uso do pacote de simulação TINKER [19] sendo necessário o desenvolvimento de programas específicos para todas as análises realizadas a partir dessas trajetórias. Dentre as sub-rotinas desenvolvidas estão a que determina a função $g_{ss}(s)$, a normalização dessa função e a geração dos mapas de densidade que foram as de maior complexidade, principalmente pela inexistência de algoritmo semelhante que pudesse servir como ponto de partida.

Capítulo 3

Parametrização das Moléculas

O ponto de partida para um estudo através da Dinâmica Molecular é a determinação de qual será o modelo de campo de força adotado. Esta escolha não é trivial e depende em grande parte do tipo de análise que será realizada. A determinação dos parâmetros do campo de força já é por si só uma área de pesquisa específica. Não temos o objetivo de desenvolver um novo potencial e sim escolher dentre os modelos já disponíveis um que seja adequado às nossas necessidades.

Os modelos mais simples são os modelos esféricos onde a molécula é representada apenas por interações de curto alcance, tipicamente por interações de Lennard-Jones. A vantagem deste tipo de modelo é a eficiência do ponto de vista computacional já que implica em um número reduzido de interações se comparados a modelos com mais sítios de interação. Como ponto negativo, esses modelos não permitem qualquer análise quanto à estrutura microscópica relacionada às distribuições angulares das moléculas e possui, ainda, uma limitada capacidade de reproduzir outras propriedades para as quais não foi otimizado.

Os mais complexos são produzidos com campos de forças que consideram a molécula formada por mais de um sítio de interação, com cargas parciais e/ou modelos que consideram as moléculas flexíveis ou que incorporam efeitos de polarizabilidade, etc. A consequência direta do aprimoramento do modelo é o custo computacional.

3.1 O modelo para o CO₂

Existem vários modelos de potenciais para descrever uma molécula de CO₂. Uma ilustração da aplicabilidade de modelos esféricos bem como uma comparação dos vários parâmetros existentes pode ser encontrada no artigo de Albo e Müller [39].

Outra classe de modelos são os formados por três sítios de interação de Lennard-Jones com o momento de quadrupolo explícito. Esses modelos predizem bem várias propriedades termodinâmicas mas com o custo computacional de ter o momento de quadrupolo acrescentado no potencial [40,41].

Existem ainda os modelos com três sítios de interação com cargas parciais centradas nesses sítios que reproduzem naturalmente o momento de quadrupolo sem a necessidade de explicitá-lo no modelo [42–44]. Entre eles encontramos o que foi escolhido para ser usado em nossas simulações, chamado de “*Rescaled Elementary Physical Model*” - (EPM2), desenvolvido por Harris e Yung [42].

Entre os motivos que direcionaram a escolha temos o fato do modelo EPM2 ter sido ajustado para reproduzir com grande precisão a curva de coexistência Líquido-Vapor e também o ponto crítico ($T_c=304,2$ K, $P_c=73$ bar e $\rho_c = 0,468$ g/cm³). O EPM2 é constituído de três sítios de Lennard-Jones com cargas parciais centradas nestes sítios onde as distâncias entre os átomos do CO₂ são mantidas fixas, sendo permitido a distorção angular. As cargas parciais produzem um momento de quadrupolo de 4,3 Buckinghamms ($4,3 \times 10^{-26}$ esu) muito próximo de seu valor experimental de 4,1 Buckinghamms.

Além disso o modelo apresentou-se versátil já que reproduziu muito bem tanto propriedades de estrutura quanto propriedades dinâmicas do CO₂ nas condições supercríticas de acordo com o trabalho de Adans e colaboradores [45]. Como o estado supercrítico é o estado de nosso interesse reproduzimos alguns dos resultados desse autor como parte do teste do modelo e do pacote de simulação TINKER. Alguns resultados para o CO₂ supercrítico serão apresentados no capítulo seguinte.

É importante salientar que os potenciais dados pelo modelo EPM2 tem a mesma forma funcional e regras de combinação dos fornecidos pelo modelo OPLS all-atom [25], o qual é extensivamente empregado em simulações de compostos orgânicos e

que foi usado na parametrização dos solutos aqui estudados. A tabela 3.1 apresenta os parâmetros do EPM2,

Tabela 3.1. Parâmetros de Potencial para o modelo EPM2 para CO₂

Sítio	ϵ (K)	σ (Å)	q (e)
C	28.129	2.757	+0.6512
O	80.507	3.033	-0.3256
$l_{C-O} = 1.149$ Å		$k_a = 1236$ kJ/mol/rad ²	

onde l_{C-O} é o comprimento da ligação oxigênio-carbono, k_a é a constante de força usado no potencial de distorção angular, expresso na equação 2.9 com $\theta_0 = 180^\circ$ e q_C é a carga parcial do carbono. Cada oxigênio possui carga negativa igual a metade da intensidade da carga do carbono de modo a manter a molécula neutra.

Recentemente Zhang e Duan [46] desenvolveram novos potenciais moleculares para o CO₂ e realizaram uma sistemática comparação das propriedades termodinâmicas, de transporte e estrutural entre quatro modelos existentes, entre eles o EPM2 e o modelo por eles desenvolvido. Esta comparação foi realizada em uma grande faixa de valores de temperatura e pressão. O modelo EPM2 foi bem avaliado nessa comparação mostrando-se com semelhante precisão na reprodução das propriedades termodinâmicas e de estrutura e equivalente em precisão na reprodução das propriedades dinâmicas quando comparado ao novo modelo proposto pelos autores.

3.2 O modelo para o etanol

Para o etanol existe um modelo de potencial OPLS específico, desenvolvido por Jørgensen para reproduzir dados experimentais de álcool em estado líquido [47]. Neste modelo, tanto o CH₃ como o CH₂ são considerados sítios únicos, incorporando as massas dos H ligados, com cargas centradas no sítio. As distâncias e ângulos entre os sítios são mantidos fixos, sendo permitido apenas o movimento de torção entorno da ligação C-O da molécula. A figura 3.1 apresenta o desenho da molécula para este modelo, a tabela 3.2 contem os dados de geometria da molécula e a tabela 3.3 apresenta o quadro de parâmetros do campo de força.

Este modelo foi usado por diversos autores na determinação de propriedades termodinâmicas, estruturais, dinâmicas [48–50] e dielétricas [51] do etanol líquido através de simulações por MD, mostrando-se relativamente simples e eficiente para descrição do etanol em diversos estados termodinâmicos.

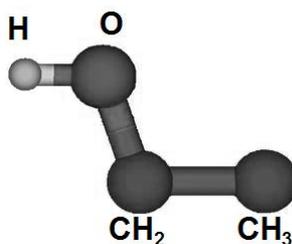


Figura 3.1. Desenho esquemático do modelo usado para o etanol

Tabela 3.2. Parâmetros geométricos para o etanol

ligação	comprimento (Å)	ângulos	graus
H-O	0.945	HOC	108.5
O-C	1.430	OCC	108.0
C-C	1.530	—	—

Tabela 3.3. Parâmetros do campo de força OPLS para o etanol

Sítio	ϵ (K)	σ (Å)	q (e)
H	0	0	0.435
O	85.55	3.070	-0.700
CH ₂	59.38	3.905	0.265
CH ₃	88.06	3.905	0
Parâmetros de torção (kJ/mol)			
$V_1 = 3.489$ $V_2 = -0.485$ $V_3 = 3.125$			

3.3 Parâmetros para a Cafeína, Teofilina e Teobromina

Na literatura não são encontrados modelos para os alcalóides estudados nesse trabalho, sendo necessário determinar seus parâmetros. O método usual e largamente empregado é o de determinar a geometria molecular de equilíbrio e as cargas parciais através de cálculos quânticos *ab initio* e obter os demais parâmetros inter- e intra-moleculares descritos no capítulo 2 a partir de um dos campos de força existentes.

3.3.1 Geometrias e cargas parciais

As geometrias e cargas parciais para a Cafeína, Teofilina e Teobromina foram obtidas através de cálculos quânticos *ab initio* no nível RHF/6-311G(d,f) com o protocolo de cargas Merz-Kollman. A estrutura molecular dos solutos bem como os rótulos dos átomos usados no decorrer do texto estão apresentados nas figuras 3.2, 3.3 e 3.4.

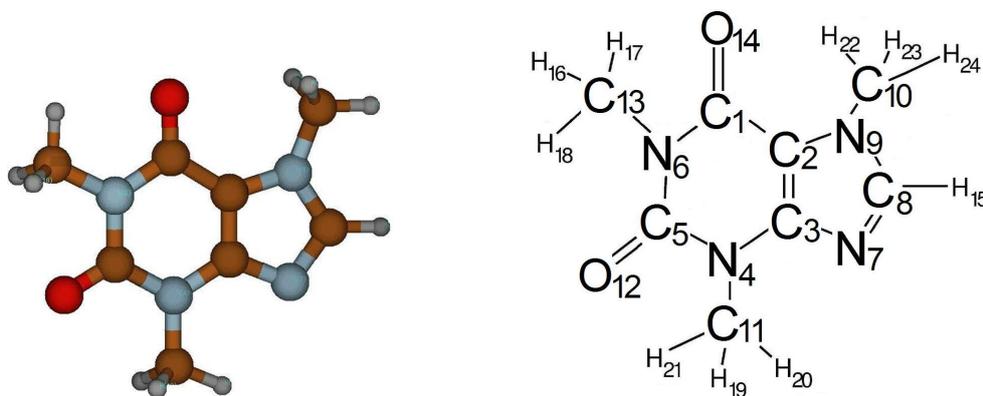


Figura 3.2. Estrutura química e rótulos dos átomos da cafeína

3.3.2 Parâmetros OPLS

Os parâmetros de Lennard-Jones foram obtidos do campo de força OPLS All-Atom desenvolvido por Jørgensen e colaboradores [20–25], cujos resultados das parametrizações encontram-se agrupados e organizados dentro do pacote de simulação TINKER [19].

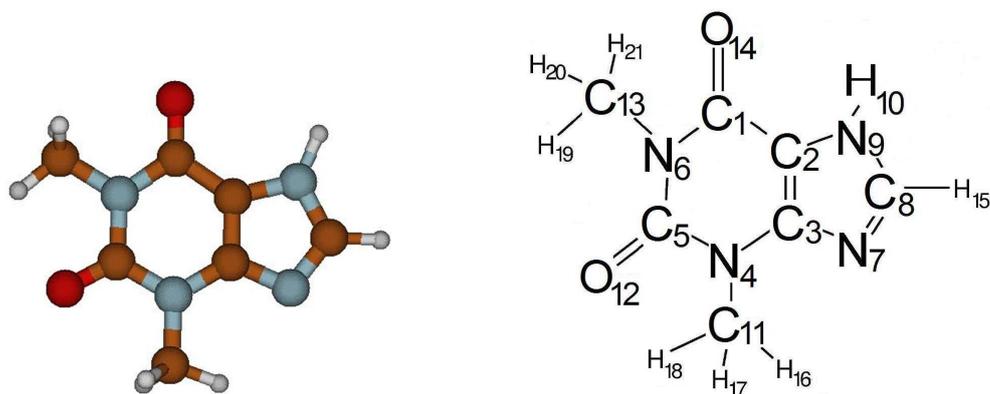


Figura 3.3. Estrutura química e rótulos dos átomos da teofilina

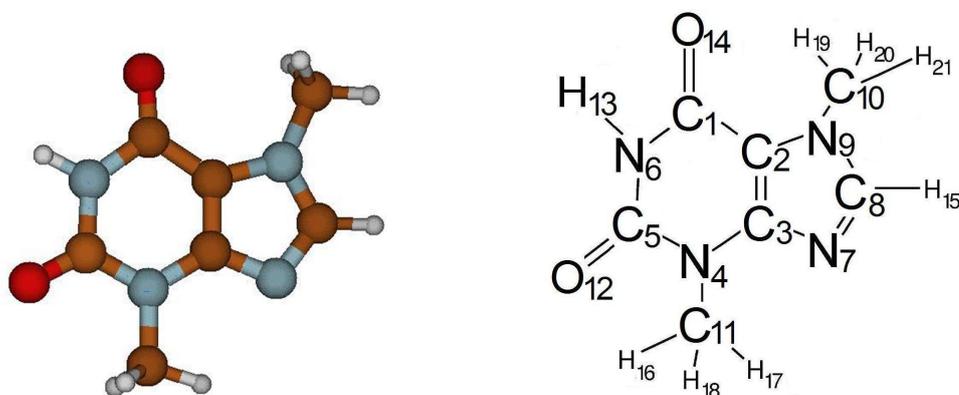


Figura 3.4. Estrutura química e rótulos dos átomos da teobromina

Inicialmente foram determinados todos os parâmetros necessários para que as moléculas fossem consideradas flexíveis (Lennard-Jones, de deformação da ligação, deformação angular e torção). Após algumas simulações de teste optamos por usar um modelo de moléculas rígidas. A decisão foi motivada por uma questão de custo/benefício computacional. Os graus de liberdade do sistema estão diretamente relacionados ao número de interações necessárias para a determinação do potencial total (equação 2.11). Assim, quanto mais completo o modelo maior o custo de processamento. E o fato do soluto ser flexível teve pouco benefício, pois nosso modelo não é polarizável, isto é, as cargas parciais não sofrem alterações em função da mudança conformacional e as molécula apresentaram apenas pequenas oscilações em torno da configuração de equilíbrio, pouco influenciando nos resultados finais. Os valores das cargas parciais obtidas por cálculos quânticos, bem como

os detalhes dos parâmetros de LJ para os solutos rígidos, encontram-se listados nas tabelas 3.4, 3.5 e 3.6.

Tabela 3.4. Cargas parciais (cálculos *ab initio*) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a cafeína

Átomo	q (e)	σ (Å)	ϵ (kJ/mol)
C1	0.847	3.7500	0.1050
C2	-0.670	3.3000	0.0660
C3	0.523	3.3000	0.0660
N4	-0.303	3.2500	0.1700
C5	0.761	3.7500	0.1050
N6	-0.395	3.2500	0.1700
N7	-0.536	3.2500	0.1700
C8	0.044	3.5500	0.0700
N9	0.377	3.2500	0.1700
C10	-0.483	3.5000	0.0660
C11	0.032	3.5000	0.0660
O12	-0.602	2.9600	0.2100
C13	-0.162	3.5000	0.0660
O14	-0.602	2.9600	0.2100
H15	0.168	2.4200	0.0300
H16	0.108	2.5000	0.0300
H17	0.107	2.5000	0.0300
H18	0.108	2.5000	0.0300
H19	0.057	2.5000	0.0300
H20	0.046	2.5000	0.0300
H21	0.057	2.5000	0.0300
H22	0.187	2.5000	0.0300
H23	0.187	2.5000	0.0300
H24	0.144	2.5000	0.0300

Tabela 3.5. Cargas parciais (cálculos *ab initio*) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a teofilina

Átomo	q (e)	σ (Å)	ϵ (kJ/mol)
C1	0.631	3.7500	0.1050
C2	-0.274	3.3000	0.0660
C3	0.617	3.3000	0.0660
N4	-0.339	3.2500	0.1700
C5	0.711	3.7500	0.1050
N6	-0.264	3.2500	0.1700
N7	-0.602	3.2500	0.1700
C8	0.291	3.5500	0.0700
N9	-0.416	3.2500	0.1700
H10	0.382	0.0000	0.0000
C11	-0.220	3.5000	0.0660
O12	-0.568	2.9600	0.2100
C13	-0.363	3.5000	0.0660
O14	-0.546	2.9600	0.2100
H15	0.128	2.4200	0.0300
H16	0.124	2.5000	0.0300
H17	0.118	2.5000	0.0300
H18	0.124	2.5000	0.0300
H19	0.166	2.5000	0.0300
H20	0.150	2.5000	0.0300
H21	0.150	2.5000	0.0300

Tabela 3.6. Cargas parciais (cálculos *ab initio*) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a teobromina

Átomo	q (e)	σ (Å)	ϵ (kJ/mol)
C1	0.994	3.7500	0.1050
C2	-0.689	3.3000	0.0660
C3	0.650	3.3000	0.0660
N4	-0.266	3.2500	0.1700
C5	0.832	3.7500	0.1050
N6	-0.869	3.2500	0.1700
N7	-0.583	3.2500	0.1700
C8	0.094	3.5500	0.0700
N9	0.292	3.2500	0.1700
C10	-0.502	3.5000	0.0660
C11	-0.146	3.5000	0.0660
O12	-0.604	2.9600	0.2100
H13	0.422	0.0000	0.0000
O14	-0.631	2.9600	0.2100
H15	0.168	2.4200	0.0300
H16	0.097	2.5000	0.0300
H17	0.093	2.5000	0.0300
H18	0.096	2.5000	0.0300
H19	0.202	2.5000	0.0300
H20	0.201	2.5000	0.0300
H21	0.149	2.5000	0.0300

que para qualquer posição inicial da molécula a otimização sempre terminava em uma das duas configurações descritas acima. Na figura 3.6 podemos observar as duas configurações encontradas para a coronaridina.

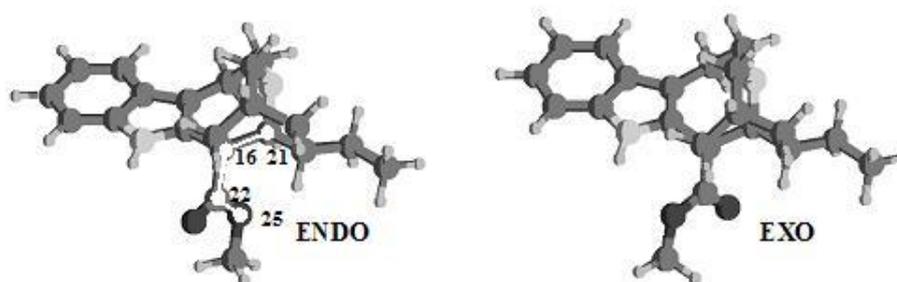


Figura 3.6. Estrutura da Coronaridina na configuração endo (esquerda) e exo (direita). Na estrutura da esquerda são apresentados os átomos que formam o ângulo diedro estudado.

Para a coronaridina a diferença de energia entre as duas configurações é de 2,071 kcal/mol (0,0033 Hartree) enquanto que para a voacangina esta diferença fica em 1,004 kcal/mol (0,0016 Hartree). Em ambas as moléculas a configuração ENDO é a de menor energia. Como essa diferença de energia é pequena, as duas configurações são prováveis à temperatura considerada e a transição de uma configuração para outra durante a simulação é possível de ocorrer, dependendo da barreira entre esses mínimos conformacionais. Dessa forma, realizamos cálculos quânticos para determinar a barreira de potencial entre os dois mínimos. Esses valores foram obtidos calculando a energia da molécula enquanto o ângulo diedro do grupo éster era alterado periodicamente de forma a realizar uma torção de 360° , mantendo-se o restante da molécula fixa. Os resultados dos perfis obtidos pelos cálculos quânticos bem como os perfis obtidos a partir dos parâmetros do campo de força estão apresentados nas figuras 3.7 e 3.8.

Para as duas moléculas encontramos uma barreira de torção com $\Delta E = 1,443$ kcal/mol (0,23 Hartree) que na faixa de temperatura das simulações (308-318K) é da ordem de kT (0,612 e 0,632 kcal/mol, respectivamente), não sendo muito provável que ocorra uma rotação nesta estrutura. Mesmo assim iniciamos a simulação com as moléculas na configuração endo, sendo permitida a torção durante as simulações, com seus movimentos governados pelos parâmetros de torção que

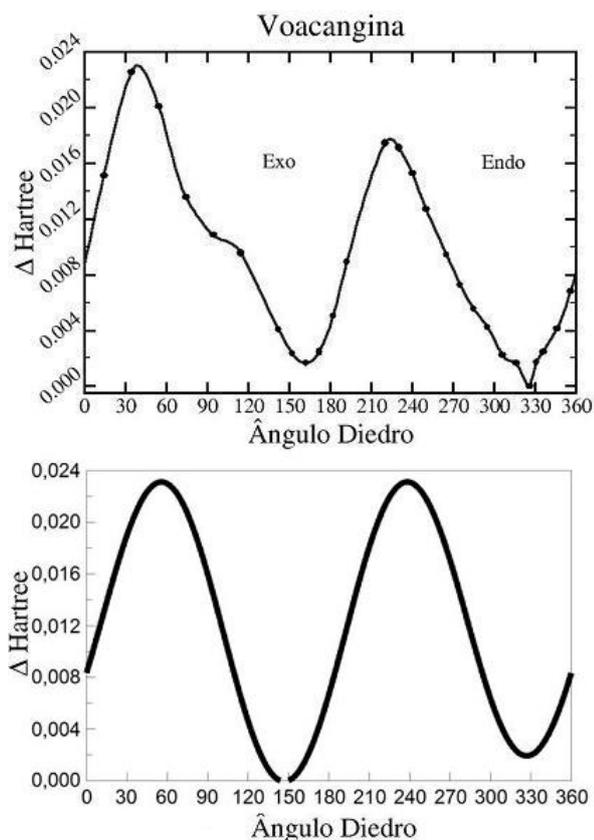


Figura 3.7. No painel superior temos o perfil de energia calculado para o ângulo diedro $C_{21}-C_{16}-C_{22}-O_{25}$ da voacangina. As energias estão em hartree. No painel inferior o perfil do potencial de torção $V_{\text{torção}}$ determinados pelos parâmetros usados na simulação para representar a barreira de potencial.

foram desenvolvidos para representar as barreiras de potenciais. O potencial de torção é dado pela equação 2.10 onde $V_0=0$ com os demais parâmetros da equação apresentados na tabela 3.7.

Tabela 3.7. Parâmetros do potencial de torção do radical $\text{MeO}_2\text{C}_{22}$

Molécula	V1	V2	V3	ϕ
Voacangina	1,25	14,0	0,0	327,0
Coronaridina	4,50	15,2	0,0	149,0

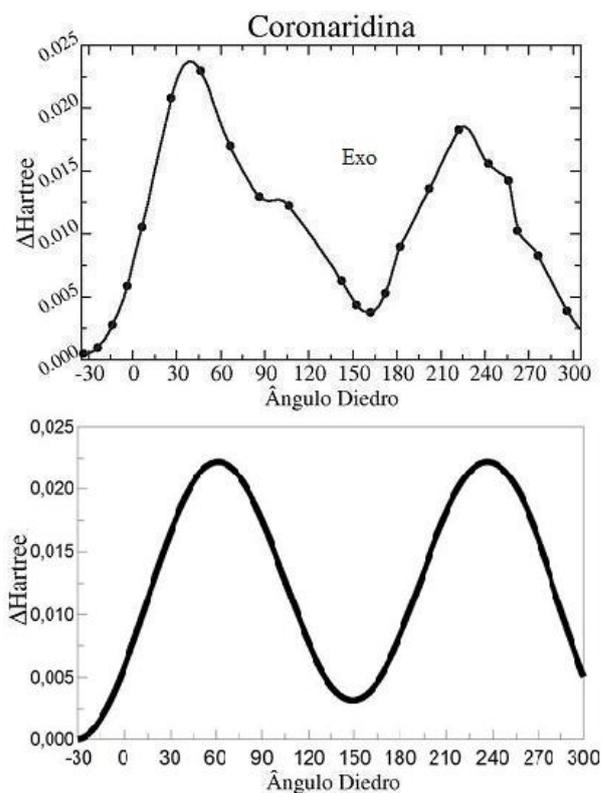


Figura 3.8. No painel superior temos o perfil de energia calculado para o ângulo diedro $C_{21}-C_{16}-C_{22}-O_{25}$ da coronaridina. As energias estão em hartree. No painel inferior o perfil do potencial de torção $V_{\text{torção}}$ determinados pelos parâmetros usados na simulação para representar a barreira de potencial.

