

Domingos da Costa Rodrigues

**Aplicação de algoritmos genéticos:  
determinação de estruturas de clusters  
atômicos e liberação controlada de sistemas  
farmacêuticos**

Belo Horizonte

2016

Domingos da Costa Rodrigues

**Aplicação de algoritmos genéticos: determinação de estruturas de clusters atômicos e liberação controlada de sistemas farmacêuticos**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química.

Belo Horizonte

2016

R696a Rodrigues, Domingos da Costa  
2016 Aplicação de algoritmos genéticos [manuscrito]:  
T determinação de estruturas de clusters atômicos e  
liberação controlada de sistemas farmacêuticos /  
Domingos da Costa Rodrigues. 2016.  
[xix], 176 f. : il.

Orientador: Jadson Cláudio Belchior.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas  
Gerais - Departamento de Química.  
Inclui bibliografia.

1. Físico-Química - Teses 2. Química quântica -  
Teses 3. Preparações de liberação controlada - Teses  
4. Algoritmos genéticos - Teses I. Belchior, Jadson  
Cláudio, Orientador II. Título.

CDU 043

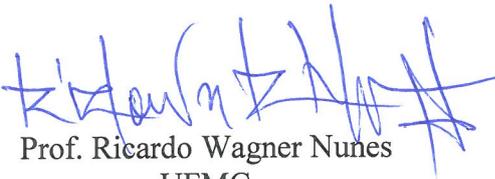
## "Aplicação de Algoritmos Genéticos: Determinação de Estruturas de Clusters Atômicos e Liberação Controlada de Sistemas Farmacêuticos"

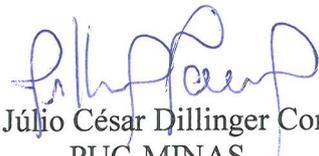
**Domingos da Costa Rodrigues**

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

  
Prof. Jadson Cláudio Belchior - Orientador  
UFMG

  
Prof. Hélio Anderson Duarte  
UFMG

  
Prof. Ricardo Wagner Nunes  
UFMG

  
Prof. Júlio César Dillinger Conway  
PUC-MINAS

  
Prof. Josefrodo Rodriguez Pliego Junior  
UFSJ

Belo Horizonte, 29 de fevereiro de 2016.

*À minha família, meu porto seguro.  
Em especial aos meus queridos filhos, Artur e Sofia,  
eternos faróis em minha vida.*

# Agradecimentos

Várias pessoas e instituições contribuíram de forma direta e indiretamente para que a realização desta minha travessia tivesse chegado a um término.

Gostaria de expressar o meu agradecimento ao Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais pela oportunidade que me foi dada de voltar a me envolver em uma tese de doutorado.

Agradeço à agência financiadora deste projeto CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão da bolsa de doutorado.

Agradeço ao LCC-CENAPAD (Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho) pela disponibilização dos seus recursos computacionais que viabilizam a execução dos vários trabalhos que compõem esta tese.

Agradeço ao Prof. Jim Chelikowsky que, pronta e amavelmente, me cedeu uma cópia do seu software PARSEC.

Gostaria também de deixar uma palavra de apreço pelo trabalho de vários atores proativos da comunidade científica internacional que, através da publicação nos seus blogues sobre novidades e temas em geral do mundo da ciência, me ajudaram a reduzir a minha sensação de insularidade. Sem dúvida que acrescentam muito na formação da minha modesta cultura científica.

Só tenho a agradecer aos professores participantes da banca examinadora que promoveram uma discussão muito interessante e que dividiram comigo sugestões muito pertinentes.

Finalmente, gostaria de agradecer muito especialmente à minha esposa Mari, pelo seu apoio incondicional, ajuda e tolerância nos meus momentos mais difíceis; e pela tarefa, nada fácil, de preencher as minhas muitas ausências junto dos nossos queridos filhos.

Aos meus filhos, Artur e Sofia, só posso agradecer o privilégio e a felicidade de tê-los na minha vida. Constantemente me fazem lembrar o que realmente importa.

Venho de longe e a minha caminhada ainda não acabou. Novos desafios se aproximam no horizonte.