Tabela 3.8. Cargas parciais (cálculos *ab initio*) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a coronaridina

N ^o	Átomo	q (e)	σ (Å)	ϵ (kJ/mol)
1	NA	-0.390	3.250	0.170
2	CA	0.035	3.550	0.070
3	CT	-0.345	3.500	0.066
4	NT	-0.106	3.250	0.170
5	CT	0.051	3.500	0.066
6	CT	0.122	3.500	0.066
7	CA	-0.233	3.550	0.070
8	CA	0.114	3.550	0.070
9	CA	-0.300	3.550	0.070
10	CA	-0.176	3.550	0.070
11	CA	-0.126	3.550	0.070
12	CA	-0.371	3.550	0.070
13	CA	0.249	3.550	0.070
14	CT	0.398	3.500	0.066
15	CT	-0.455	3.500	0.066
16	CT	0.043	3.500	0.066
17	CT	-0.274	3.500	0.066
18	CT	-0.324	3.500	0.066
19	CT	0.127	3.500	0.066
20	CT	0.142	3.500	0.066
21	CT	-0.436	3.500	0.066
22	C	0.883	3.750	0.105
23	H	0.144	2.420	0.030
24	O	-0.385	2.960	0.210
25	O	-0.625	3.000	0.170
26	C	-0.171	3.500	0.066
27	H	0.117	2.500	0.030
28	H	0.118	2.500	0.030
29	H	0.134	2.500	0.030
30	H	0.005	2.500	0.030
31	H	-0.011	2.500	0.030
32	H	0.135	2.500	0.030
33	H	0.341	0.000	0.000
34	H	-0.013	2.500	0.030
35	H	0.057	2.500	0.030
36	H	0.007	2.500	0.030
37	H	0.099	2.500	0.030
38	H	0.078	2.500	0.030
39	H	0.062	2.500	0.030
40	H	-0.019	2.500	0.030
41	H	0.200	2.420	0.030
42	H	0.152	2.420	0.030
43	H	0.004	2.500	0.030
44	H	0.200	2.500	0.030
45	H	0.071	2.500	0.030
46	H	0.080	2.500	0.030
47	H	0.137	2.500	0.030
48	H	0.199	2.420	0.030
49	H	0.069	2.500	0.030
50	H	0.080	2.500	0.030
51	H	0.108	2.500	0.030

Tabela 3.9. Cargas parciais (cálculos *ab initio*) e parâmetros de LJ obtidos do campo de força OPLS-AA para a voacangina

N ^o	Átomo	q (e)	σ (Å)	ϵ (kJ/mol)
1	NA	-0.279	3.250	0.170
2	CA	-0.017	3.550	0.070
3	CT	-0.354	3.500	0.066
4	NT	-0.048	3.250	0.170
5	CT	0.014	3.500	0.066
6	CT	0.083	3.500	0.066
7	CA	-0.141	3.550	0.070
8	CA	0.207	3.550	0.070
9	CA	-0.564	3.550	0.070
10	CA	0.515	3.550	0.070
11	CA	-0.353	3.550	0.070
12	CA	-0.276	3.550	0.070
13	CA	0.050	3.550	0.070
14	CT	0.415	3.500	0.066
15	CT	-0.504	3.500	0.066
16	CT	-0.050	3.500	0.066
17	CT	-0.300	3.500	0.066
18	CT	-0.329	3.500	0.066
19	CT	0.102	3.500	0.066
20	CT	0.162	3.500	0.066
21	CT	-0.572	3.500	0.066
22	C	0.935	3.750	0.105
23	O	-0.403	3.000	0.170
24	O	-0.629	2.960	0.210
25	O	-0.368	3.000	0.170
26	C	-0.203	3.500	0.066
27	H	0.142	2.500	0.030
28	H	0.123	2.500	0.030
29	H	0.123	2.500	0.030
30	C	0.054	3.500	0.066
31	H	0.075	2.500	0.030
32	H	0.037	2.500	0.030
33	H	0.039	2.500	0.030
34	H	0.065	2.500	0.030
35	H	0.086	2.500	0.030
36	H	0.000	2.500	0.030
37	H	0.018	2.500	0.030
38	H	-0.014	2.500	0.030
39	H	0.101	2.500	0.030
40	H	0.144	2.500	0.030
41	H	0.156	2.500	0.030
42	H	0.080	2.500	0.030
43	H	0.102	2.500	0.030
44	H	0.226	2.420	0.030
45	H	0.185	2.420	0.030
46	H	0.202	2.420	0.030
47	H	0.084	2.500	0.030
48	H	0.250	2.500	0.030
49	H	0.323	0.000	0.000
50	H	0.006	2.500	0.030
51	H	0.083	2.500	0.030
52	H	0.123	2.500	0.030
53	H	0.062	2.500	0.030
54	H	0.002	2.500	0.030
55	H	0.031	2.500	0.030

Capítulo 4

CO₂ Supercrítico

4.1 Introdução

Como citado anteriormente, no estudo dos fluidos supercríticos o CO₂ destaca-se por ter um custo baixo, não ser inflamável e não deixar resíduo tóxico nos solutos após a extração e/ou separação. Aliado a essas características, temos ainda o fato de que seu poder de solubilização e conseqüentemente sua seletividade pode ser controlada por alterações nas condições de temperatura e/ou pressão.

Para que se possa iniciar qualquer estudo computacional sobre as propriedades de solvatação em CO₂ supercrítico, faz-se necessário antes determinar como o modelo de interação que pretendemos empregar se comporta frente a resultados experimentais para o solvente puro e também validar nossas próprias simulações frente as de outros grupos. Neste capítulo, iremos justamente apresentar alguns resultados sobre o comportamento estrutural e dinâmico para o modelo de solvente empregado, comparando resultados de nossas simulações com dados experimentais e de outras simulações da literatura. A Dinâmica Molecular tem sido intensamente empregada nos estudos das propriedades do CO₂. Onde o modelo EPM2 é aplicado na determinação das mais diversas propriedades, dentre elas as termodinâmicas [52] passando por propriedades de estrutura, dinâmica e dielétrica [53–55] por estudos de interface [56, 57] chegando até o estudo do CO₂ como um fluido supercrítico [45, 58].

O objetivo aqui é o de confirmar a validade do modelo EPM2 para o CO₂ e validar o uso do pacote de simulação TINKER que foi escolhido para ser empregado em nossos estudos [19]. Para tanto, vamos reproduzir algumas proprieda-

des de estrutura e dinâmicas, para o CO₂ supercrítico, apresentadas no artigo de Adams e Siavosh-Haghighi [45]. Vamos acrescentar ainda os cálculos dos coeficientes de auto-difusão para serem comparados aos resultados obtidos experimentalmente [59].

4.2 Detalhes das Simulações

O sistema estudado nesta etapa é formado por 300 moléculas de CO₂ localizadas em caixas cúbicas com dimensões escolhidas de acordo com o estado termodinâmico de interesse, com densidades entre 0,117 e 0,936 g/cm³. As simulações foram realizadas com o pacote de simulação TINKER [19]. As moléculas foram inicialmente termalizadas no ensemble canônico (NVT), equivalente a colocar o sistema em um banho térmico, por um tempo de 100.000 passos de simulação de 2fs cada o que corresponde a um tempo de 200ps e as trajetórias para análise foram geradas no ensemble microcanônico (NVE) com passo de simulação de 2fs com 30.000 (60ps) cada trajetória com termalizações intermediárias de 20ps cada. Para os sistemas em baixas densidades foram geradas 50 trajetórias e 20 trajetórias para as densidades iguais ou maiores do que a crítica ($\rho_c \approx 0,468 \text{ g/cm}^3$). Foram usadas condições periódicas de contorno para eliminar o efeito de fronteira com as equações de movimento integradas através dos algoritmos “Velocit Verlet” e “RATTLE”. Para as interações de curto alcance empregamos um raio de corte igual a metade do lado da caixa de simulação e as interações eletrostáticas foram computadas usando PME-“*Particle Mesh Ewald*”.

4.3 Propriedades Estruturais

A primeira propriedade reproduzida foi a função de distribuição radial de pares. A figura 4.1 apresenta as funções para todos os três pares possíveis entre os carbonos e os oxigênios do CO₂, sendo que $g_{C-C}(r)$ representa a função de distribuição entre os centros de massa das moléculas. Para a menor densidade temos a função típica para uma estrutura de um gás com um único pico definido com a função decrescendo até a unidade. Já na densidade alta a função é típica de líquidos com picos secundários bem definidos representando outras camadas estruturadas em torno da molécula central.

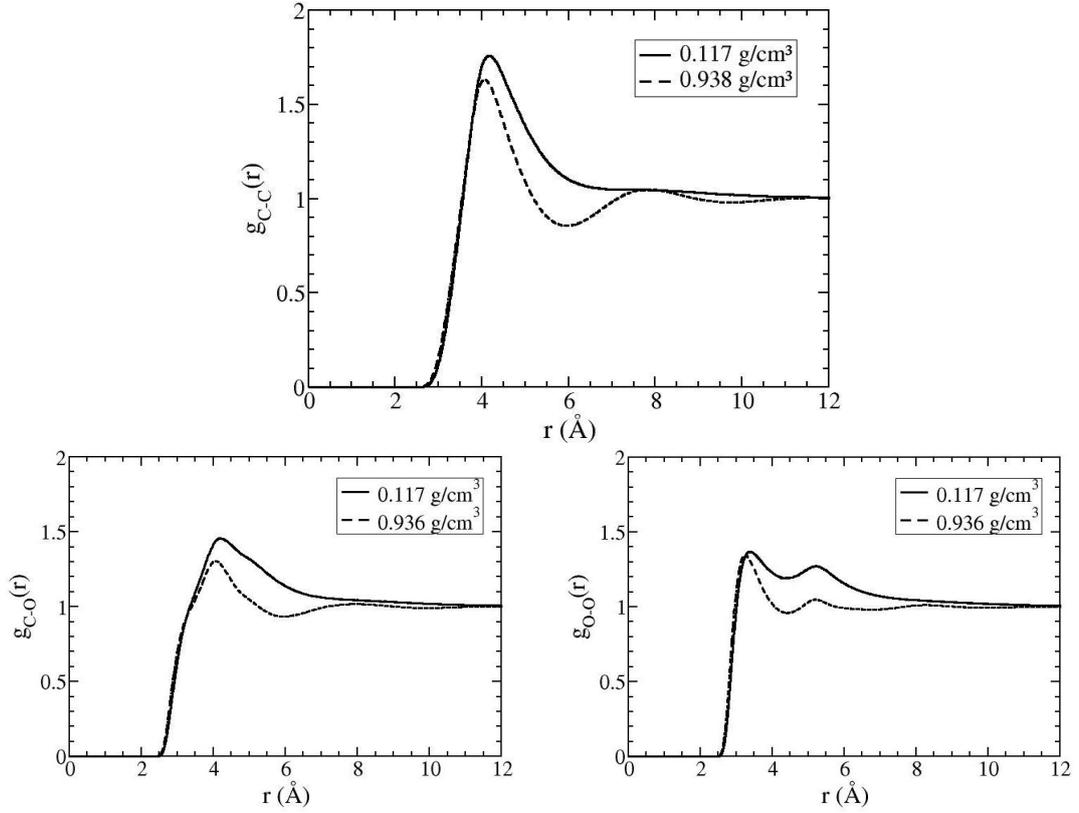


Figura 4.1. Função de distribuição radial do CO_2 para densidades de 0,117 e 0,938 g/cm^3 na temperatura de 313K. No painel superior temos a função $g(r)$ entre os carbonos que é equivalente à função entre os centros de massa das moléculas. Abaixo e esquerda $g(r)$ entre o carbono e oxigênio e a direita entre os átomos de oxigênio de moléculas distintas

Uma medida da validade do modelo é a sua capacidade de reproduzir dados experimentais. A função $g_{C-C}(r)$ experimental não pode ser obtida diretamente mas, através de experimentos com espalhamento de nêutrons podemos obter a função de distribuição ponderada ou “*neutron-weighted distribution function*” $g_{nw}(r)$ que apresenta a contribuição de todos os pares de átomos da molécula. Teoricamente, no caso do CO_2 , ela pode ser calculada através da seguinte combinação das funções de distribuição radial de pares:

$$g_{nw}(r) = 0.133g_{C-C}(r) + 0.464g_{C-O}(r) + 0.403g_{O-O}(r) \quad (4.1)$$

onde os coeficientes aplicados a cada uma das funções radiais de pares são os fatores de espalhamento específico para cada par de átomos. A figura 4.2 apresenta a função obtida por simulação através da equação 4.1 em comparação com os dados obtidos experimentalmente [45].

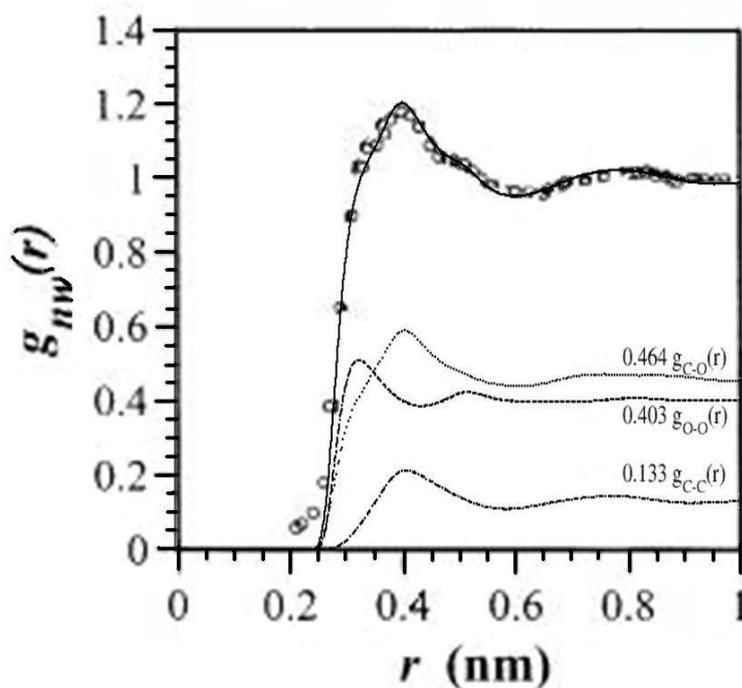


Figura 4.2. Função $g_{nw}(r)$ para o CO₂ na densidade de 0,830 g/cm³. Os círculos representam os valores experimentais obtidos por espalhamento de nêutrons e a linha o resultado obtido da simulação. É apresentado ainda a contribuição das funções $g(r)$ entre cada par de átomos.

Nota-se que há excelente acordo entre os resultados, indicando que o modelo EPM2 reproduz muito bem a estrutura intermolecular do fluido nas condições supercríticas.

Uma característica observada nos fluidos supercríticos é o aumento da densidade local, conseqüência da inomogenedade da densidade nesses fluídos, como já reportado por Tucker e colaboradores [60–62]. Notadamente este aumento de densidade local é observado mais intensamente nas proximidades da densidade crítica do fluido. Podemos observar este efeito no CO₂ através da determinação do número de coordenação da primeira camada de solvatação (N_1) calculado pela

equação 2.21 usando $r_c = 5.9 \text{ \AA}$ que corresponde ao primeiro mínimo observado no gráfico da função $g_{C-C}(r)$ apresentado na figura 4.1. Os resultados de N_1 em função da densidade reduzida do CO_2 estão apresentados na figura 4.3.

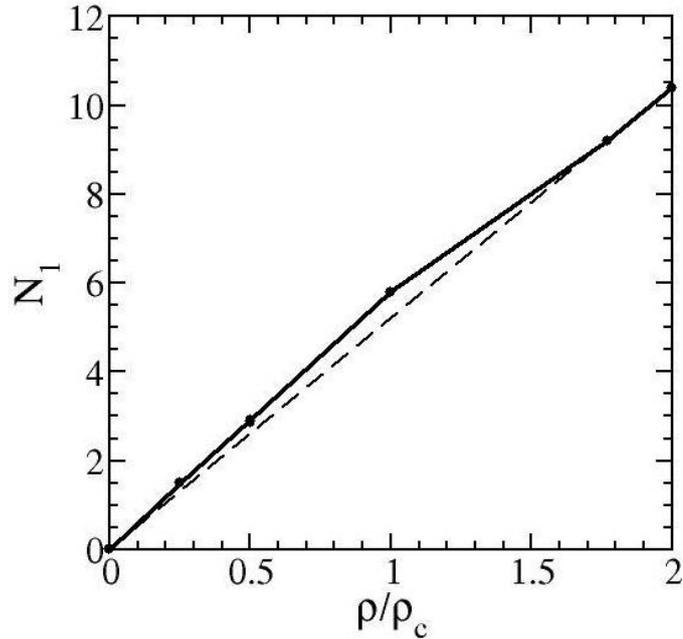


Figura 4.3. Número de coordenação em função da densidade reduzida para o CO_2 . A linha tracejada representa o número de coordenação esperado para um sistema com distribuição de densidade homogênea.

Observamos que os valores calculados para N_1 (linha cheia no gráfico) são ligeiramente superiores aos valores esperados em um sistema com densidade homogênea representado pela linha pontilhada, sendo essa diferença mais acentuada em torno do ponto crítico ($\rho/\rho_c = 1$).

4.4 Propriedades Dinâmicas

Das propriedades dinâmicas a função de correlação foi reproduzida do artigo de Adams e Siavosh-Haghighi, já os coeficientes de difusão foram calculados e comparados com valores experimentais [59].

A função de correlação reorientacional reflete a evolução temporal de um vetor unitário \mathbf{u} situado ao longo do eixo da molécula de CO_2 .

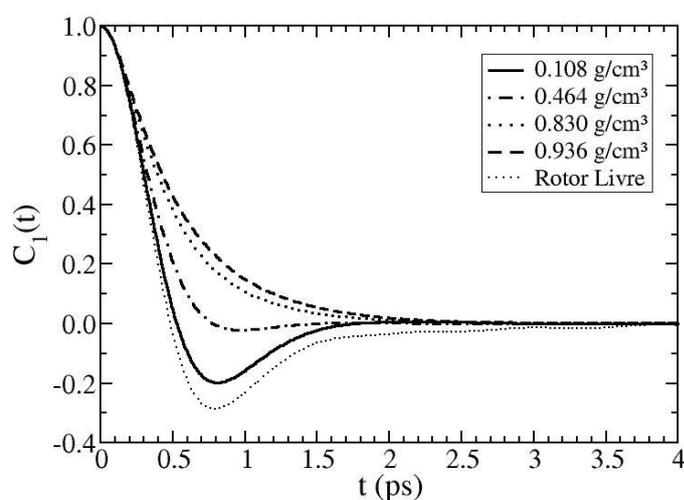


Figura 4.4. Funções de correlação reorientacional do CO₂ puro para $l = 1$ com $T=323\text{K}$ obtidas por Simulação de Dinâmica Molecular. A linha pontilhada corresponde ao resultado para o rotor livre

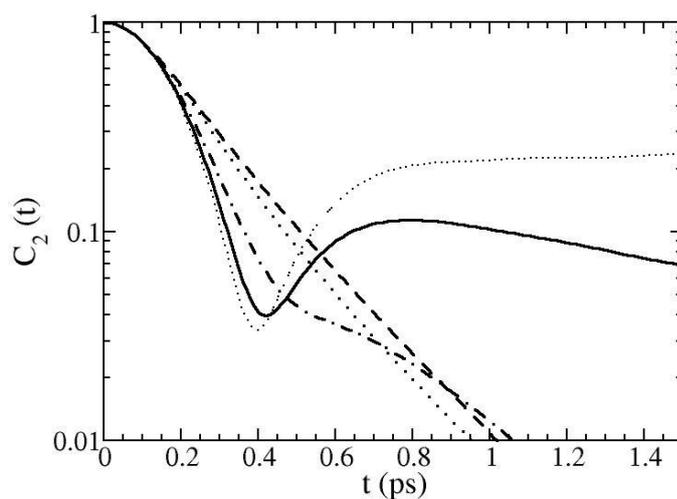


Figura 4.5. Funções de correlação reorientacional do CO₂ puro para $l = 2$ nas mesmas densidade e $T=323\text{K}$ obtidas por Simulação de Dinâmica Molecular.

Observa-se que o tempo de reorientação é diretamente dependente da densidade. Com o aumento da densidade torna-se progressivamente mais difícil para uma molécula mover-se, assim as funções de correlação de reorientação decairão de maneira mais lenta. Este comportamento no CO₂ supercrítico pode ser observado

nas figuras 4.4 e 4.5 onde nas densidades mais baixas a função de correlação apresenta uma rápida perda de correlação resultado da dinâmica rápida do sistema nestas condições, com um progressivo aumento do tempo de decaimento com o aumento da densidade.

De fato, na densidade mais baixa estudada, $C_1(t)$ diferencia-se ligeiramente do resultado obtido para o rotor livre clássico (a linha pontilhada), determinado através de uma simulação com densidade próxima à zero. Em todos os casos o comportamento para tempos curtos é quadrático, um resultado que reflete o fato de que as funções de correlação clássicas são funções pares no tempo, mas este comportamento quadrático inicial é claramente dependente da densidade. Para altas densidades após um tempo inicial onde a influência quadrática é observada, a curva de $C_1(t)$ pode ser representada por uma exponencial.

Para os valores de $C_2(t)$ apresentados na figura 4.5 é empregada a escala logarítmica para que o gráfico possa ser comparado aos valores do artigo original [45]. Nas densidades altas podemos observar o comportamento linear da curva para tempos longos característico do decaimento exponencial da função de correlação. Nas densidades baixas são observados dois pontos de inflexão com um mínimo bem definido (0,4 ps para o rotor livre com a função tendendo ao valor assintótico de 0,25 (devido à forma funcional do polinômio de Legendre de segunda ordem).

Tabela 4.1. Coeficientes de auto-difusão do CO_2 Sc para $T=323\text{K}$

$\rho(g/cm^2)$	$D_{Exp}(10^{-5}cm^2/s)$	$D_{DM}(10^{-5}cm^2/s)$
0,108	19,6	20,8
0,464	4,1	4,8
0,859	1,9	2,0
0,929	1,6	1,6

Os coeficientes de auto-difusão (D) também foram computados utilizando a relação de Einstein definida na equação 2.24. Podemos observar através dos valores da tabela 4.1 a dependência direta do coeficiente com a densidade. Também observamos que os valores calculados são sempre superiores aos experimentais exceto na densidade mais alta onde a concordância é excelente. Este comportamento é observado em todos os modelos de potenciais existentes para o CO_2 , conforme des-

critico no trabalho de Zhang e Duan [46]. Nossos valores são consistentes com um estudo anterior onde os autores calcularam os valores de D usando outro modelo de potencial para descrever as moléculas do CO₂ [63].

4.5 Conclusões

Reproduzimos os valores experimentais da estrutura intermolecular do CO₂ nas condições supercríticas, representados pela função $g_{nw}(r)$, com grande precisão e detalhamento.

Foi possível observar, sem nenhuma alteração nos potenciais, os efeitos de aumento de densidade local característica dos fluidos supercríticos.

Observamos uma excelente concordância entre os coeficientes de difusão do CO₂ calculados através da DM e os resultados experimentais.

O modelo EPM2 mostrou-se muito adequado na reprodução tanto das propriedades de estrutura quanto dos resultados da dinâmica, confirmando também que a quantidade mínima de 300 moléculas de solvente é suficiente para reproduzir satisfatoriamente as propriedades de interesse.

Em função dos bons resultados obtidos o potencial de Harris e Yung [42] foi adotado nos estudos subseqüentes sobre as propriedades de solvatação de solutos em CO₂ supercrítico.

Capítulo 5

Metilxantinas em CO₂ Puro

5.1 Introdução

Em uma série de estudos recentes, Mohamed e colaboradores [6, 64–66] apresentaram resultados experimentais da extração de metilxantinas e gorduras de produtos importantes para a indústria alimentícia usando CO₂, etano e suas misturas. Estes trabalhos revelaram características importantes sobre a solvatação de metilxantinas em CO₂ supercrítico. Particularmente, a solubilidade da teofilina e da teobromina em CO₂ supercrítico é em torno de duas ordens de grandeza menor do que a cafeína para temperaturas entre 313 e 343K e pressões na faixa de 14-24 MPa. Este comportamento é atribuído à formação de ligações de hidrogênio na teofilina e teobromina, ampliando a interação soluto-soluto, ao contrário da cafeína. Existem dois estudos de cristalografia realizado por Paul D. Boyle e colaboradores que apresentam, entre outros dados, as redes de ligações de hidrogênio que se formam em cristais de teofilina e de teobromina [67, 68].

Motivados pelos trabalhos de Mohamed e colaboradores realizamos simulações por dinâmica molecular com o objetivo de investigar, com detalhes em escala molecular, as características da solvatação da cafeína, teofilina e teobromina em CO₂ sob diferentes condições supercríticas bem como o comportamento dinâmico destes sistemas.

5.2 Descrição do Sistema

Todos os sistemas descritos neste capítulo são formados por um soluto rígido (cafeína, teobromina ou teofilina) inserido em uma caixa de simulação com 300 moléculas de CO₂. As moléculas foram inicialmente termalizadas no ensemble canônico (NVT) e as trajetórias para análise foram geradas no ensemble microcanônico (NVE) ambas com passo de simulação de 4fs. As simulações foram realizadas nas temperaturas médias de 313K e 343K com densidades entre 0,25 ρ_c e 2,00 ρ_c estes estados termodinâmicos correspondem a algumas das condições experimentais utilizadas nos estudos da extração supercrítica [6].

Tabela 5.1. Dimensão dos lados das caixas cúbicas de simulação (L) para os sistemas metilxantinas/CO₂.

Cafeína		Teobromina e Teofilina	
ρ/ρ_c	L (Å)	ρ/ρ_c	L (Å)
0,25	57,50	0,25	57,48
0,50	45,64	2,00	28,74
1,00	36,22		
2,00	28,75		

Foram usadas condições periódicas de contorno, algoritmos “Velocit Verlet” e “RATTLE”. Empregamos ainda um raio de corte igual a metade do lado da caixa de simulação e as interações eletrostáticas foram computadas usando PME-“*Particle Mesh Ewald*”.

O soluto é considerado em diluição infinita. Tanto nos sistemas aqui descritos, bem como nos demais sistemas que serão apresentados a seguir. Pois tanto as interações de curto alcance quanto as de longo alcance computadas por PME ficam restritas às dimensões da caixa de simulação. Para simular um sistema com a concentração experimental com fração molar da ordem de 10^{-4} de cafeína em CO₂ [65], por exemplo, seria necessário uma caixa com cerca de 30.000 moléculas de solvente para uma de soluto.

Parte dos resultados descritos neste capítulo foram publicados recentemente (Solvation of purine alkaloids in supercritical CO₂ by molecular dynamics simula-

tions, Fávero, F. W.; Skaf, M. S., Journal of Supercritical Fluids, Vol. 34, Pág. 237 (junho 2005)).

5.3 Propriedades de Estrutura

Investigamos como são estruturadas as camadas de solvatação em torno do soluto, para tanto foi necessário o cálculo de $g_{ss}(s)$ como detalhado no capítulo 2.

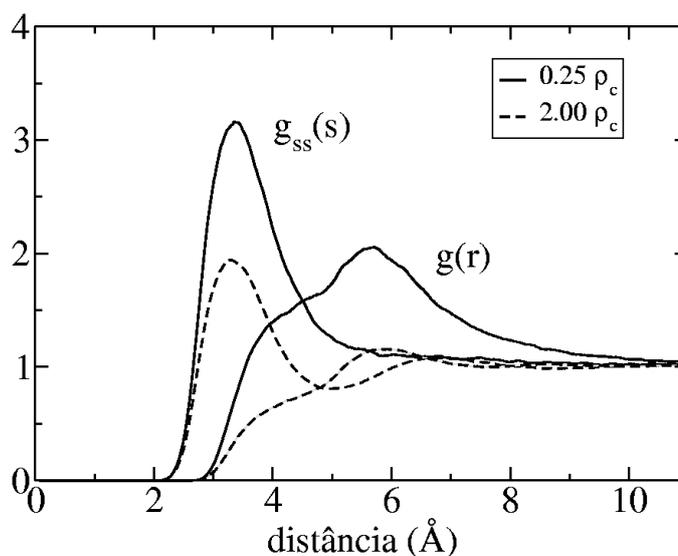


Figura 5.1. Função $g(r)$ entre CM do soluto e os CM dos solventes e a função $g_{ss}(s)$ para a cafeína em CO_2 supercrítico para $T=313\text{K}$, nas densidades relativas de $\rho=0,25 \rho_c$ e $\rho=2,00 \rho_c$.

A vantagem dessa função $g_{ss}(s)$ sobre a $g(r)$ tradicional é que ela representa melhor a probabilidade de encontrar uma molécula de solvente nas camadas de solvatação independentemente da forma do soluto. Na figura 5.1 temos uma comparação entre a função $g(r)$ entre os centros de massa do soluto e dos solventes e a $g_{ss}(s)$ para a cafeína. A partir da função $g(r)$ pouco podemos inferir sobre a estrutura de solvatação para uma molécula pois ela é determinada em função do seu centro de massa e a distribuição dos solventes, no seu entorno, dependerá diretamente da sua forma estrutural. Logo a diferença entre estas duas funções será acentuada para solutos que possuem uma estrutura molecular muito diferente da forma esférica.

Os resultados da função $g_{ss}(s)$ da cafeína para diferentes densidades são apresentados na figura 5.2, painel superior. Para o sistema cafeína/CO₂ encontramos uma distância média (de contato) solvente-soluto de ≈ 3.33 Å. Na densidade mais alta observa-se a formação de um segundo pico bem definido, característico de fluidos densos, com o primeiro mínimo em 5,0 Å. No painel inferior da figura 5.2 apresentamos os resultados da função de energia, definida na equação 2.23, onde o mínimo da função representa o benefício energético do solvente permanecer na primeira camada de solvatação. Este ganho de energia livre é maior quanto menor for a densidade do meio. Na situação de baixa densidade as interações soluto-solvente prevalecem em relação às de solvente-solvente.

O resultado do número de coordenação da primeira camada de solvatação (não esférica) (N_1) em torno do soluto cafeína em função da densidade relativa é apresentado na figura 5.3. A linha tracejada representa o número esperado de solventes para sistemas homogêneos caso não existisse o efeito de aumento de densidade local. Observamos que esse aumento de densidade relativa ao "bulk" tem um máximo entre 0,5 e 1,0 ρ_c . Na tabela 5.2 encontram-se os valores de N_1 para as três metilxantinas. Para a densidade baixa os valores de N_1 são muito semelhante e na densidade alta a cafeína possui, em média, 1,5 moléculas de solvente a mais do que a teobromina e a teofilina.

Tabela 5.2. Número de coordenação N_1 para as três metilxantinas em estudo com $T=313K$

ρ/ρ_c	Cafeína N_1	Teofilina N_1	Teobromina N_1
0,25	4,5	4,4	4,4
2,00	22,0	20,5	20,6

Na figura 5.4 apresentamos a função $g_{ss}(s)$ da cafeína, teofilina e teobromina para a menor e a maior densidade do solvente estudadas. Para a densidade alta praticamente não ocorre diferença entre as funções dos três solutos devido ao efeito de empacotamento característicos de fluidos densos. Na densidade baixa os picos para a teofilina e teobromina são maiores que o da cafeína. Em ambas as densidades

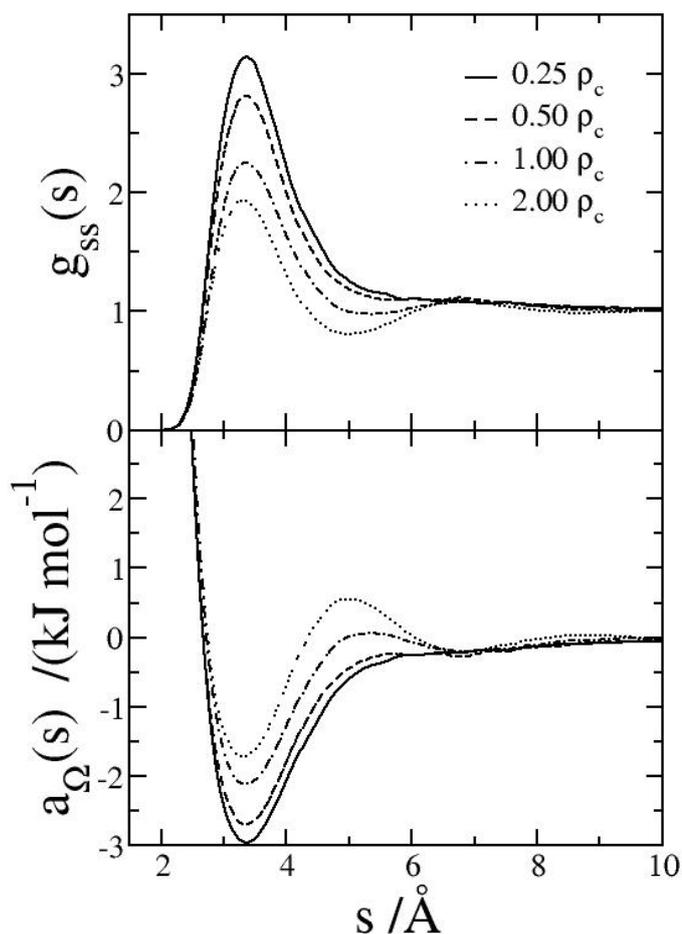


Figura 5.2. Função $g_{ss}(s)$ (acima) e a correspondente função de energia livre $a_{\Omega}(s)$ (abaixo) para o sistema cafeína/ CO_2 supercrítico para $T=313\text{K}$, nas densidades relativas de $\rho=0,25 \rho_c$, $\rho=0,50 \rho_c$, $\rho=1,00 \rho_c$ e $\rho=2,00 \rho_c$.

temos uma distância média de contato diferente para a cafeína ela é de $\approx 3,33 \text{ \AA}$ e para os outros solutos de $\approx 3,25 \text{ \AA}$.

À primeira vista parece uma incoerência com os valores da tabela 5.2, onde a diferença maior dos valores ocorre justamente na densidade de $2,00 \rho_c$. Apesar de N_1 das metilxantinas serem muito parecidos para $\rho = 0,25 \rho_c$, para a teofilina e a teobromina, N_1 é maior do que o encontrado em uma distribuição homogênea de solventes em consequência da ausência de um grupo metil nessas duas moléculas em relação à cafeína. Sendo assim, a cafeína possui uma interação solvente-soluto

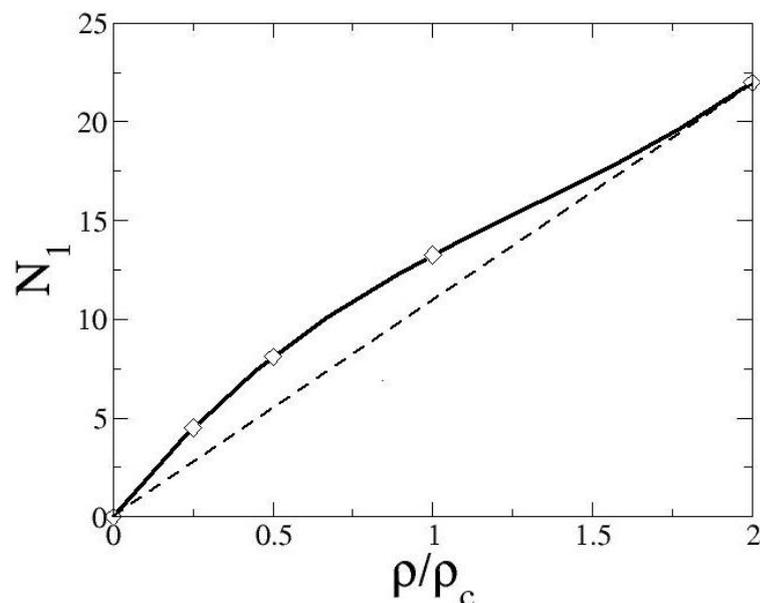


Figura 5.3. Número de coordenação N_1 para $r_c=5,0$, apresenta a quantidade de moléculas de solventes na primeira camada (não esférica) de solvatação em função da densidade relativa do "bulk", para o sistema cafeína/CO₂ supercrítico para $T=313\text{K}$. A linha tracejada representa o número esperado de moléculas de solvente na ausência do efeito de aumento de densidade local.

menos energética do que os outros dois solutos, isto é, a cafeína possui um menor benefício energético para os solventes pertencentes a primeira camada de solvatação. Apesar disso, a solubilidade da cafeína é duas ordens de grandeza superior à da teofilina e da teobromina, reforçando a tese de que as solubilidades dessas dimetilxantinas são dependentes das interações soluto-soluto [64].

Com base no artigo de Maroncelli e colaboradores [38], e visando detalhar o fenômeno do aumento de densidade local do solvente supercrítico em torno do soluto, desenvolvemos um programa para a obtenção de um mapa de densidades relativas, onde a escala de cores representa a densidade média dos solventes em torno do soluto em relação à densidade do solvente que se encontra no "bulk".

Os mapas foram determinados para três planos do soluto especificados na figura 5.5 que apresenta a molécula cafeína e o sistema de eixos utilizado na determinação dos planos analisados. No plano formado pelos anéis das moléculas temos o plano

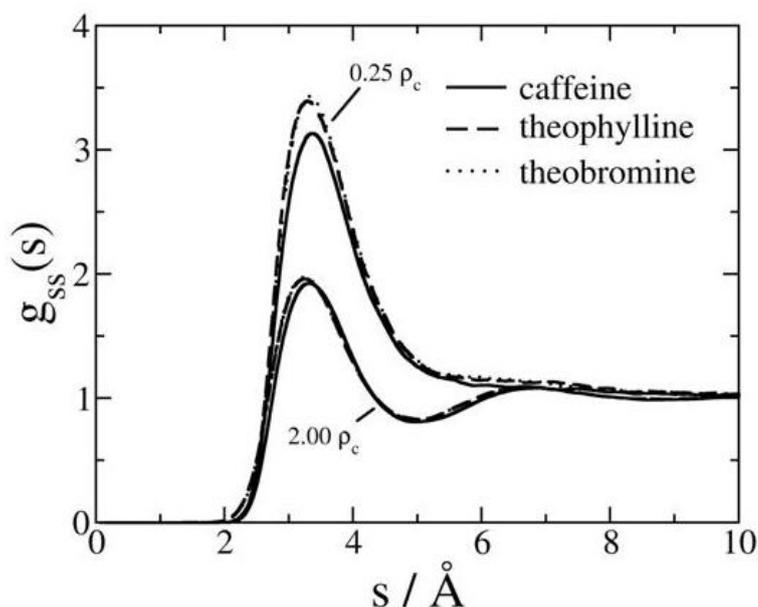


Figura 5.4. Função de distribuição da camada de solvatação para as três metilxantinas estudadas. Nas densidades de 0,25 e 2,00 ρ_c .

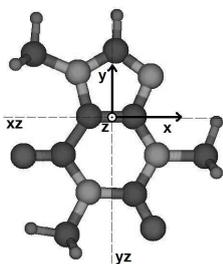


Figura 5.5. Representação dos planos empregados na determinação dos mapas de densidades relativas.

XY, o corte entre a junção dos anéis forma o plano XZ e o plano formado pelo corte perpendicular a junção dos anéis da molécula é chamado plano YZ.

Podemos observar na figura 5.6, a existência de uma grande heterogeneidade da densidade do solvente em torno do soluto, característica de sistemas atrativos não muito distantes da criticalidade [69]. Ocorre uma alta concentração de solvente em torno das carbonilas e acima e abaixo do plano formado pelos dois anéis das moléculas e também próximo ao nitrogênio ligado apenas aos carbonos no anel de 5 átomos (N7 nas legendas das figuras 3.2, 3.3 e 3.4). Esta concentração pode

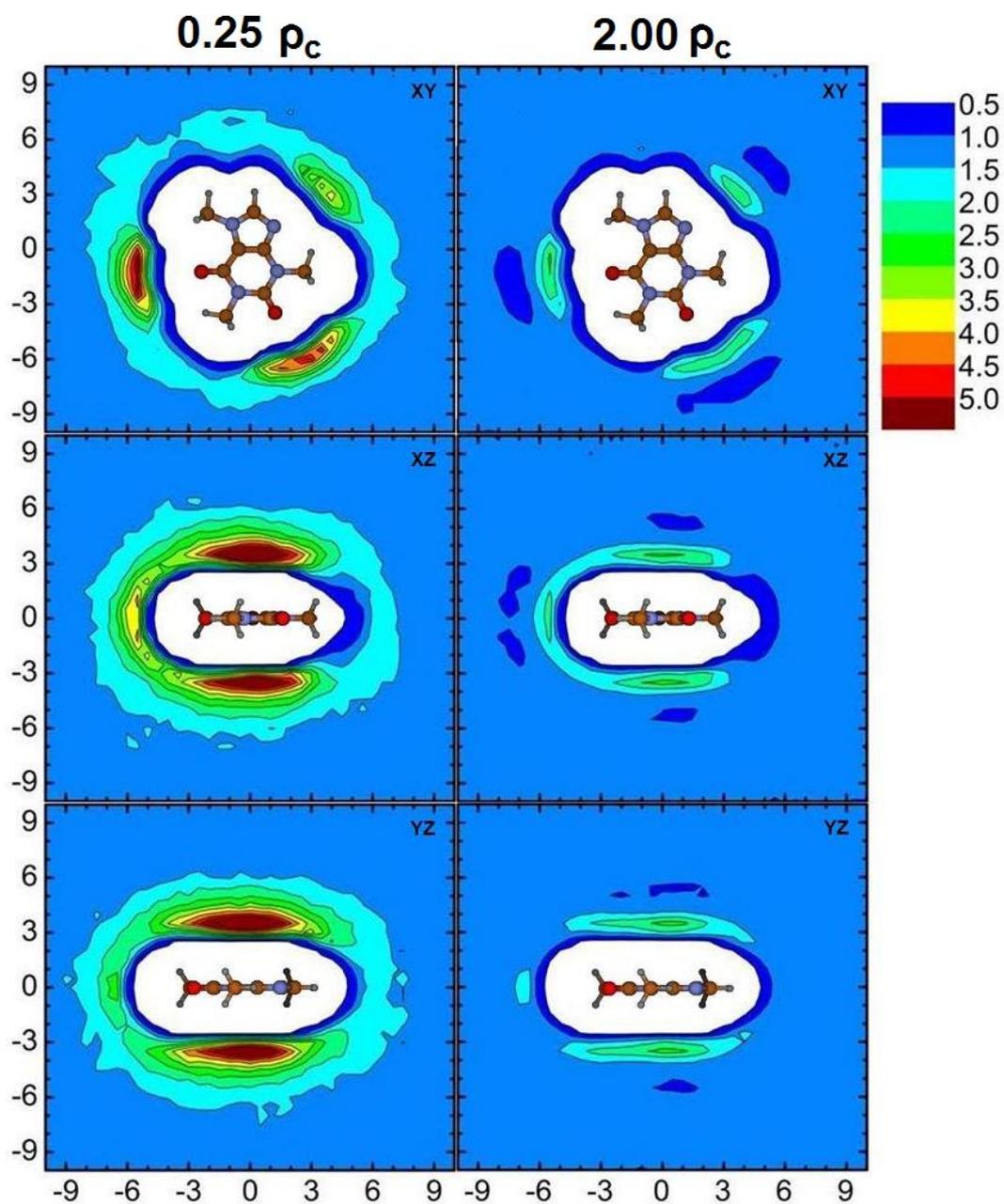


Figura 5.6. Mapa de densidade relativa para o sistema Cafeína/CO₂ com densidades do "bulk" de 0,25 e 2,00 ρ_c (Painel da esquerda e da direita respectivamente) na temperatura de 313K. A escala de cores é relativa a densidade do "bulk" correspondente e para cada plano o grid corresponde a uma área de $20 \times 20 \text{ \AA}^2$.

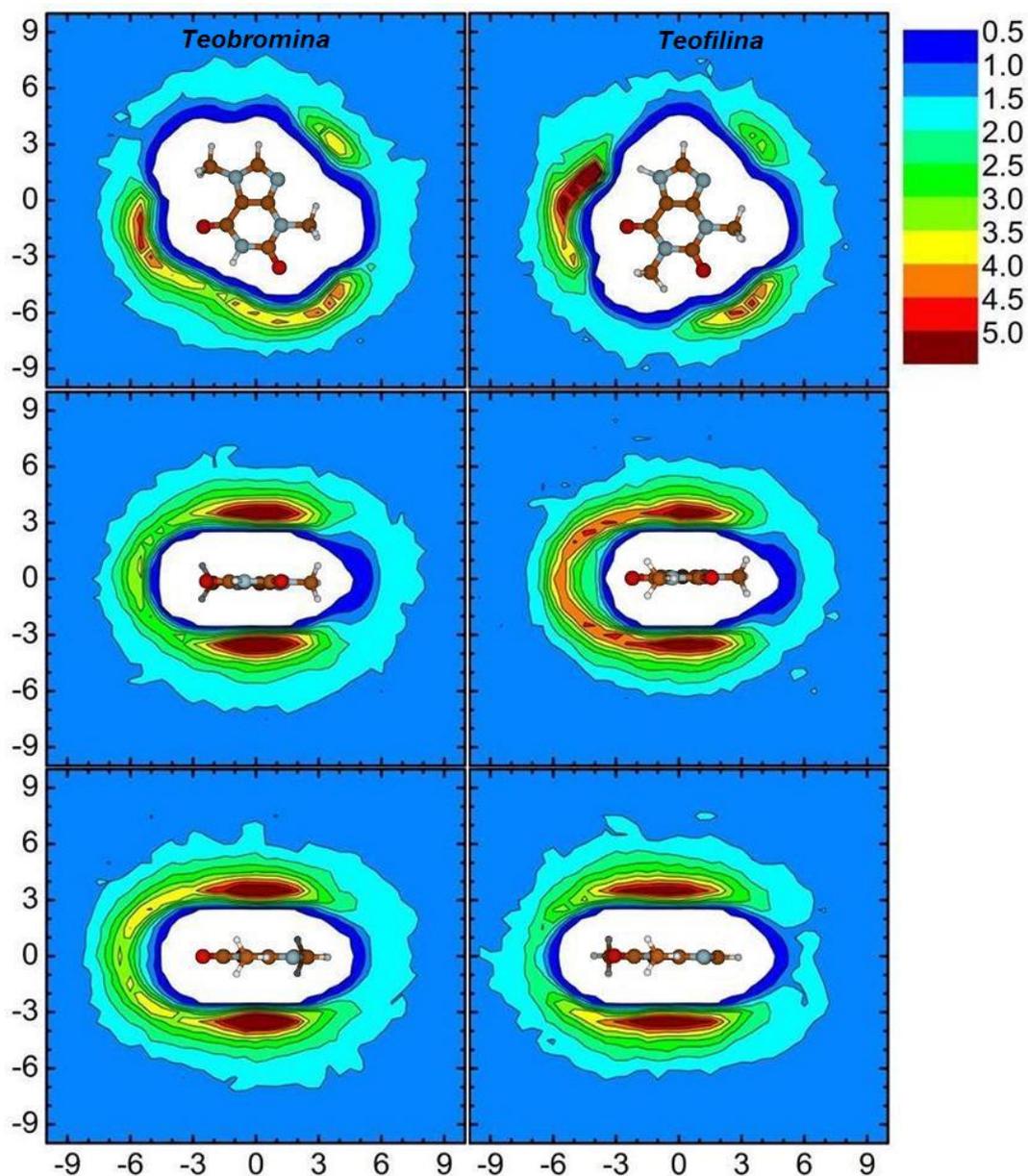


Figura 5.7. Mapa de densidades para os sistema teobromina/ CO_2 (esquerda) e teofilina/ CO_2 (direita) com densidades do "bulk" de $0,25 \rho_c$. Valores calculados na temperatura de 313K. A escala de cores é relativa a densidade do "bulk" correspondente e cada grid corresponde a uma área de $20 \times 20 \text{ \AA}^2$.

chegar a mais de cinco vezes a densidade do "bulk", diminuindo com o aumento da densidade. Apesar da densidade relativa diminuir para os sistemas mais densos, a

forma da distribuição de densidade permanece igual e o número de coordenação das moléculas aumenta (vide tabela 5.2). As regiões de alta concentração (vermelho) encontram-se a aproximadamente 3,3Å do soluto e estão relacionadas ao primeiro pico nas funções g_{ss} e as de baixa densidade (azul escuro) presentes nos mapas da direita ($\rho = 2,00 \rho_c$), relativo a densidade alta, são equivalentes a região do primeiro mínimo nas funções g_{ss} em torno de 5,0Å.

Para a teofilina e teobromina as distribuições sobre e sob os planos dos anéis são muito parecidos às da cafeína. Na teofilina e teobromina também ocorre uma concentração maior em torno das carbonilas (figura 5.7) e no nitrogênio N7. Observa-se que a ausência de um grupo metil nestas duas moléculas acaba dando origem a diferentes forma de aglomerados em torno desses solutos.

No caso da teobromina a ausência do grupo metil entre os dois oxigênios das carbonilas permite uma aproximação maior dos solvente nesta região já no caso da teofilina o grupo metil ausente é o ligado ao nitrogênio N9 no anel de cinco átomos permitindo assim uma aproximação maior em torno do oxigênio O14. Os mapas de densidade dessas duas moléculas para a densidade alta são muito semelhantes aos apresentados para a cafeína a menos das distribuições relativas à ausência dos grupos metil.

Foi observado através dos mapas de densidades que as carbonilas são estruturas importantes nas interações soluto-solvente das metilxantinas estudadas. Assim, continuamos com as análises de estrutura medindo a distribuição dos ângulos formados entre eixo da dupla ligação das carbonilas das metilxantinas e o eixo principal das moléculas de CO₂ presentes na primeira camada de solvatação.

Na determinação dessas distribuições angulares foram consideradas apenas as moléculas de solvente cujos centros de massa se encontrassem dentro de um raio de 4Å em torno dos oxigênios das carbonilas dos solutos, de forma a incluir só as moléculas pertencentes à primeira camada de solvatação. As distribuições angulares são apresentada nas figuras 5.8, 5.9 e 5.10 para a densidade alta e baixa. Foi incluída em cada uma das figuras, para comparação, as distribuições esperadas para ambientes isotrópicos cuja curva é determinada pela função,

$$f(\phi) = \frac{\pi}{360} \sin\left(\frac{\pi\phi}{180}\right). \quad (5.1)$$

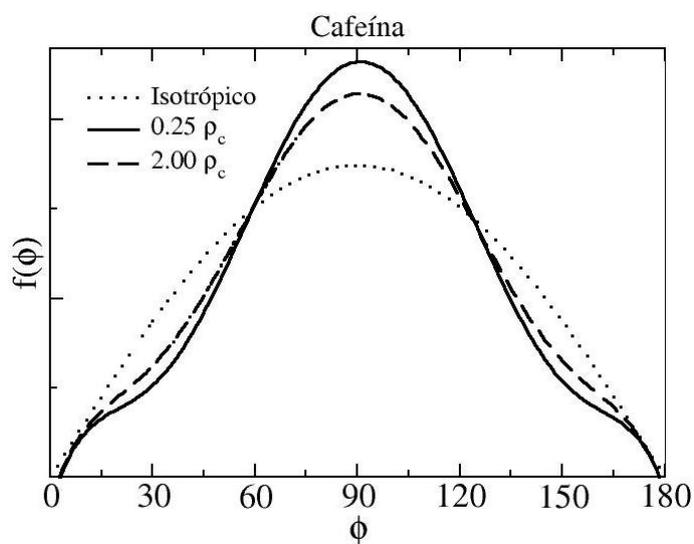


Figura 5.8. Distribuição Angular dos solventes em torno das carbonilas do soluto cafeína. Os cálculos foram realizados para o sistema com baixa e com alta densidade

Observa-se um aumento relativo da fração de moléculas de CO_2 para $\phi = 90^\circ$, isto é, para solventes orientados perpendicularmente em relação às carbonilas. Isto reflete a existência de uma orientação preferencial do tipo "T" entre os grupo C=O dos solutos e as moléculas de CO_2 , típico de interação dipolo-quadrupolo.

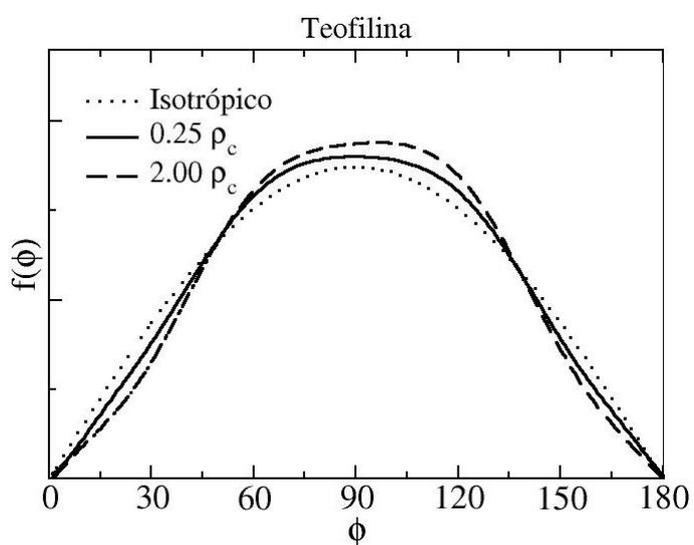


Figura 5.9. Distribuição Angular dos solventes em torno das carbonilas do soluto teofilina.

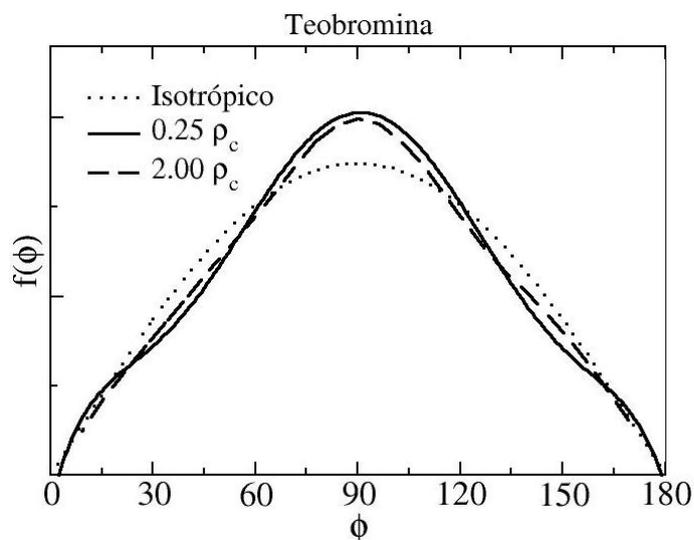


Figura 5.10. Distribuição Angular dos solventes em torno das carbonilas do soluto teofilina.

Para $\rho = 2,00 \rho_c$ o efeito de empacotamento compete com a interação do tipo "T", sendo o responsável pelo achatamento da curva da distribuição angular (figuras 5.8, 5.9 e 5.10) em torno de $\phi = 90^\circ$. Nota-se também que o desvio da distribuição isotrópica é muito mais acentuada na cafeína do que nas outras duas xantinas estudadas (figura 5.11) devido a ausência de um dos grupos metil nessas duas moléculas facilitando a aproximação do solvente por diversos ângulos, como descrito na análise dos mapas de densidades (figura 5.7).

Mohamed e colaboradores observaram nos experimentos de extração supercrítica da cafeína de grãos de café um aumento da solubilidade com a temperatura mas, acompanhada de uma inversão nas curvas de solubilidade [64, 65]. No caso da cafeína abaixo da pressão de 19MPa a solubilidade é maior para uma temperatura de 313K e acima desse valor ela é maior para 343K. Esta inversão é uma característica dos processos de extração supercrítica atribuída a uma combinação dos efeitos da pressão de vapor e da densidade, onde a primeira aumenta com a temperatura enquanto ocorre a correspondente redução da densidade.

Os cálculos da solubilidade estão fora do escopo desse trabalho mas analisamos os efeitos da temperatura nas estruturas e nas dinâmicas dos sistemas em estudo. Observamos que o aumento da temperatura ocasiona uma pequena redução no

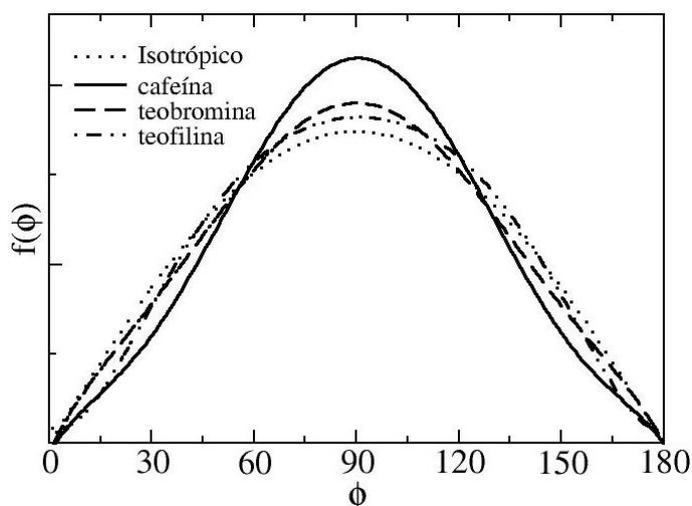


Figura 5.11. Comparação da Distribuição Angular dos solventes em torno das carbonilas entre os três solutos estudados. Para os sistemas de baixa densidade

número médio de solvente na camada de solvatação não esférica, representada pela diferença dos picos nas funções $g_{ss}(s)$ apresentadas na figura 5.12. Para a baixa densidade a redução é de 7% enquanto que na alta densidade praticamente não há redução pois o valor medido foi de menos do que 1%.

A seguir analisaremos as propriedades dinâmicas dos sistemas bem como o efeito da temperatura nessas dinâmicas.

5.4 Propriedades Dinâmicas

A função de correlação temporal da reorientação do dipolo unitário e o coeficiente de difusão determinado através da medida do deslocamento médio quadrático foram calculados para cada um dos solutos em estudo, nas condições termodinâmicas descritas no início deste capítulo.

As funções de correlação apresentadas nas figuras 5.13 e 5.14 possuem um decaimento quadrático para tempos curtos, menores do que 1 ps, associado ao movimento inercial do soluto e um decaimento exponencial para tempos longos. Podemos observar na figura 5.13 a dependência da correlação com a densidade, os movimentos do soluto tornam-se mais impedidos com o aumento da densidade do sistema aumentando o tempo de decaimento da correlação reorientacional. Quando

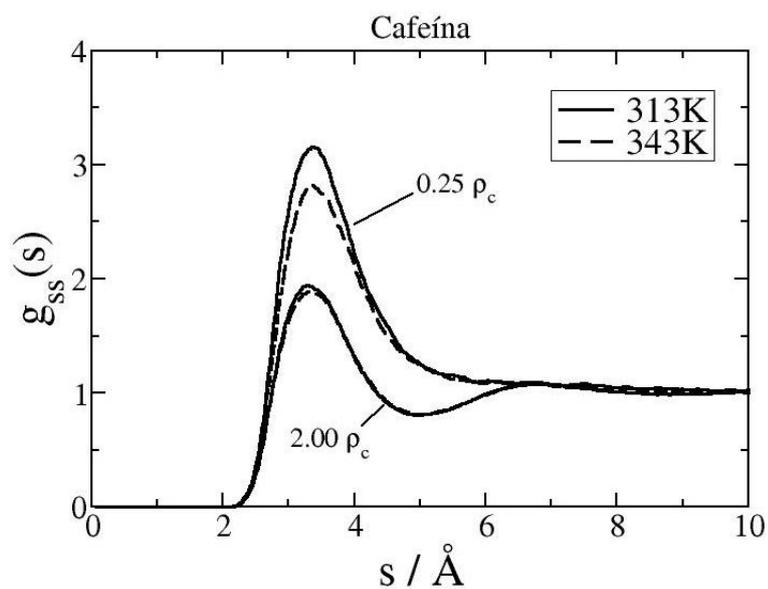


Figura 5.12. Função $g_{ss}(s)$ para o sistema cafeína/CO₂ nas temperaturas de 313 e 343K. Os valores foram computados para a mais alta e a mais baixa densidade estuda.

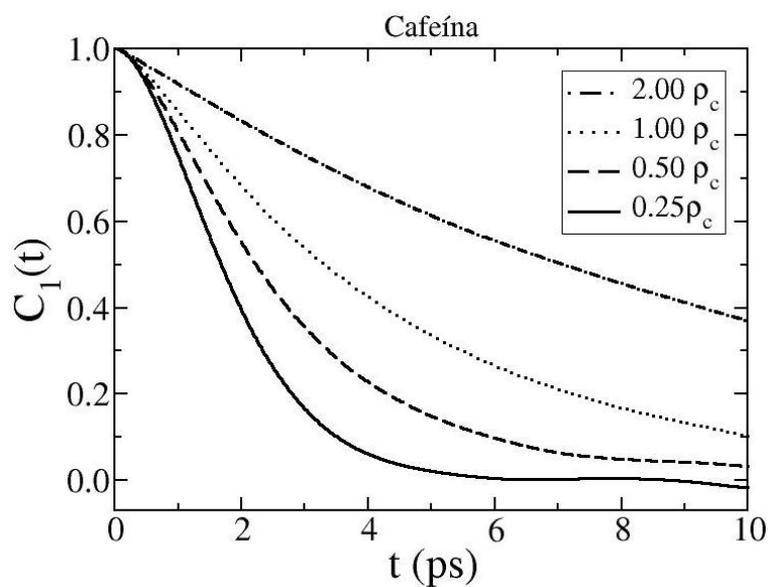


Figura 5.13. Função de correlação temporal do dipolo unitário para a cafeína à 313K. As densidades são apresentadas em valores relativos ao da densidade crítica do solvente ($\rho_c = 0,468\text{g/cm}^3$)

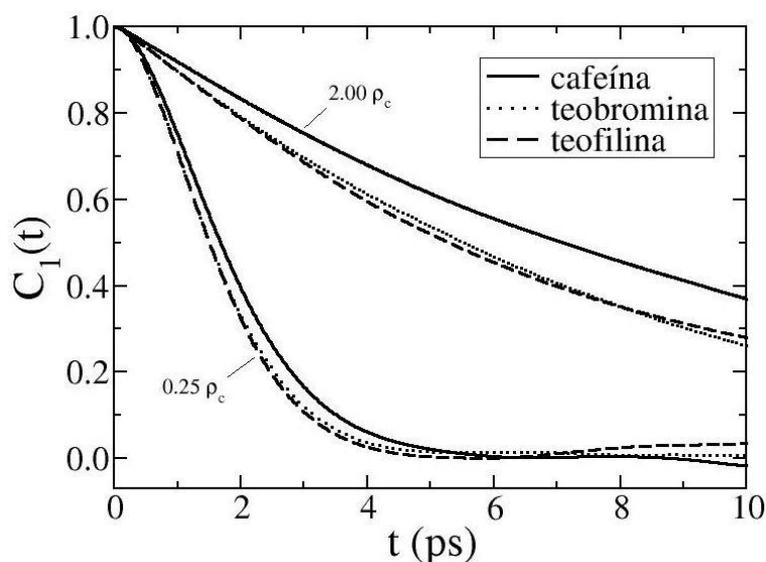


Figura 5.14. Correlação temporal de reorientação do dipolo unitário dos sistemas Cafeína, teobromina e teofilina/ CO_2 na temperatura de 313K.

comparamos os resultados entre os três solutos (figura 5.14) observamos que os movimentos da cafeína são mais impedidos do que das outras duas xantinas, o que é consistente com o fato da cafeína possuir um grupo metil a mais em sua estrutura. Para a teobromina e teofilina esta função de correlação apresenta o mesmo tempo de decaimento. Este comportamento é encontrado tanto em baixas quanto em altas densidades. O efeito da temperatura na dinâmica da cafeína também foi estudado e tanto na função de correlação quanto no coeficiente de difusão as dinâmicas apresentaram-se mais rápidas com o aumento da temperatura, conforme esperado para fluidos não muito rarefeitos. Na tabela 5.4 apresentamos os valores calculados dos coeficientes de difusão da cafeína para as temperaturas de 313 e 343K.

Os coeficientes de difusão (D) das metilxantinas em CO_2 supercrítico foram computados utilizando-se a relação de Einstein definida na equação 2.24. Podemos observar, através dos valores da tabela 5.3, que o coeficiente de difusão é inversamente proporcional à densidade do sistema. Já o efeito da temperatura tem relação direta com o valor de D (tabela 5.4).

Na figura 5.15 comparamos os resultados obtidos em nossas simulações com os valores experimentais disponíveis na literatura [70]. Essas medidas experimentais estão restritas à região de densidade acima do valor crítico por ser esta a região

Tabela 5.3. Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm²/s) para Cafeína, Teofilina e Teobromina em CO₂ Sc com T=313K. Nas densidades relativas de 0,25 e 2,00 ρ_c com $\rho_c = 0,468\text{g/cm}^3$.

Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm ² /s)			
ρ/ρ_c	Cafeína	Teofilina	Teobromina
0,25	6,40±0,24	5,83±0,16	6,32±0,80
2,00	0,54±0,01	0,62±0,01	0,55±0,03

Tabela 5.4. Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm²/s) para a cafeína nas temperaturas de 313K e 343K

Cafeína - D (10^{-4} cm ² /s)		
ρ/ρ_c	313K	343K
0,25	6,40±0,24	6,87±0,12
2,00	0,54±0,01	0,63±0,03

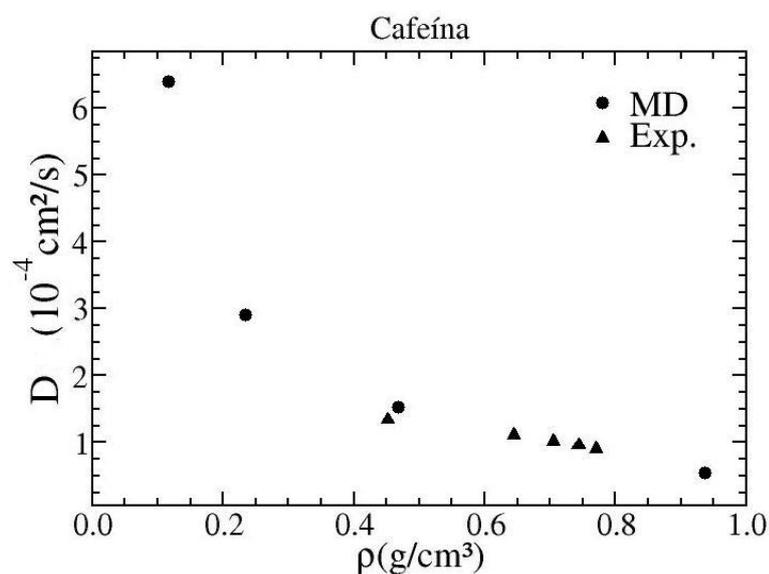


Figura 5.15. Coeficiente de difusão para a cafeína, obtidos por simulação (círculos) comparados aos valores experimentais (triângulos) à 313K.

de interesse nos processos de extração e separação. Para esta região existe uma excelente concordância entre os resultados experimentais e os valores calculados em nossas simulações.

5.5 Conclusões

Através das funções $g_{ss}(s)$ é possível obter a distribuição de solventes em torno no soluto independente da forma deste soluto e através dessa função calculamos o número de coordenação de primeira camada. Pode-se mostrar desta forma o fenômeno de aumento de densidade local observados em sistemas com fluidos supercríticos.

Mostramos ainda, com o auxílio do mapa de cores das densidades relativas, que esta camada de solvatação não é homogênea, ficando concentrada em algumas regiões preferenciais, evidenciando que o conceito de “*cluster*” de solventes deve ser entendido como um conceito de valor médio.

A função g_{ss} mostrou que é energeticamente mais favorável aos solventes pertencerem a primeira camada de solvatação das dimetilxantinas teobromina e teofilina do que da cafeína.

Nos cálculos de dinâmica observamos que as dimetilxantinas possuem dinâmica reorientacional mais rápidas do que a cafeína para um mesmo estado termodinâmico. Apesar dessas medidas, observa-se experimentalmente que a solubilidade da cafeína é pelo menos duas ordens de grandeza superior às dimetilxantinas evidenciando a importância das interações soluto-soluto, pois as dimetilxantinas podem formar ligações de hidrogênio entre si o que não ocorre com a cafeína.

Os coeficientes de difusão da cafeína calculados por simulação concordaram muito bem com os valores experimentais.

Capítulo 6

Metilxantinas em CO₂ com etanol como co-solvente

6.1 Introdução

A capacidade do CO₂ solubilizar moléculas polares é limitada mesmo em altas densidades, com implicações diretas no custo dos processos de extração devido à necessidade de uma maior quantidade de CO₂. A adição de pequenas quantidades de compostos polares (co-solventes ou modificadores), miscíveis em CO₂, podem aumentar esta capacidade melhorando o desempenho do solvente na extração de solutos polares. Diversos compostos polares têm sido estudados como co-solventes dentre eles os mais utilizados são o metanol e o etanol, sendo este último o mais empregado em extração supercrítica devida a sua baixa toxicidade.

Foster e colaboradores desenvolveram um estudo sistemático do efeito da adição do co-solvente na extração supercrítica utilizando 7 diferentes substâncias (acetato de etila, acetona, metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol) relacionando as qualidades de um co-solvente com a habilidade dele formar ligações de hidrogênio [71, 72]. Já Lang e Wai em seu artigo de revisão sobre os processos de extração e separação supercrítica de produtos naturais citam 17 substâncias estudadas como co-solventes. Observam ainda que o efeito da adição do co-solvente nestes processos é complexo pois, devem levar em conta as diferentes formas de interações com o soluto e os efeitos sobre a matriz sólida de onde as substâncias serão extraídas. Alertam ainda para o fato de que a inclusão destes modificadores podem diminuir a seletividade do solvente [73].

Neste capítulo estudaremos como as propriedades de estrutura e de dinâmicas dos solutos cafeína, teobromina e teofilina são afetadas pela presença do co-solvente

etanol. Estes sistemas foram estudados experimentalmente e constatou-se que a adição de uma pequena quantidade de co-solvente polar aumenta a solubilidade da cafeína em até cinco vezes [74].

As simulações foram realizadas nos sistemas formados por um soluto (cafeína, teobromina e teofilina) em uma mistura com 300 moléculas de CO₂ e 15 de etanol como co-solvente ($\approx 95\%$ CO₂ e 5% de etanol) nas densidades relativas de $0,25 \rho_c$ e $2,00 \rho_c$ nas temperaturas de 313 e 343 K para cada soluto.

Tabela 6.1. **Dimensão dos lados das caixas cúbicas de simulação (L) para os sistemas metilxantinas/CO₂+etanol.**

ρ/ρ_c	Cafeína	Teobromina e Teofilina
	L (Å)	L (Å)
0,25	58,47	58,45
2,00	29,24	29,23

Foram aplicadas condições periódicas de contorno, algoritmos “Velocit Verlet” e “SHAKE”. Empregamos ainda um raio de corte igual a metade do lado da caixa de simulação e as interações eletrostáticas foram computadas usando PME-“*Particle Mesh Ewald*”.

6.2 Propriedades de Estrutura

Nas funções $g_{ss}(s)$ não são feitas distinções quanto ao tipo de molécula na mistura solvente + co-solvente encontradas nas camadas de solvatação.

Através da figura 6.1 podemos observar que nestes sistemas a diferença entre os picos das funções $g_{ss}(s)$ dos três solutos é relativamente menor se comparado com as mesmas funções calculadas para o sistema com CO₂ puro (Figura 5.4), esta diferença é menor ainda para o sistema em densidade alta.

As distâncias médias de contato dos solvente em torno do soluto são de $\approx 3,33 \text{ \AA}$ para a cafeína e de $\approx 3,25 \text{ \AA}$ para os outros solutos, como ocorre para o solvente puro.

Apresentamos no painel superior da figura 6.2 uma comparação entre as funções g_{ss} da cafeína calculadas para os sistemas com co-solvente e as calculadas no

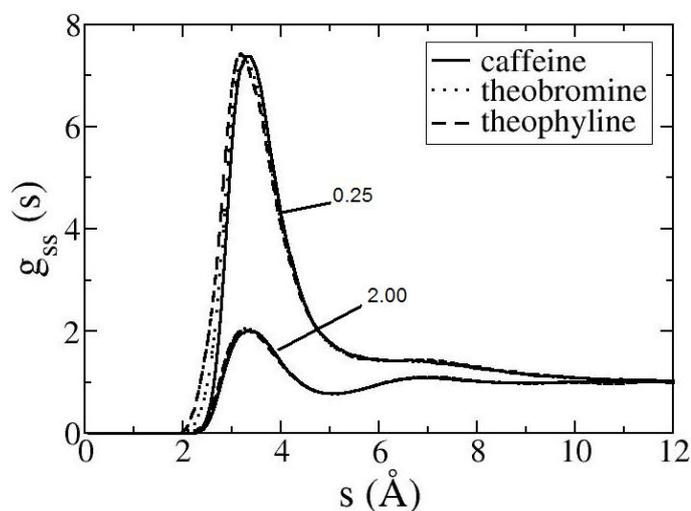


Figura 6.1. Função $g_{ss}(s)$ para os solutos cafeína, teobromina e teofilina com $T=313K$ para $\rho = 0.25\rho_c$ e $2.00\rho_c$.

capítulo anterior (CO_2 puro). No painel inferior os resultados da função de energia $a_\Omega(s)$ (equação 2.23), onde temos que o benefício energético do solvente permanecer na primeira camada de solvatação é maior para os sistemas com co-solvente. Esta diferença de ganho de energia livre é maior para a densidade baixa. Os resultados da função de energia $a_\Omega(s)$ obtidos para a teobromina e teofilina são semelhantes aos descritos para a cafeína e por esse motivo não estão apresentados aqui.

Tabela 6.2. Número de coordenação N_1 para as três metilxantinas em estudo com e sem co-solvente com $T=313K$

		Cafeína	Teofilina	Teobromina
ρ/ρ_c	Sistema	N_1	N_1	N_1
0,25	puro	4,5	4,4	4,4
	co-solv.	8,8	8,5	8,2
2,00	puro	22,0	20,5	20,6
	co-solv.	22,5	20,8	20,9

A diferença das funções g_{ss} refletem um aumento do número de solventes em torno do soluto, principalmente na baixa densidade. Para dimensionar este aumento é necessário calcular o número médio de moléculas de solvente na primeira

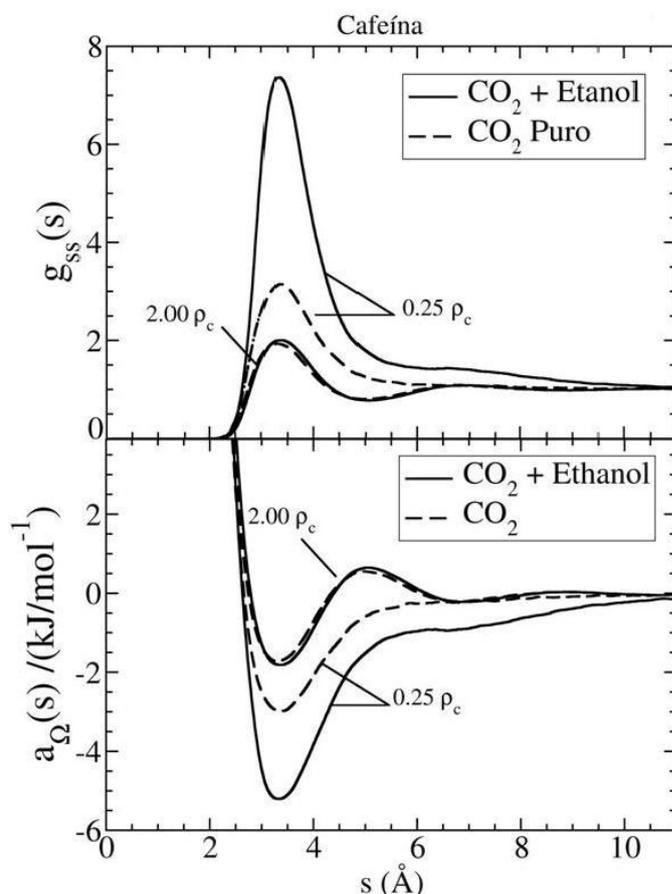


Figura 6.2. Função $g_{ss}(s)$ e a equivalente função de energia livre $a_{\Omega}(s)$ para os sistemas cafeína/CO₂+etanol em comparação ao sistema só com CO₂ puro. Para as densidades alta e baixa para $T=313K$

camada de solvatação não-esférica (N_1) para os três solutos. Os resultados para as duas densidades estudadas encontram-se na tabela 6.2. Podemos ver que a inclusão do co-solvente no sistema soluto/CO₂ praticamente dobra o número de solventes presente na primeira camada de solvatação, quando a densidade é de $0,25 \rho_c$. Para a densidade alta também ocorre um aumento no valor de N_1 , mas bem menos pronunciado devido ao efeito de empacotamento à que as moléculas de solvente estão sujeitas nesta densidade.

Com a finalidade de determinar quantas moléculas de CO₂ e de etanol estão presentes na primeira camada de solvatação foi calculado um novo histograma separando as moléculas de solvente das do co-solvente. Os valores de N_1 separados

Tabela 6.3. Número de coordenação N_1 para as três metilxantinas em estudo com e sem co-solvente com $T=313K$

ρ/ρ_c	Temp. (K)	Cafeína		Teofilina		Teobromina	
		N_{1CO_2}	$N_{1etanol}$	N_{1CO_2}	$N_{1etanol}$	N_{1CO_2}	$N_{1etanol}$
0,25	313	6,1	2,7	5,6	2,9	5,7	2,5
	343	5,4	1,1	5,0	1,4	4,6	1,9
2,00	313	20,7	1,8	18,6	2,2	18,9	2,0
	343	20,5	1,6	18,8	1,8	19,1	1,6

são apresentados na tabela 6.3. De maneira geral a temperatura tem um efeito mais intenso sobre as moléculas de etanol. Na baixa densidade observamos que o número de etanol se reduz pela metade quando a temperatura passa de 313 para 343K enquanto que para o CO_2 observa-se uma redução média de 15% no valor de N_1 . Já para a densidade alta com o aumento de temperatura temos uma redução média de 15% no número de co-solventes enquanto que os solventes permanecem praticamente estáveis. Experimentalmente, para densidades baixas, é observado uma redução da solubilidade com o aumento da temperatura [74], coerente com as reduções de N_1 observadas em nossos cálculos.

Para uma análise qualitativa sobre a distribuição de solventes em torno do soluto bem como para a visualização do aumento de densidade local foram calculados os mapas de densidades relativas para os três solutos. São apresentados dois painéis. Na figura ref fig:purocosolvall comparamos os perfis de densidade dos solutos no solvente puro com o soluto no solvente+co-solvente. Já o apresentado na figura 6.3 é formado por três diferentes mapas para cada um dos solutos. De cima para baixo o primeiro considera os valores relativos ao solvente como um todo sem fazer distinção ao tipo de molécula (os três mapas da linha superior), em seguida o mapa criado considerando só o solvente CO_2 (mapas centrais) e um último só considerando o co-solvente etanol. Como eles são determinados em função das densidades relativas foi necessário o uso de duas escalas diferentes pois, quando consideramos apenas a presença do etanol na caixa de simulação temos uma densidade média reduzida (existem ao todo 15 moléculas de etanol) e conseqüentemente uma densidade relativa muito alta.

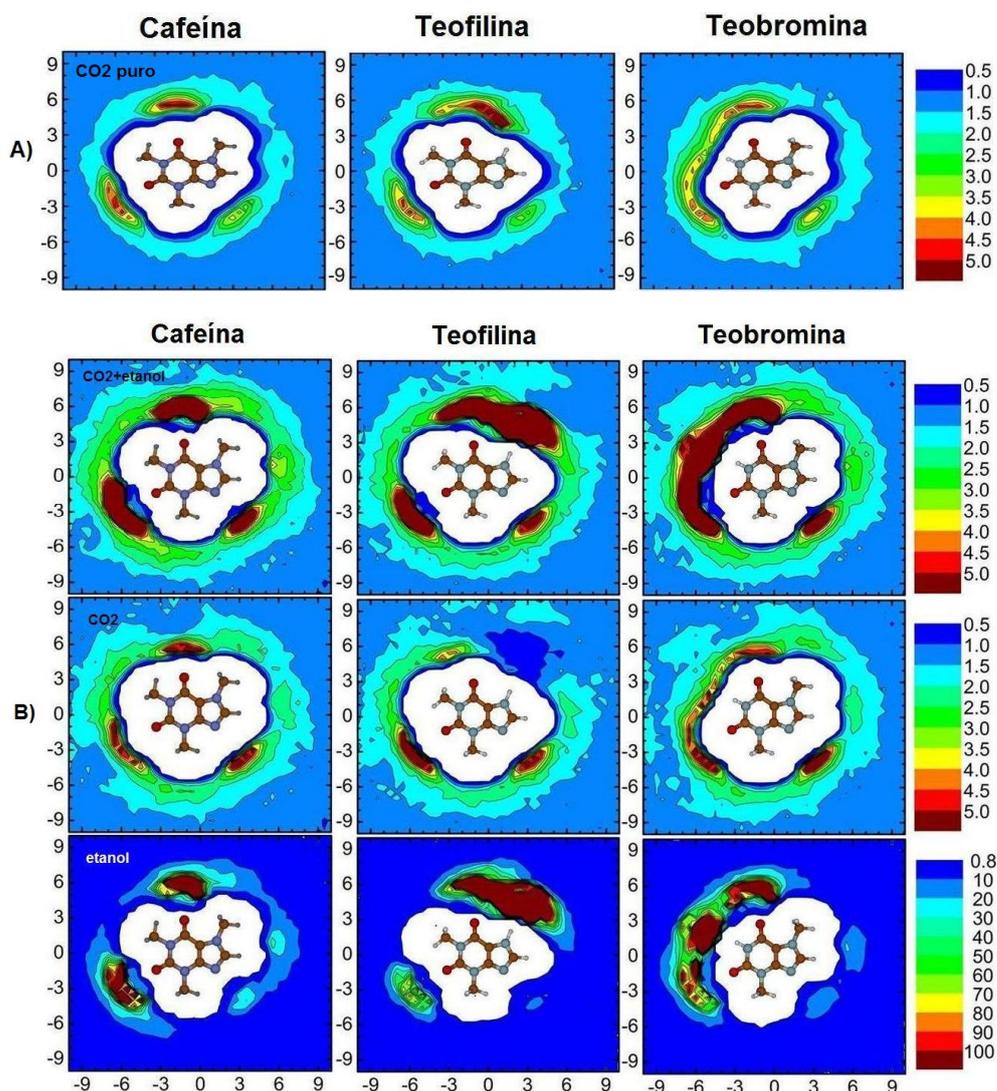


Figura 6.3. Painéis com os mapas de cores das densidades relativas para a cafeína, teofilina e teobromina com $T=313\text{K}$ e $\rho = 0,25\rho_c$. Cada quadro apresenta uma área de $20 \times 20 \text{ \AA}^2$. O painel A apresenta as distribuições para CO₂ puro do capítulo anterior. No painel B temos a distribuição de densidade para o sistema CO₂+co-solvente. Onde a primeira linha do painel B apresenta as distribuições considerando todo o solvente, isto é, sem fazer distinção quanto ao tipo de molécula presente no solvente, na linha central estão as distribuições considerando só o CO₂ e na última linha temos as distribuições relativas ao etanol cuja escala de cores tem valores relativos diferentes das demais.

Observamos através da figura 6.3 que as distribuições de densidade para os solutos continuam semelhantes em forma mas com aumento da intensidade na comparação com os mapas para o CO₂ puro. A maior diferença observada na teofilina é a ocorrência de uma grande concentração de solventes no nitrogênio N9 do anel de cinco átomos, que é o átomo que diferencia a molécula da cafeína pela ausência do grupo metil ligado a ele. Na teobromina pode-se perceber também um aumento na densidade relativa, mas agora, no nitrogênio N6 entre as duas carbonilas que é onde ocorre a ausência do grupo metil em comparação com a cafeína.

Quando observamos a segunda e terceira linha de mapas da figura 6.3 podemos constatar que no caso da cafeína as moléculas de etanol concentram-se nas carbonilas da molécula indicando uma substituição do CO₂ pelo etanol. Para a teofilina esta substituição fica mais evidente quando observamos a região azul escuro no mapa de densidades do CO₂ (segundo mapa da segunda linha) próximo ao nitrogênio N9 e a mesma região no mapa do etanol (terceira linha) apresentando uma alta concentração relativa. Uma análise semelhante pode ser feita para a teobromina só que neste caso considerando a concentração de etanol fica mais evidente na região próxima ao nitrogênio N6.

Estes mapas mostram ainda que o etanol concentra-se preferencialmente nas regiões onde são possíveis a formação de ligações de hidrogênio entre o soluto e os co-solventes. Isto nos levou a investigar a formação dessas ligações de hidrogênio usando para tanto o critério geométrico descrito no capítulo 2.

A figura 6.4 apresenta o número médio de ligações de hidrogênio simultâneas entre a cafeína e o etanol nos dois estados termodinâmicos estudados ($\rho = 0,25$ e $2,00 \rho_c$). As distribuições para a teofilina e a teobromina são apresentadas na figura 6.5. Uma propriedade comum aos três solutos é o comportamento das ligações de hidrogênio na densidade alta onde o número de configurações que não apresentam ligações de hidrogênio representam a maioria das configurações com uma terça parte das configurações apresentando uma ligação. Na cafeína ocorrem no máximo duas ligações simultâneas sendo que na baixa densidade prevalecem as configurações com uma ligação de hidrogênio. Já a teofilina e a teobromina apresentam configurações com até três ligações simultâneas onde prevalecem as configurações com duas ligações de hidrogênio para a teofilina e um equilíbrio de

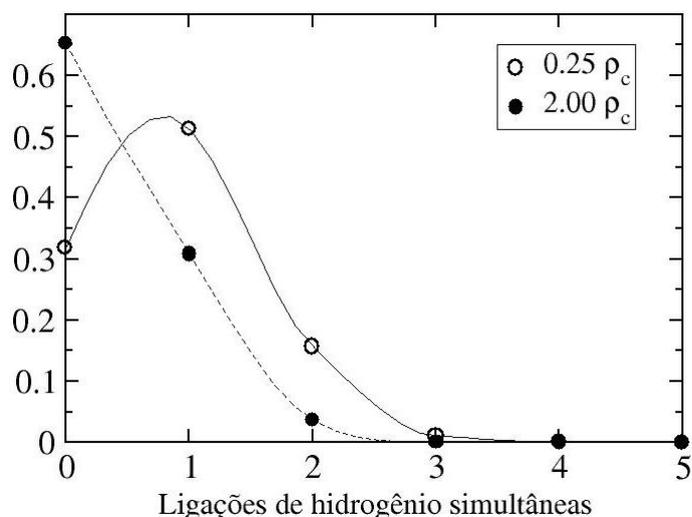


Figura 6.4. Distribuição do número de ligações de hidrogênio entre a cafeína e o etanol para $T=313K$ nas densidades baixa e alta. As linhas são apenas para guiar os olhos.

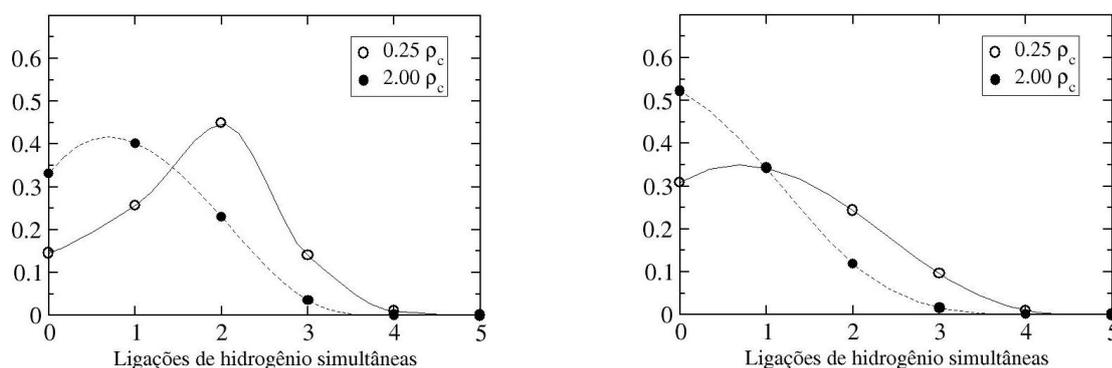


Figura 6.5. Distribuição do número de ligações de hidrogênio simultâneas entre o soluto e as moléculas de etanol. O gráfico da esquerda apresenta os valores encontrados para a teofilina e o da direita os valores para a teobromina. Ambas as distribuições foram determinadas na temperatura de 313K para as duas densidades estudadas

configurações com zero, uma e duas ligações para a teobromina. A faixa de valores encontrados mostra que a formação de ligações de hidrogênio entre duas moléculas é um processo dinâmico, ou seja, não há um número fixo de ligações de hidrogênio entre o soluto e o etanol, mas uma distribuição decorrente da flutuação do número de ligações ao longo do tempo.

Tabela 6.4. Número médio de ligações de hidrogênio entre os solutos (metilxantinas) e os solventes+co-solventes para $T=313K$

ρ/ρ_c	Temp (K)	Número médio de ligações de hidrogênio		
		Cafeína	Teofilina	Teobromina
0,25	313	0,8	1,6	1,2
	343	0,4	1,2	0,6
2,00	313	0,4	1,0	0,6
	343	0,3	0,8	0,4

Na tabela 6.4 estão os resultados dos números médios de ligações de hidrogênio calculados para as temperaturas de 313 e 343K nas densidades alta e baixa. Os solutos teofilina e teobromina, que possuem um grupo metil a menos em relação à cafeína, possuem em média um número maior de ligações, mas em todos os casos essas médias diminuem com o aumento da temperatura e/ou densidade, sendo os sistemas com teofilina os que apresentam os maiores valores médios em todos os sistemas e os menos sensíveis à variação da temperatura, principalmente na densidade alta.

6.3 Propriedades Dinâmicas

No capítulo anterior comparamos satisfatoriamente os coeficientes de difusão (D) calculados em nossas simulações (Equação 2.24) com os valores experimentais. Agora as propriedades dinâmicas dos sistemas com co-solvente serão comparados aos sistemas com CO₂ puro. Também verificaremos os efeitos da temperatura e densidade sobre as propriedades dinâmicas. Para os sistemas com co-solvente não encontramos valores experimentais disponíveis na literatura para comparação.

Os coeficientes de difusão (D) dos três solutos para as temperaturas de 313 e 343K nas densidades baixa e alta encontram-se na tabela 6.5. Os valores calculados são equivalentes para os três solutos com a teofilina apresentando uma difusão mais rápida. Os efeitos da temperatura sobre D são diretamente proporcionais sendo mais acentuados para os sistemas com baixa densidade onde o aumento médio do seu valor é de 57% enquanto que para a densidade alta a variação fica em 20%

Tabela 6.5. Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm²/s) para Cafeína, Teofilina e Teobromina em CO₂+co-solvente para T=313K e T=343K. Nas densidades relativas de 0,25 e 2,00 ρ_c ($\rho_c = 0,468$ g/cm³).

		Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm ² /s)		
ρ/ρ_c	Temp (K)	Cafeína	Teofilina	Teobromina
0,25	313	3,31±0,10	3,36±0,13	3,25±0,11
	343	5,17±0,21	5,54±0,32	4,84±0,04
2,00	313	0,42±0,01	0,50±0,01	0,46±0,01
	343	0,56±0,03	0,53±0,01	0,55±0,01

Tabela 6.6. Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm²/s) para Cafeína, Teofilina e Teobromina em CO₂ puro e CO₂+co-solvente para T=313K. Nas densidades relativas de 0,25 e 2,00 ρ_c ($\rho_c = 0,468$ g/cm³).

		Coeficientes de Difusão (D) (10^{-4} cm ² /s)		
ρ/ρ_c	Sistema	Cafeína	Teofilina	Teobromina
0,25	puro	6,40±0,24	5,83±0,16	6,32±0,80
	co-solv.	3,31±0,10	3,36±0,13	3,25±0,11
2,00	puro	0,54±0,01	0,62±0,01	0,55±0,03
	co-solv.	0,42±0,01	0,50±0,01	0,46±0,01

para um aumento de 10% na temperatura. E são inversamente proporcionais à variação da densidade do sistema. Observamos com o auxílio da tabela 6.6 que os valores de D são menores do que os computados para o solvente puro, resultado este atribuído às interações entre o soluto e os co-solventes. Essas interações acabam intensificando o efeito de aumento de densidade local em torno do soluto criando um efeito de cluster limitando a capacidade de deslocamento do soluto. Diversos autores tem procurado desenvolver modelos teóricos e empíricos para descrever a difusão de solutos em fluidos supercríticos, a maior dificuldade está em incorporar os efeitos do aumento de densidade local fortemente influenciado pela densidade [70].

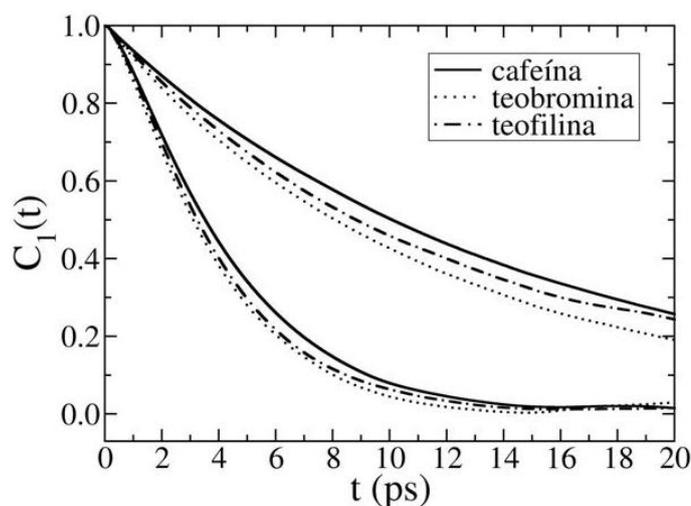


Figura 6.6. Correlação temporal de reorientação do dipolo unitário dos sistemas cafeína, teobromina e teofilina/ CO_2 + co-solvente na temperatura de 313K.

Através das funções de correlações reorientacionais do dipolo unitário para os três solutos, presentes na figura 6.6, podemos perceber que os movimentos da cafeína são mais impedidos do que das outras duas xantinas, como já citado no capítulo anterior, este efeito é atribuído ao fato da cafeína possuir um grupo metil a mais em sua estrutura. Enquanto que para a teobromina e teofilina esta função de correlação apresenta tempos de decaimento menores, sendo a teobromina o soluto com a reorientação mais rápida. Estas diferenças nos tempos de reorientação podem ser explicadas lembrando que a teofilina é o soluto com maior número médio de ligações de hidrogênio que acabam por dificultar o movimento de reorientação das moléculas de teofilina. Este comportamento é encontrado tanto para os sistemas nas densidades baixa quanto na alta.

Na figura 6.7 temos o efeito da temperatura sobre a função de correlação para a cafeína. Na temperatura maior (linha tracejada) ocorre um decaimento mais rápido dessa função em ambas as densidades. O efeito do co-solvente sobre a função de correlação é apresentado na figura 6.8. Os sistemas com co-solvente (linha tracejada) possuem um decaimento mais lento. Esse comportamento da função de correlação pode ser também relacionado ao aumento de densidade local, refletido na diferença do número de moléculas na primeira camada de solvatação não esférica (tabela 6.2).

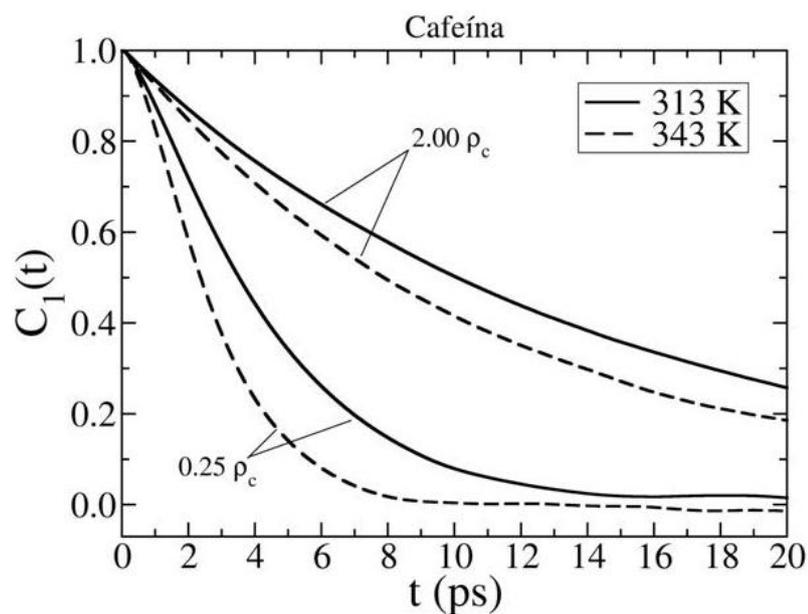


Figura 6.7. Efeito da temperatura na função de correlação de dipolo unitário para a cafeína nas densidades baixa e alta.

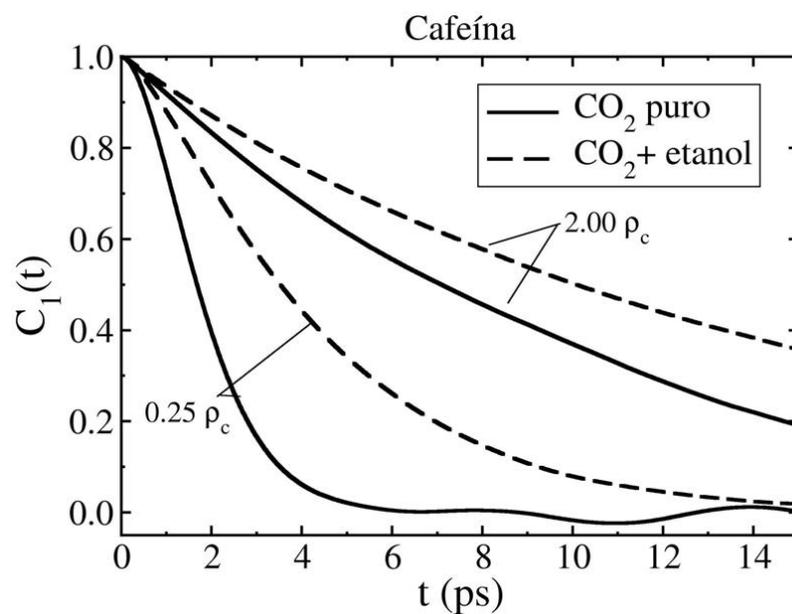


Figura 6.8. Efeito da presença do co-solvente na função de correlação de dipolo unitário para a cafeína nas densidades baixa e alta para $T=313\text{K}$.

6.4 Conclusões

A adição de co-solvente ao CO₂ supercrítico altera a estrutura de solvatação. Essa alteração pode ser verificada pelo aumento do primeiro pico da função $g_{ss}(s)$ e conseqüente aumento do número de solventes presentes na primeira camada de solvatação não-esférica. Quase dobrando o valor de N_1 para a densidade baixa.

Os mapas de densidade relativa mostraram uma concentração maior de solventes nas mesmas regiões observadas para o CO₂ puro no capítulo anterior. Com o etanol concentrando-se nas regiões do soluto onde a formação de ligações de hidrogênio são possíveis, ocorrendo a substituição do CO₂ pelo etanol nessas regiões. Há forte efeito de solvatação preferencial pelo etanol.

As dimetilxantinas apresentam um número médio de ligações de hidrogênio maior quando comparadas com a cafeína.

A presença do co-solvente na mistura provoca uma dinâmica reorientacional e translacional mais lenta nos solutos. Entre os três solutos estudados a cafeína é o soluto com as dinâmicas mais lentas.

Uma elevação na temperatura dos sistemas reduz o valor de N_1 e também o valor médio das ligações de hidrogênio. Mas acelera o decaimento das funções de correlação reorientacional e aumenta os valores dos coeficientes de difusão. Essas variações são mais sensíveis para os sistemas com densidade baixa.

Capítulo 7

Fitofármacos em CO₂ com e sem etanol como co-solvente

7.1 Introdução

Empregaremos aqui a metodologia usada nos estudos das metilxantinas para investigar as principais características da solvatação de dois alcalóides indólicos (Voacangina e Coronaridina) em CO₂ SC puro e CO₂+etanol como co-solvente. Estudos experimentais recentes compararam a extração supercrítica da voacangina com outros processos de extração (extração a baixa pressão e Soxhlet) e concluíram que só através da extração supercrítica é possível obter voacangina em quantidades economicamente viáveis [8,11]. Os alcalóides estudados neste capítulo apresentam uma maior quantidade de átomos, tamanho e massa em comparação às metilxantinas estudadas anteriormente. Na figura 7.1 podemos visualizar as diferenças estruturais entre a voacangina e a cafeína.

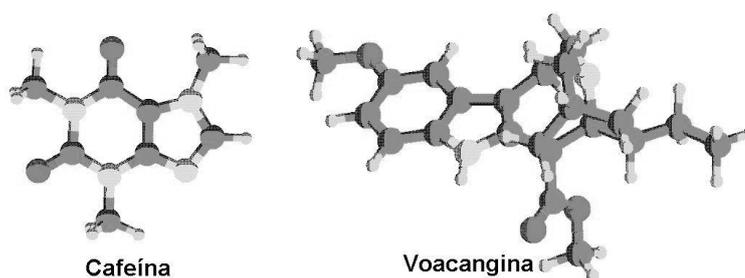


Figura 7.1. Estruturas moleculares da cafeína e voacangina. A cafeína é formada por 24 átomos com massa molar de 194,2 g/mol enquanto a voacangina possui 55 átomos e 368,2 g/mol de massa molar.

As simulações foram realizadas para sistemas formados por um soluto em uma caixa de simulação com 300 moléculas de CO₂ e outro por uma caixa com um soluto em 300 moléculas de CO₂ mais 15 moléculas de etanol, nas densidades de 0,25 ρ_c e 1,92 ρ_c que correspondem, respectivamente, a 0,117 g/cm³ e 0,900 g/cm³ e temperaturas de 308 e 318 K. A densidade alta e as temperaturas foram definidas em função de condições experimentais na extração supercrítica [11].

As moléculas foram inicialmente termalizadas no ensemble canônico (NVT) e as trajetórias para análise foram geradas no ensemble microcanônico (NVE) com passo de simulação de 2 fs.

Tabela 7.1. Dimensão dos lados das caixas cúbicas de simulação (L) para os sistemas voacangina e coronaridina em CO₂ puro e em CO₂+etanol.

Voacangina			Coronaridina		
	CO ₂ puro	CO ₂ +etanol		CO ₂ puro	CO ₂ +etanol
ρ/ρ_c	L (Å)	L (Å)	ρ/ρ_c	L (Å)	L (Å)
0,25	57,76	58,72	0,25	57,71	58,68
1,92	29,26	29,74	1,92	29,24	29,72

Foram aplicadas condições periódicas de contorno, algoritmos “Velocit Verlet” e “SHAKE”. Empregamos ainda um raio de corte igual a metade do lado da caixa de simulação e as interações eletrostáticas foram computadas usando PME-“*Particle Mesh Ewald*”.

7.2 Propriedades de Estrutura

As funções $g_{ss}(s)$ para a coronaridina e para a voacangina foram determinadas para os sistemas com e sem etanol nas densidades de 0,25 ρ_c e 1,92 ρ_c . Para os sistemas com densidade baixa, observando as amplitudes dos primeiros picos da funções $g_{ss}(s)$ na figura 7.2, podemos constatar que a interação da voacangina com o solvente é mais intensa do que a da coronaridina e que a presença do co-solvente etanol reduz essa diferença de amplitude. Através das figuras 7.3 e 7.4 observamos que o efeito do co-solvente etanol nos sistemas com densidade alta (1,92 ρ_c) é menos intenso pois quase não é possível de perceber a diferença entre as duas curvas.

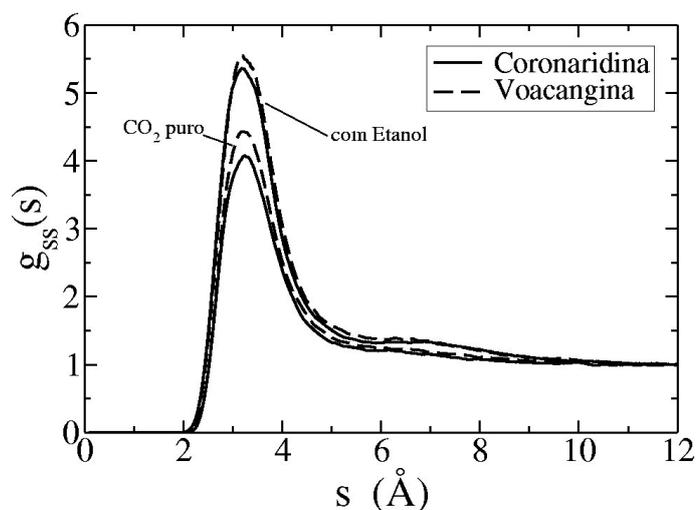


Figura 7.2. Função $g_{ss}(s)$ para a coronaridina e voacangina na densidade baixa ($0,25 \rho_c$) com $T=308K$ nos sistemas soluto/ CO_2 puro e soluto/ CO_2 +etanol

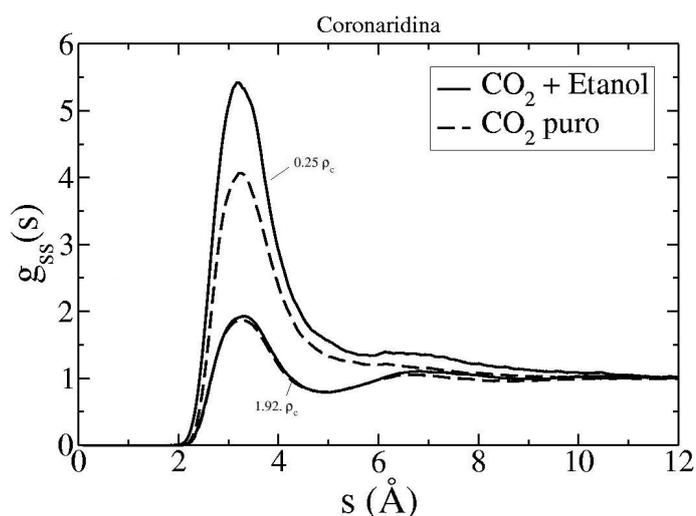


Figura 7.3. Função $g_{ss}(s)$ do soluto coronaridina para $T=308K$ nos sistemas soluto/ CO_2 puro e soluto/ CO_2 +etanol para a densidade de $0,25 \rho_c$ e $1,92 \rho_c$

Como exposto anteriormente, a função g_{ss} independe da forma do soluto. Para os alcalóides indólicos obtemos uma distância média dos solventes em torno dos solutos de $\approx 3,3 \text{ \AA}$ com a largura da primeira camada de solvatação não esférica definida pelo primeiro mínimo em $5,0 \text{ \AA}$. Esses valores são os mesmos observados para a cafeína no capítulo 5.

As amplitudes dos primeiros picos das funções $g_{ss}(s)$ têm correlação direta com o número de coordenação (N_1). Os resultados de N_1 para os sistemas com solvente puro e com co-solvente para as duas densidades estudadas encontram-se na tabela 7.2. Enquanto para as metilxantinas o valor de N_1 quase dobrou quando foi acrescentado etanol ao sistema com densidade baixa (tabela 6.2), na coronaridina e na voacangina este aumentou ficou em cerca de 20%. Já para a densidade alta, observamos um comportamento diferente nos sistemas com etanol: os alcalóides indólicos tiveram um acréscimo médio de uma molécula no valor de N_1 enquanto que nas xantinas esse aumento médio não passou de meia molécula.

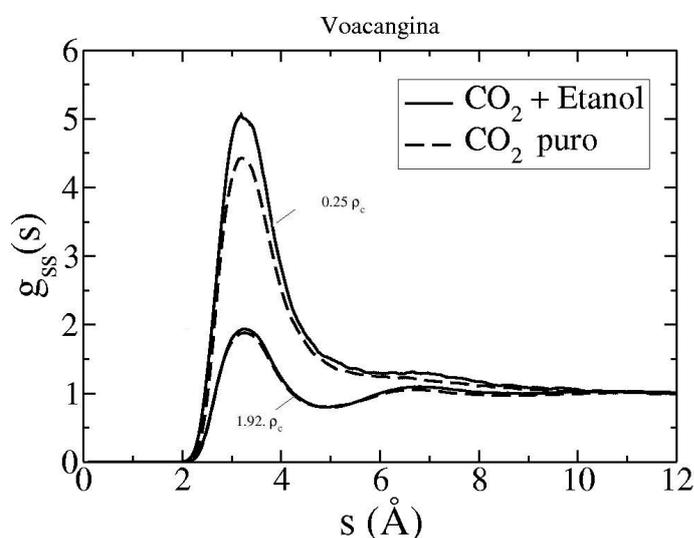


Figura 7.4. Função $g_{ss}(s)$ do soluto voacangina para $T=308K$ nos sistemas soluto/CO₂ puro e soluto/CO₂+etanol para a densidade de $0,25 \rho_c$ e $1,92 \rho_c$.

Um dado que chamou a atenção foi o acréscimo do valor de N_1 com o aumento da densidade. Para a cafeína nos sistemas com etanol, esse valor ficou 2,5 vezes maior, passando de 8,8 para 22,5 moléculas, enquanto que para a voacangina N_1 passou de 10,3 para 34,3 (quase 3,5 vezes). Neste caso, o tamanho das moléculas de coronaridina e voacangina e conseqüentemente suas superfícies maiores favorecem o efeito de empacotamento que ocorre nas altas densidades permitindo uma quantidade maior de solventes em sua primeira camada de solvatação. O número de moléculas de etanol na primeira camada de solvatação ($N_{1_{etanol}}$) permaneceu

Tabela 7.2. Número de coordenação (N_1) para os fitofármacos coronaridina e voacangina para $T=308K$ nos sistemas soluto/ CO_2 e soluto/ CO_2 +etanol.

ρ/ρ_c	Sistema	Coronaridina	Voacangina
		N_1	N_1
0,25	puro	7,7	8,9
	co-solv.	9,9	10,3
1,92	puro	30,9	33,2
	co-solv.	31,7	34,3

Tabela 7.3. Número de coordenação N_1 para o sistema soluto/ CO_2 +etanol, separando os solventes dos co-solventes com $T=308K$. Nas duas densidades estudadas.

ρ/ρ_c	Coronaridina		Voacangina	
	N_{1CO_2}	$N_{1etanol}$	N_{1CO_2}	$N_{1etanol}$
0,25	7,6	2,3	8,0	2,3
1,92	28,1	2,5	30,8	2,2

constante em torno de 2,3 para os dois sistemas tanto na densidade baixa quanto na alta (tabela 7.3).

Tabela 7.4. Efeito da temperatura no número de coordenação N_1 para a voacangina nas densidades alta e baixa.

ρ/ρ_c	Temp (K)	Voacangina
		N_1
0,25	308	8,9
	318	8,5
1,92	308	33,2
	318	33,2

A criação dos mapas de densidades para a voacangina e a coronaridina não foi muito simples. Devido a estrutura complexa da molécula não foi possível definir um único sistema de eixos para gerar os planos que permitissem visualizar com

detalhes todas as regiões de interesse. Assim, definimos dois sistemas de eixos que estão apresentados na figura 7.5.

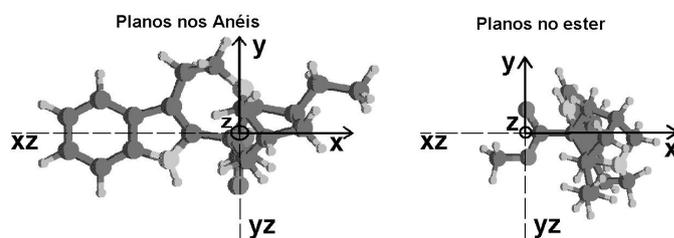


Figura 7.5. Representação dos planos empregados na determinação dos mapas de densidades relativas dos fitofármacos. Na figura da esquerda temos os planos para toda a molécula e na direita os planos em torno do éster. O plano XY é o plano do papel, a linha horizontal apresenta o corte do plano XZ e a vertical o do plano YZ.

O primeiro sistema foi chamado de plano nos anéis onde XY é definido como o plano formado pelo anel aromático e o anel de cinco átomos das moléculas. O plano XZ é formado pelo corte perpendicular ao plano XY na direção entre os anéis permitindo ver as estruturas dos solventes sobre e sob esses anéis e um outro corte perpendicular ao anterior sobre o éster da molécula (plano YZ). O segundo sistema de eixos, chamado de planos no éster, foi escolhido para detalhar a distribuição de solventes neste grupamento da estrutura molecular. O sistema de coordenadas foi definido com o eixo Y passando pelos dois oxigênios e com a origem do sistema centrado no ponto médio entre eles.

A figura 7.6 apresenta o mapa de distribuição de densidade relativa para a coronaridina e a voacangina em CO₂+etanol para os planos dos anéis. No primeiro painel (plano XY) podemos ver que ocorre grande concentração de solvente no nitrogênio do anel de cinco átomos, no painel central (plano XZ) a concentração é sobre e sob os anéis. No terceiro painel é possível observar as concentrações de solvente em torno dos oxigênios do éster sendo a região próxima à carbonila (C=O) a de maior intensidade.

Do ponto de vista da distribuição de solventes em torno do soluto a única diferença percebida entre as duas moléculas está no plano XY. Observa-se na voacangina uma região de densidade mais alta em torno do oxigênio ligado ao anel aromático da molécula, estrutura esta que não está presente na molécula coronari-

dina. Essa estrutura é a responsável pela diferença no valor de N_1 (ver tabela 7.2).

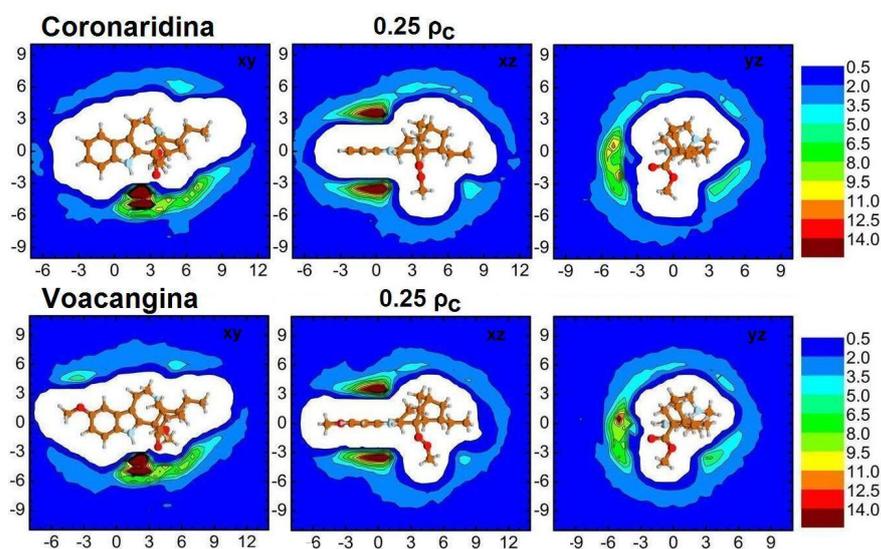


Figura 7.6. Mapa de densidade da coronaridina e voacangina para $\rho = 0,25 \rho_c$ e $T=308K$ nos sistemas com co-solvente. Comparando as distribuições de densidades entre voacangina e coronaridina em torno dos planos dos anéis. Cada quadro apresenta uma área de $22 \times 22 \text{ \AA}^2$.

Os mapas foram concebidos para apresentarem densidades relativas ao “bulk”, dessa forma nos mapas de densidade da figura 7.7, onde temos os sistemas com alta densidade, a heterogeneidade da distribuição fica menos evidente. Mesmo assim é possível visualizar um aumento na densidade local nas mesmas regiões observadas nos mapas para baixa densidade (Figura 7.6).

O terceiro painel apresenta uma comparação entre as densidades relativas dos dois solutos em torno do éster para a densidade mais baixa estudada (Figura 7.8). As distribuições dos solventes são muito semelhantes para os dois solutos. As regiões próximas aos oxigênios apresentam uma maior densidade relativa, sendo a região do oxigênio da carbonila ($C=O$) tem uma maior intensidade, como foi observado nas metilxantinas, confirmando que esta estrutura é importante no processo de solvatação. Para simplificar a visualização, no plano YZ representados apenas os átomos do soluto que pertencem ao plano.

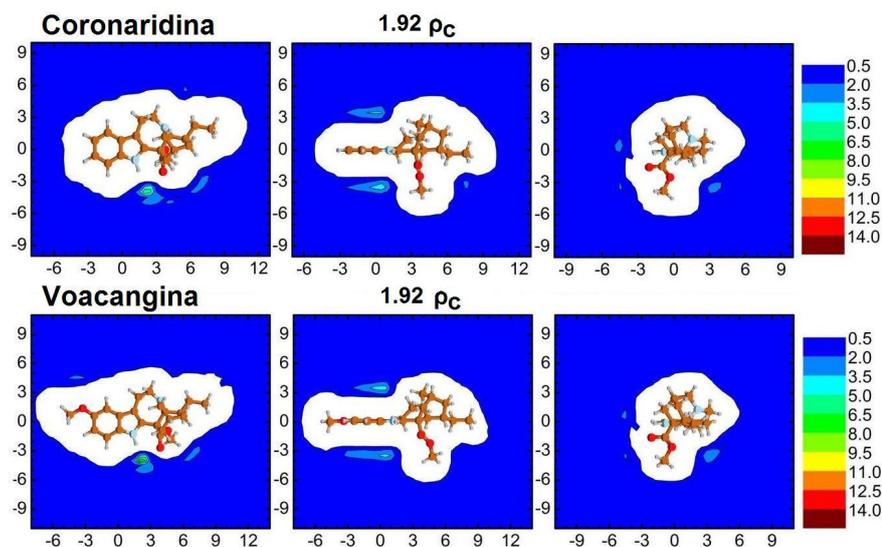


Figura 7.7. Mapa de densidade da coronaridina e voacangina para $\rho = 1,92 \rho_c$ e $T=308\text{K}$ nos sistemas com co-solvente. Comparando as distribuições de densidades entre voacangina e coronaridina em torno dos planos dos anéis.

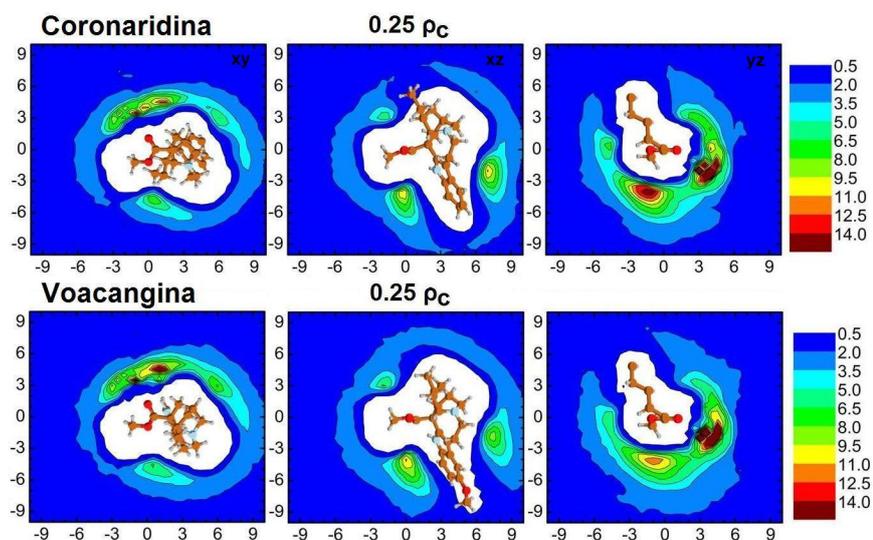


Figura 7.8. Mapa de densidade da coronaridina e voacangina para $\rho = 0,25\rho_c$ e $T=308\text{K}$ nos sistemas com co-solvente. Comparando as distribuições de densidades entre voacangina e coronaridina em torno do éster.

Para detalhar a participação do solvente e do co-solvente na formação da camada de solvatação criamos mapas de densidade separados para o solvente e co-

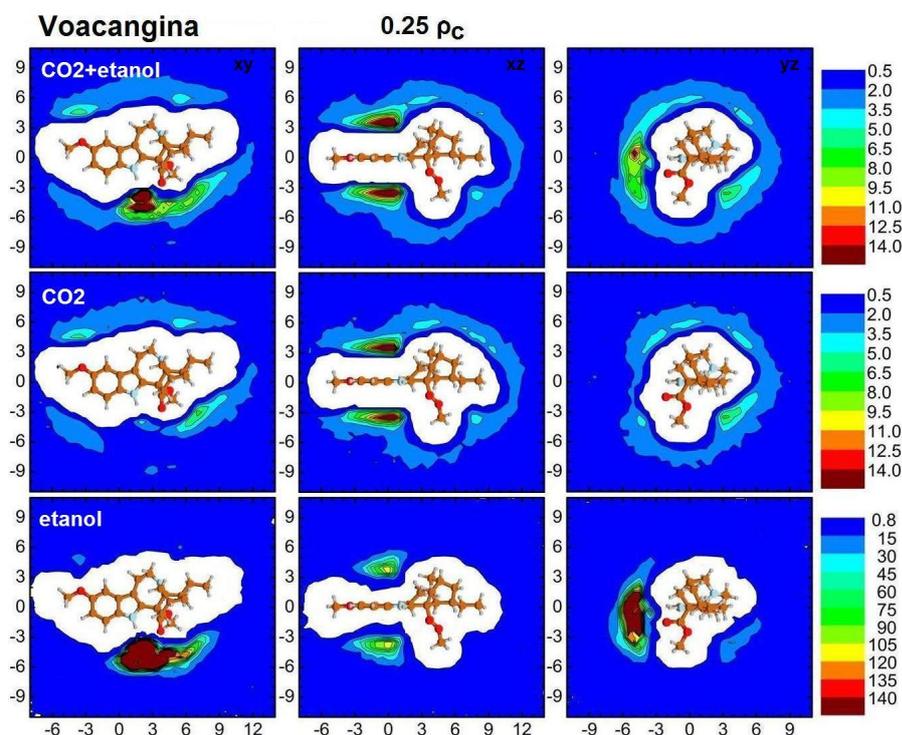


Figura 7.9. Mapa de densidade da voacangina para $\rho = 0,25\rho_c$ e 308K no sistema CO_2 /etanol. Comparando as contribuições do CO_2 e do etanol nas distribuições de densidades em torno dos anéis. Cada quadro apresenta uma área de $22 \times 22 \text{ \AA}^2$. A primeira linha do painel apresenta os mapas obtidos considerando todo o solvente, sem fazer distinção quanto ao tipo de molécula, na linha central estão os mapas considerando só os CO_2 e na última linha temos as distribuições relativas ao etanol cuja escala de cores tem valores diferentes das escalas anteriores.

solvente. Assim na figura 7.9 a primeira linha apresenta os mapas para os sistemas com solvente + co-solvente. Na segunda linha estão os mapas considerando apenas a presença do CO_2 e na terceira linha de figuras temos os três mapas onde são considerados apenas o co-solvente etanol. A diferença de escala para os mapas considerando só o etanol é devido a pequena quantidade de co-solvente na caixa de simulação. Observando a primeira coluna e terceira linha podemos ver uma alta concentração de co-solvente próximo ao nitrogênio do anel de cinco átomos e na segunda linha uma redução da concentração de solvente nesta mesma região, isto é, ocorre uma substituição do CO_2 pelo co-solvente etanol. Essa substituição é

também bem evidente na região em torno da carbonila da molécula como podemos observar na terceira coluna de mapas. Já nos anéis (segunda coluna) é o CO₂ que parece prevalecer em relação ao etanol. Fica evidente que nas estruturas onde são possíveis as ligações de hidrogênio ocorrem a substituição do CO₂ pelo etanol.

A etapa final da análise da estrutura de solvatação foi a criação do histograma de distribuição de ligações de hidrogênio simultâneas entre o soluto e os solventes. Os histogramas foram criados para a voacangina e a coronaridina usando o critério geométrico nas duas densidades estudadas neste capítulo e são apresentados na figura 7.10. Na densidade baixa (0,25 ρ_c) os dois solutos apresentam uma distribuição bem semelhante onde predominam as configurações com duas ligações. Para a densidade alta observa-se uma redução no número de ligações de hidrogênio e conseqüente aumento do número de configurações onde as ligações de hidrogênio não ocorrem. Essa redução é mais acentuada para a coronaridina onde este valor passou de 25% para 59% com o aumento da densidade. Na média o sistema com voacangina apresenta um número maior de ligações de hidrogênio em comparação com a coronaridina (tabela 7.5).

Tabela 7.5. Número médio de ligações de hidrogênio entre os solutos (voacangina e coronaridina) e os co-solventes para T=308K

Número médio de ligações de hidrogênio		
ρ/ρ_c	Voacangina	Coronaridina
0,25	1,3	1,2
1,92	0,8	0,6

7.3 Propriedades Dinâmicas

As funções de correlação reorientacional do dipolo unitário para os sistemas com CO₂ puro e CO₂+etanol para a coronaridina e a voacangina foram determinados pela equação 2.25.

Nas figuras 7.11 e 7.12 observamos que nos sistemas com co-solvente (linhas tracejadas) a função de correlação decai mais lentamente indicando uma reorientação mais lenta. Este comportamento é observado nos dois solutos e para as

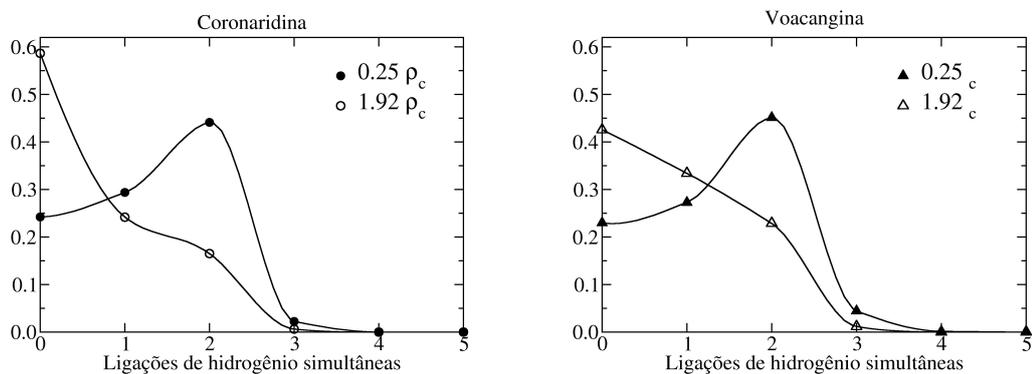


Figura 7.10. Distribuição do número de ligações de hidrogênio simultâneas entre os fitofármacos e o co-solvente etanol. O gráfico da esquerda apresenta os valores encontrados para a coronaridina e o da direita os valores para a voacangina. Ambas as distribuições foram determinados na temperatura de 308K para as duas densidades estudadas. As linhas são apenas guias para os olhos.

duas densidades estudadas. Isto é devido a forte interação via ligações de hidrogênio observada entre o co-solvente e o soluto que amplia o efeito de aumento de densidade local em torno do soluto, típico de fluidos supercríticos, dificultando a deslocamento do soluto no meio.

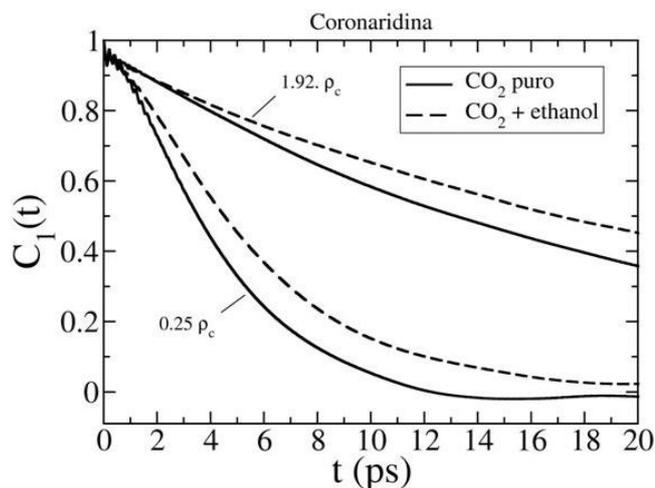


Figura 7.11. Efeito do co-solvente sobre a Função de Correlação de reorientação do dipolo unitário para a coronaridina à 308K para densidade alta e baixa

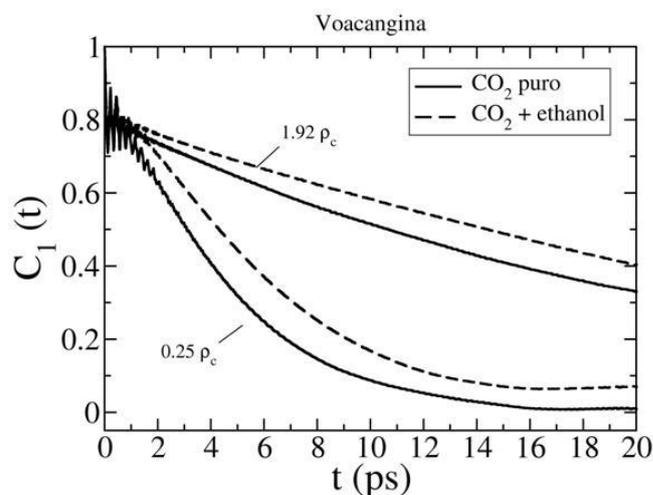


Figura 7.12. Efeito do co-solvente sobre a Função de Correlação de reorientação do dipolo unitário para a voacangina à 308K para densidade alta e baixa

Os efeitos da temperatura são visualizados na figura 7.13 que apresenta os resultados da função de correlação reorientacional para o sistema voacangina/CO₂ puro nas temperaturas de 308K (linha cheia) e 318K (linha tracejada). Com o aumento da temperatura a molécula perde correlação mais rapidamente indicando que a sua dinâmica reorientacional torna-se mais rápida.

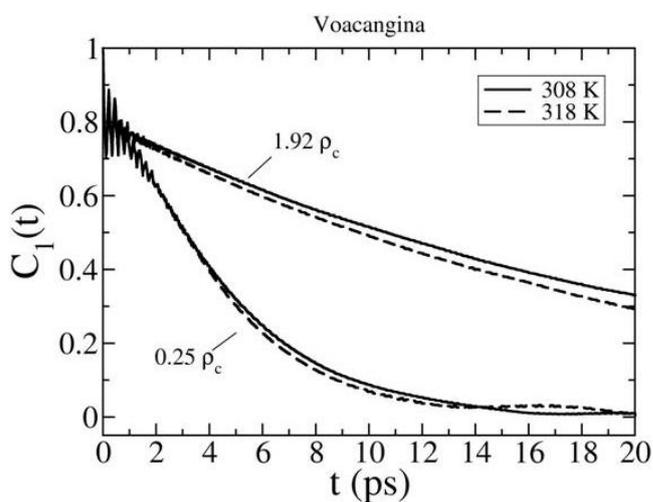


Figura 7.13. Função de correlação da voacangina em CO₂ puro nas temperaturas de 308K e 318K.

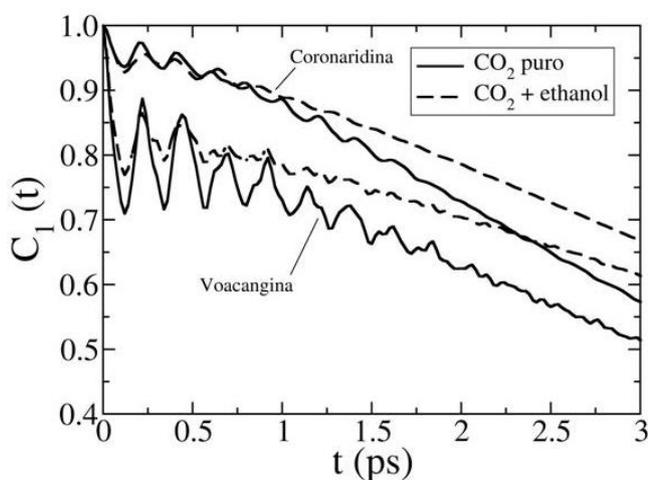


Figura 7.14. Função de correlação do dipolo da coronaridina e da voacangina em CO_2 com $T=308\text{K}$ e densidade de $0,25 \rho_c$. Destaque para o comportamento da função em tempo curto.

As funções de correlação reorientacional do dipolo unitário para a coronaridina e voacangina apresentam um componente oscilatório de tempo curto que é consequência do movimento de torção do éster presente nas moléculas já que o restante da estrutura molecular é mantida rígida. A função de correlação capta essas alterações no dipolo unitário. Na figura 7.14 damos um destaque neste movimento oscilatório apresentando a função de correlação para tempos curtos. As curvas são todas para a baixa densidade para os sistemas com e sem co-solvente. A voacangina apresenta uma oscilação maior na orientação do seu dipolo unitário em comparação com a coronaridina. Claramente percebe-se que na presença do etanol este movimento é mais atenuado, ou seja, mais impedido do que para os sistemas sem etanol.

Os coeficientes de difusão (D) calculados para a coronaridina e voacangina nos sistemas soluto/ CO_2 e soluto/ $\text{CO}_2 + \text{co-solvente}$ e $T=308\text{K}$ encontram-se relacionados na tabela 7.6. A coronaridina apresenta valores maiores para D nos sistemas com baixa densidade. A presença do etanol diminui os valores dos coeficientes em decorrência das ligações de hidrogênio que o etanol forma com os solutos dificultando a difusão do soluto. Para a densidade alta os dois solutos apresentam um mesmo valor de D .

Tabela 7.6. Coeficientes de Difusão (D) para coronaridina e voacangina em CO₂ puro e CO₂+etanol para T=308K. Nas densidades relativas de 0,25 e 1,92ρ_c (ρ_c = 0,468 g/cm³).

Coeficientes de Difusão (D) (10 ⁻⁴ cm ² /s)			
ρ/ρ _c	Sistema	Coronaridina	Voacangina
0,25	puro	3,7±0,25	3,0±0,15
	co-solv.	3,2±0,22	2,4±0,10
1,92	puro	0,4±0,01	0,4±0,01
	co-solv.	0,3±0,01	0,3±0,01

Não foi possível perceber o efeito do aumento da temperatura sobre os valores do coeficiente de difusão. A tabela 7.7 apresenta valores praticamente equivalentes para os sistemas nas duas temperaturas. Seria esperado valores maiores para temperaturas mais altas, como ocorreu para os sistemas dos capítulos anteriores. Provavelmente devido a pouca diferença entre as temperaturas.

Tabela 7.7. Efeito da temperatura sobre o Coeficientes de Difusão (D) do soluto voacangina em CO₂+etanol para T=308K e T=318K. Nas densidades relativas de 0,25 e 1,92ρ_c (ρ_c = 0,468 g/cm³).

Coeficientes de Difusão (D) (10 ⁻⁴ cm ² /s)		
ρ/ρ _c	Temp (K)	Voacangina
0,25	308	3,0±0,15
	318	3,0±0,11
1,92	308	0,4±0,01
	318	0,4±0,01

7.4 Conclusões

Apresentamos os resultados obtidos nas simulações por dinâmica molecular para a voacangina e a coronaridina em CO₂ supercrítico e CO₂+etanol nas temperaturas de 308 e 318K e densidades de 0,25 ρ_c e 1,92 ρ_c. Em todos os sistemas

estudados as propriedades de estrutura indicaram que a voacangina apresenta uma maior afinidade com o solvente na comparação com a coronaridina. Os mapas de densidade relativa nos permite observar que as regiões em torno dos solutos são compostas por uma distribuição heterogênea de solventes onde as maiores concentrações ocorrem acima e abaixo dos anéis e em torno do éster, principalmente no oxigênio das carbonilas. Estas concentrações relativas são reduzidas quando aumentamos a densidade do “bulk”. Foi possível observar também uma substituição do solvente pelo co-solvente nas estruturas possíveis de formar ligações de hidrogênio (N-H do anel de cinco átomos e no oxigênio da carbonila). Na densidade alta o efeito do empacotamento dos solventes em torno do soluto reduz a formação dessas ligações de hidrogênio.

Analisamos também os efeitos do co-solvente, densidade e temperatura nas propriedades dinâmicas desses fitofármacos. De uma maneira geral as funções de correlação para as baixas densidades apresentam uma dinâmica reorientacional mais rápida devido à maior liberdade de movimento que os solutos possuem neste meio. Na alta densidade o movimento do soluto é impedido pela presença de um número bem maior de solventes resultando em uma dinâmica mais lenta. Quando acrescentamos o co-solvente etanol nas misturas as interações soluto-solventes ficaram mais intensas principalmente pela formação de ligações de hidrogênio dificultando a difusão do soluto através do solvente e tornando as dinâmicas mais lentas. Enquanto o aumento da temperatura tem relação direta com a dinâmica de reorientação dos sistemas.

Capítulo 8

Comentários Finais e Trabalhos Futuros

Neste trabalho empregamos de forma intensa a simulação por Dinâmica Molecular em soluções com diluição infinita de alcalóides em CO₂ e CO₂+etanol numa faixa de temperatura de 308K até 343K e densidades do “bulk” de 0,25 até 2,00 ρ_c .

Testamos a viabilidade do modelo EPM2, escolhido para descrever o CO₂ supercrítico, comparando os resultados obtidos por simulação com os resultados experimentais da literatura.

Foi necessário determinar os parâmetros para os solutos pois eles não são encontrados na literatura. As cargas parciais foram determinadas por cálculos quânticos *ab initio* com os parâmetros de Lennard-Jones obtidos do campo de força OPLS All-Atom. Definimos ainda um potencial de torção para o soluto voacangina e outro para a coronaridina representando a barreira de potencial no movimento do grupo éster dessas duas moléculas.

Calculamos as propriedades de estrutura (Função $g_{ss}(s)$, N1, mapas de densidades relativas e distribuição angular entre os solventes e as carbonilas) e dinâmicas (Função de correlação reorientacional e coeficiente de difusão) para as metilxantinas cafeína, teofilina e teobromina em CO₂ supercrítico. Comparamos os resultados obtidos para a difusão da cafeína em CO₂ supercrítico com valores experimentais disponíveis na literatura.

Estudamos novamente as metilxantinas agora para sistemas contendo etanol como co-solvente. Determinamos as propriedades de estrutura diferenciando a participação do solvente e do co-solvente. Incluímos o estudo sobre as ligações

de hidrogênio formadas entre o soluto e os solventes e determinamos também as propriedades dinâmicas para estes sistemas.

Aplicamos a metodologia desenvolvida nos sistemas com metilxantinas para estudar as propriedades de solvatação em outros dois fitofármacos (voacangina e coronaridina) obtidos por extração supercrítica de plantas nativas do Brasil.

A função $g_{ss}(s)$ nos permitiu obter as distribuições de solventes em torno dos solutos independentemente da forma destes solutos e através dessa função calculamos o número de coordenação de primeira camada de solvatação. Visualizamos o fenômeno de aumento de densidade local observado em sistemas com fluidos supercríticos. A adição de co-solvente ao CO_2 supercrítico intensifica as interações entre solventes e solutos como pode ser verificada pelo aumento do primeiro pico da função $g_{s,s}(s)$ e conseqüente aumento do número de solventes presentes na primeira camada de solvatação não esférica. Para os fitofármacos as propriedades de estrutura indicaram que a voacangina apresenta uma maior afinidade com o solvente na comparação com a coronaridina.

Através dos mapas de cores das densidades relativas observamos que as camadas de solvatação não são homogêneas existindo algumas regiões preferenciais ocupadas pelos solventes, principalmente em torno das carbonilas, presentes em todos os alcalóides estudados. Observamos que entre as carbonilas dos solutos e os solventes CO_2 ocorrem interações do tipo "T", característica de interações do tipo dipolo-quadrupolo. O co-solvente etanol concentra-se nas regiões em torno do soluto onde a formação de ligações de hidrogênio é possível, ocorrendo uma solvatação preferencial pelo etanol nessas regiões.

Pelos resultados das simulações é energeticamente mais favorável aos solventes pertencerem a primeira camada de solvatação das dimetilxantinas teobromina e teofilina do que da cafeína. Essas dimetilxantinas possuem ainda uma dinâmica reorientacional mais rápidas do que a cafeína para um mesmo estado termodinâmico. Apesar dessas medidas observa-se experimentalmente que a solubilidade da cafeína é pelo menos duas ordens de grandeza superior às dimetilxantinas. Esses resultados não estão em contradição com os resultados das solubilidades experimentais pois em nossas simulações os sistemas eram formados por um único solvente. Reforçando a idéia da importância das interações soluto-soluto.

De uma maneira geral as funções de correlação reorientacional para as baixas densidades apresentam uma dinâmica mais rápida devido à maior liberdade de movimento dos solutos nessas condições. Já na alta densidade o movimento do soluto é impedido pela presença de um número maior de solventes resultando em uma dinâmica mais lenta. O acréscimo de co-solvente nas misturas reduz as dinâmicas reorientacionais e difusivas pois as interações soluto-solvente tornam-se mais intensas principalmente pela formação de ligações de hidrogênio dificultando a difusão do soluto através do solvente. Os coeficientes de difusão para o sistema cafeína/ CO_2 calculados por simulação concordaram muito bem com os valores experimentais.

Para o futuro o objetivo é estudar substâncias de interesse comercial como outros fitofármacos e óleos essenciais obtidos a partir de extração supercrítica.

Outro objetivo é determinar a energia livre de solvatação que é uma medida importante da afinidade soluto-solvente que pode ser determinada experimentalmente. É definida como a energia livre associada com a transferência de uma molécula de soluto A de uma posição fixa em um gás ideal para uma posição fixa na solução B mantendo fixas as temperatura e pressão.

Um método usual para o cálculo dessa energia livre, com o auxílio de simulação computacional, é o Método da Inserção. Na prática é muito mais simples “retirar” uma molécula de uma solução do que “inserir” a molécula na solução durante uma simulação. O termo “retirar” em simulação é o equivalente de aniquilar a molécula dentro da solução o que é conseguido reduzindo-se gradativamente os valores dos potenciais de interações intermoleculares de lennard-jones e eletrostáticos (descritos no capítulo 2) até zero, isto é, até os solventes não interagirem mais com o soluto. Esta redução gradativa é conseguida multiplicando os parâmetros do soluto por um fator λ que vai de 1 até 0. A variação da energia calculada neste processo corresponde ao valor da energia livre de solvatação com o sinal trocado.

Durante o doutorado procuramos aplicar este método aos sistemas estudados. Enfrentamos vários problemas durante os cálculos e os resultados obtidos não foram confiáveis devida à vários fatores, entre eles, os principais foram o tamanho das moléculas dos solutos e os níveis de energia e temperatura de um fluido supercrítico. O método descrito funciona muito bem para moléculas pequenas em função das perturbações na estrutura do solvente decorrente da redução de intensi-

dade dos potenciais. Nos fluidos supercríticos as energias e conseqüentemente suas velocidades são altas e durante as reduções nos potenciais foi observado que alguns solventes chegavam a cruzar por dentro dos anéis dos solutos, elevando muito a energia de interação e prejudicando os cálculos.

Muito recentemente Mark Maroncelli e Zenin Su publicaram um trabalho onde calcularam a energia livre de solvatação, para uma série de solutos em diferentes solventes, com uma grande precisão através de uma variação do método de inserção. Este novo método é específico para fluidos supercríticos e minimiza os problemas referentes aos tamanhos dos solutos e energias envolvidas [75]. O método consiste basicamente em realizar uma simulação no ensemble NPT com o solvente puro nas condições termodinâmicas de interesse. Nas configurações geradas localizar cavidades onde o soluto possa ser inserido sem sobreposição com o solvente. Proceder o cálculo da energia de interação entre o soluto e os solventes para diversas orientações do soluto na cavidade e gerar as médias dessa energia de interação que serão usadas no cálculo da energia livre. Nossa intenção é aplicar esta metodologia de cálculo nos sistemas já estudados e nos futuros estudos com novas substâncias.

Referências Bibliográficas

- [1] M. A. McHugh and V. J. Krokonis. *Supercritical Fluids Extraction: Principles and Practice*. Butterworths, 2nd edition, 1994.
- [2] R. Noyori, Guest editor. For recent advances in the application of supercritical fluids in chemistry, see the special issue of Chemical Reviews, *Chemical Reviews*, 99, February 1999.
- [3] J. F. Brenneck. New applications of supercritical fluids. *Chemistry and Industry*, 21:831–834, 1996.
- [4] R. S. Mohamed and G. A. Mansoori. The use of supercritical fluid extraction technology in food processing. *Food Technology Magazine*, 12:34–41, 2002.
- [5] O. S. Usmani, M. G. Belvisi, H. J. Patel, N. Crispino, M. A. Birrell, M. Korbonits, D. Korbonits and P. J. Barnes. Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough. *The FASEB Journal*, 19:231–233, 2005.
- [6] R. S. Mohamed, M. D. A. Saldaña, P. Mazzafera, C. Zetzl and G. Brunner. Extraction of caffeine, theobromine, and cocoa butter from brazilian cocoa beans using supercritical CO₂ and ethane. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 41:6751–6758, 2002.
- [7] W. L. B. Medeiros, I. J. C. Vieira, L. Mathias, R. Braz-Filho and J. Schripsema. A new quaternary indole alkaloid isolated from *Tabernaemontana laeta* Mart. (Apocynaceae). *Journal of Brazilian Chemical Society*, 12:368–372, 2001.

- [8] C. G. Pereira, P. T. V. Rosa and M. A. A. Meireles. Extraction and isolation of indole alkaloids from *tabernaemontana catharinensis* a.dc: Technical and economical analysis. *The Journal of Supercritical Fluids*, In Press:doi:10.1016/j.supflu.2006.07.001, 2006.
- [9] D. C. Soares, C. G. Pereira, M. A. A. Meireles and E. M. B. Saraiva. Anti-leishmania (L.) amazonensis activity of supercritical CO₂+ethanol extracts from *Tabernaemontana Catharinensis*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 45:110–110, 2003.
- [10] C. G. Pereira. Obtenção de extratos de leiteira de dois irmãos, cidrão e manga por extração supercrítica. *Tese de Mestrado, UNICAMP*, 2002.
- [11] C. G. Pereira, M. O. M. Marques, A. S. Barreto, A. C. Siani, E. C. Fernandes and M. A. A. Meireles. Extraction of indole alkaloids from *tabernaemontana catharinensis* using supercritical co₂+ethanol: an evaluation of the process variables and the raw material origin. *The Journal of Supercritical Fluids*, 30:51–61, 2004.
- [12] M. P. Allen and D. Tildesley. *Computer Simulation of Liquids*. Clarendon Press, 1987.
- [13] B. J. Alder and T. E. Wainwright. Phase transitions for a hard sphere system. *The Journal of Chemical Physics*, 27:1208–1209, 1957.
- [14] B. J. Alder and T. E. Wainwright. Studies in molecular dynamics. I.General method. *The Journal of Chemical Physics*, 31:459–466, 1959.
- [15] A. Rahman. Correlations in motion of atoms in liquid argon. *Physics Review A - General Physics*, 136:A405, 1964.
- [16] F. H. Stillinger and A. Rahman. Improved simulation of liquid water by molecular dynamics. *The Journal of Chemical Physics*, 60:1545–1557, 1974.
- [17] D. Rapaport. *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. Cambridge University Press, 1995.

- [18] J. M. Martínez and L. Martínez. Packing optimization for automated generation of complex system's initial configurations for molecular dynamics and docking. *Journal of Computational Chemistry*, 24:819–825, 2003.
- [19] J. W. Ponder. TINKER software tools for molecular design - version 3.9. <http://dasher.wustl.edu/tinker/>, 2001.
- [20] D. S. Maxwell, J. Tirado-Rives and W. L. Jorgensen. A comprehensive study of the rotational energy profiles of organic systems by *ab initio* MO theory, forming a basis for peptide torsional parameters. *Journal of Computational Chemistry*, 16:984–1010, 1995.
- [21] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell and J. Tirado-Rives. Development and testing of the OPLS All-Atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 118:11225–11236, 1996.
- [22] W. L. Jorgensen and N. A. McDonald. Development of an all-atom force field for heterocycles. Properties of liquid pyridine and diazenes. *THEOCHEM-Journal of Molecular Structure*, 424:145–155, 1998.
- [23] N. A. McDonald and W. L. Jorgensen. Development of an all-atom force field for heterocycles. Properties of liquid pyrrole, furan, diazoles and oxazoles. *Journal of Physical Chemistry B*, 102:8049–8059, 1998.
- [24] R. C. Rizzo and W. L. Jorgensen. Opls all-atom model for amines: Resolution of the amine hydration problem. *Journal of the American Chemical Society*, 121:4827–4836, 1999.
- [25] G. A. Kaminski, R. A. Friesner, J. Tirado-Rives and W. L. Jorgensen. Evaluation and reparametrization of the OPLS-AA force field for proteins via comparison with accurate quantum chemical calculations on peptides. *Journal of Physical Chemistry B*, 105:6474–6487, 2001.
- [26] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz Jr., D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell and P. A. Kollman. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids and

- organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 117:5179–5197, 1995.
- [27] N. Foloppe and A. D. MacKerell Jr. All-atom empirical force field for nucleic acids: 1) Parameter optimization based on small molecule and condensed phase macromolecular target data. *Journal of Computational Chemistry*, 21:86–104, 2000.
- [28] A. R. Leach. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. Pearson Education EMA, 2 edition, 2001.
- [29] P. A. Kollman. Advances and continuing challenges in achieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules. *Accounts of Chemical Research*, 29:461–469, 1996.
- [30] D. W. Rogers. *Computational chemistry using the PC*. John Wiley and Sons, Inc., 3rd edition, 2003.
- [31] H. C. Andersen. Rattle: A "velocity" version of the shake algorithm for molecular dynamics calculations. *Journal of Computational Physics*, 52:24–34, 1983.
- [32] U. Essmann, L. Perera, M. L. Berkowitz, T. Darden, H. Lee and L. G. Pedersen. A smooth Particle Mesh Ewald method. *The Journal of Chemical Physics*, 103:8577–8593, 1995.
- [33] T. Darden, D. York and L. G. Pedersen. Particle Mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for ewald sums in large systems. *The Journal of Chemical Physics*, 98:10089–10092, 1993.
- [34] P. Cipriani, M. Nardone and F.P. Ricci. Neutron diffraction measurements on CO_2 in both undercritical and supercritical states. *Physica B: Physics of Condensed Matter*, 241:940–946, 1998.
- [35] P. Cipriani, M. Nardone, F. P. Ricci and M. A. Ricci. Orientational correlations in liquid and supercritical CO_2 : Neutron diffraction experiments and molecular dynamics simulations. *Molecular Physics*, 99:301–308, 2001.

- [36] B. M. Ladanyi and M. S. Skaf. Computer simulation of hydrogen-bonding liquids. *Annual Review of Physical Chemistry*, 44:335–368, 1993.
- [37] W. Song, R. Biswas and M. Maroncelli. Intermolecular interactions and local density augmentation in supercritical solvation: A survey of simulation and experimental results. *Journal of Physical Chemistry A*, 104:6924–6939, 2000.
- [38] N. Patel, R. Biswas and M. Maroncelli. Solvation and friction in supercritical fluids: Simulation-experiment comparisons in diphenyl polyene/CO₂ systems. *Journal of Physical Chemistry B*, 106:7096–7114, 2002.
- [39] S. Albo and E. A. Müller. On the calculation of supercritical fluid-solid equilibria by molecular simulation. *Journal of Physical Chemistry B*, 107:1672–1678, 2002.
- [40] C. S. Murthy, K. Singer and I. R. McDonald. Interaction site models for carbon dioxide. *Molecular Physics*, 44:135–143, 1981.
- [41] J. Vrabec, J. Stoll and H. Hasse. A set of molecular models for symmetric quadrupolar fluids. *Journal of Physical Chemistry B*, 105:12126–12133, 2001.
- [42] J. G. Harris and K. H. Yung. Carbon dioxide's liquid-vapor coexistence curve and critical properties as predicted by a simple molecular model. *Journal of Physical Chemistry*, 99:12021–12024, 1995.
- [43] C. S. Murthy, K. Singer and I. R. McDonald. Electrostatic interactions in molecular crystals. Lattice dynamics of solid nitrogen and carbon dioxide. *Molecular Physics*, 50:531–541, 1983.
- [44] J. J. Potoff and J. I. Siepmann. Vapor-liquid equilibria of mixtures containing alkanes, carbon dioxide and nitrogen. *AIChE Journal*, 47:1676–1682, 2001.
- [45] J. E. Adams and A. Siavosh-Haghighi. Rotational relaxation in supercritical CO₂. *Journal of Physical Chemistry B*, 106:7973–7980, 2002.
- [46] Z. Zhang and Z. Duan. An optimized molecular potential for carbon dioxide. *The Journal of Chemical Physics*, 122:214507–214522, 2005.

- [47] W. L. Jorgensen. Optimized intermolecular potential functions for liquid alcohols. *Journal of Physical Chemistry*, 90:1276–1284, 1986.
- [48] M. E. Van Leeuwen. Prediction of the vapour-liquid coexistence curve of alcohols by molecular simulation. *Molecular Physics*, 87:87–101, 1996.
- [49] L. Saiz, J. A. Padró and E. Guàrdia. Structure and dynamics of liquid ethanol. *Journal of Physical Chemistry B*, 101:78–86, 1997.
- [50] J. A. Padró, L. Saiz and E. Guàrdia. Hydrogen bonding in liquid alcohols: A computer simulation study. *Journal of Molecular Structure*, 416:243–248, 1997.
- [51] J. A. Padró, L. Saiz and E. Guàrdia. Dielectric properties of liquid ethanol. A computer simulation study. *The Journal of Chemical Physics*, 113:2814–2822, 2000.
- [52] J. Vorholz, V. I. Harismiadis, B. Rumpf, A. Z. Panagiotopoulos and G. Maurer. Vapor+liquid equilibrium of water, carbon dioxide, and the binary system, water+carbon dioxide, from molecular simulation. *Fluid Phase Equilibria*, 170:203–234, 2000.
- [53] J. I. Kolafa, I. Nezbeda and M. Lísal. Effect of short- and long-range forces on the properties of fluids. iii. dipolar and quadrupolar fluids. *Molecular Physics*, 99:1751–1764, 2001.
- [54] B. M. Ladanyi and M. Maroncelli. Mechanisms of solvation dynamics of polyatomic solutes in polar and nondipolar solvents: A simulation study. *The Journal of Chemical Physics*, 109:3204–3221, 1998.
- [55] B. Perng and B. M. Ladanyi. Longitudinal dielectric properties of molecular liquids: Molecular dynamics simulation studies of CH₃CN, C₆H₆ and CO₂. *The Journal of Chemical Physics*, 110:6389–6405, 1999.
- [56] S. R. P. Rocha, K. P. Johnston, R. E. Westacott and P. J. Rossky. Molecular structure of the water-supercritical CO₂ interface. *Journal of Physical Chemistry B*, 105:12092–12104, 2001.

- [57] S. R. P. Rocha, K. P. Johnston and P. J. Rossky. Surfactant-modified CO₂-water interface: A molecular view. *Journal of Physical Chemistry B*, 106:13250–13261, 2002.
- [58] J. H. Turner. Monte Carlo simulation of formic acid dimerization in a carbon dioxide solvent. *Journal of Physical Chemistry B*, 108:11716–11721, 2004.
- [59] P. Etesse, J. A. Zega and R. Kobayashi. High pressure nuclear magnetic resonance measurement of spin-lattice relaxation and self-diffusion in carbon dioxide. *The Journal of Chemical Physics*, 97:2022–2029, 1992.
- [60] S. C. Tucker. Solvent density inhomogeneities in supercritical fluids. *Chemical Reviews*, 99:391–418, 1999.
- [61] G. Goodyear, M. W. Maddox, and S. C. Tucker. Domain-based characterization of density inhomogeneities in compressed fluids. *Journal of Physical Chemistry B*, 104:6240–6247, 2000.
- [62] G. Goodyear, M. W. Maddox, and S. C. Tucker. Origins of atom-centered local density enhancements in compressible supercritical fluids. *Journal of Physical Chemistry B*, 104:6248–6257, 2000.
- [63] L. A. F. Coelho, J. V. Oliveira and F. W. Tavares. Dense fluid self-diffusion coefficient calculations using perturbation theory and molecular dynamics. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 16:319–329, 1999.
- [64] M. D. A. Saldaña, R. S. Mohamed, M. G. Baer, P. Mazzafera and G. Brunner. Extraction of purine alkaloids from maté (*Ilex paraguayensis*) using supercritical CO₂. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47:3804–3808, 1999.
- [65] M. D. A. Saldaña, R. S. Mohamed and P. Mazzafera. Extracción de alcaloides de los granos de café *canephora* usando fluidos supercríticos. *Información Tecnológica*, 10:87–94, 1999.
- [66] M. D. A. Saldaña, C. Zetzl, R. S. Mohamed and G. Brunner. Extraction of methylxanthines from guaraná seeds, maté leaves, and cocoa beans using supercritical carbon dioxide and ethanol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50:4820–4826, 2002.

- [67] P. D. Boyle Y. Ebisuzaki and J. A. Smith. Methylxanthines. I. Anhydrous Theophylline. *Acta Crystallographica Section C*, 53:777–779, Dec 1997.
- [68] K. A. Ford, Y. Ebisuzaki, and P. D. Boyle. Methylxanthines. II. Anhydrous Theobromine. *Acta Crystallographica Section C*, 54:1980–1983, Dec 1998.
- [69] P. G. Debenedetti and R. S. Mohamed. Attractive, weakly attractive and repulsive near-critical systems. *The Journal of Chemical Physics*, 90:4528–4536, 1989.
- [70] C. C. Lai and C. S. Tan. Measurement of molecular diffusion coefficients in supercritical carbon dioxide using a coated capillary column. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 34:674–680, 1995.
- [71] D. L. Tomasko S. S. T. Ting, S. J. Macnaughton and N. R. Foster. Solubility of naproxen in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 32:1471–1481, 1993.
- [72] D. L. Tomasko S. S. T. Ting, S. J. Macnaughton and N. R. Foster. Chemical-physical interpretation of cosolvent effects in supercritical fluids. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 32:1482–1487, 1993.
- [73] Q. Lang and C. M. Wai. Supercritical fluid extraction in herbal and natural product studies – a practical review. *Talanta*, 53:771–782, 2001.
- [74] U. Kopack and R. S. Mohamed. Caffeine solubility in supercritical carbon dioxide/co-solvent mixtures. *The Journal of Supercritical Fluids*, 34:209–214, 2005.
- [75] Z. Su and M. Maroncelli. Simulations of solvation free energies and solubilities in supercritical solvents. *The Journal of Chemical Physics*, 124:164506–164520, 2006.