*Valeu a pena? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.*

*Quem quiere passar além do Bojador  
Tem que passar além da dor.  
Deus ao mar o perigo e o abysmo deu,  
Mas nelle é que espelhou o céu.  
(Fernando Pessoa)*

# Resumo

A previsão das estruturas atômicas de materiais é de suma importância. Isto se aplica com mais propriedade no caso de clusters já que estes sistemas exibem propriedades químicas e físicas substancialmente diferentes quando comparados com o interior dos sólidos (*bulk*). Uma compreensão plena das transformações estruturais que o cluster exhibe em função do seu tamanho pode levar à descoberta de novos materiais com propriedades potencialmente úteis para aplicações tecnológicas. Obter informações estruturais dos clusters diretamente a partir dos experimentos é ainda um processo bastante difícil e por isso é necessário combinar resultados experimentais com modelagem teórica. O objetivo principal deste trabalho é utilizar algoritmos genéticos para explorar a superfície de energia potencial de clusters atômicos na busca das estruturas mais estáveis. Na primeira parte deste trabalho a metodologia introduzida foi a de triagem de estruturas atômicas com o algoritmo genético (*pre-screening*) seguido de reotimização: exploração inicial da superfície de energia potencial com um nível de teoria baseado no modelo semi-empírico de potencial interatômico seguido da reotimização das estruturas determinadas com cálculos de primeiros princípios baseados na teoria do funcional da densidade (DFT). Os cálculos de primeiros princípios foram realizados com duas implementações do DFT: uma implementação baseada na utilização do conjunto de funções de base, e outra baseada no método das diferenças finitas de alta ordem combinado com pseudopotenciais atômicos. A metodologia foi aplicada na determinação das estruturas de clusters de carbono em função do tamanho (3 – 25 átomos). Foram observadas transições topológicas com o aumento do tamanho do cluster: de cadeia lineares, passando por estruturas policíclicas até aos fulerenos. As propriedades eletrônicas e vibracionais dos clusters de carbono também foram determinadas com as duas implementações do DFT e comparadas entre si. Na segunda parte, uma versão simplificada do algoritmo genético foi acoplado diretamente com cálculos de primeiros princípios (níveis de teoria MP2/ECP e DFT) para explorar a superfície de energia potencial de clusters bimetálicos de sódio – potássio em função do tamanho (4 – 9 átomos), evitando assim por completo os potenciais interatômicos de natureza empírica. A metodologia confirma a observação de que existe segregação dos átomos de potássio que tendem a migrar para a superfície, enquanto os átomos de sódio ocupam a região do caroço do cluster. Uma análise detalhada é realizada da transição morfológica 2D-3D-2D em função da composição para clusters com seis átomos. Para clusters de maior tamanho novas estruturas são antecipadas. Finalmente, uma outra versão do algoritmo genético é empregado no problema da liberação controlada de fármacos dispersos em matrizes poliméricas, como uma ferramenta auxiliar para o desenvolvimento e formulação de novos sistemas farmacêuticos. A ideia principal da metodologia é obter uma base de dados de combinações de propriedades físico-químicas de uma dada matriz que conduzem a taxas de liberação controlada do fármaco dentro dos limites terapêuticos pré-fixados.

**Palavras-chaves:** Química quântica. Algoritmos genéticos. Clusters de carbono. Clusters bimetálicos de metais alcalinos. Teoria do funcional da densidade. Teoria da perturbação de Möller-Plesset de segunda ordem. Sistemas de liberação controlada de fármaco.

# Abstract

## **Application of genetic algorithms: structural determination of atomic clusters and pharmaceutical controlled release**

Atomic structure prediction of materials is of much interest, especially for atomic clusters since they show different physical and chemical properties when compared to their bulk counterpart. Knowledge of their structural change as function of size may lead to the discovery of new nanostructured materials with interesting technological applications. The structure determination of atomic clusters directly from experiments is still rather limited, but some progress can be made upon comparison of the experimental data with theoretical modelling. The major goal of this work is to explore the potential energy surfaces of atomic clusters using genetic algorithms to find the most stable structures. In the first part of the thesis we introduce a method based on pre-screening with follow-up structure refinement: the potential energy surface is first sampled at an interatomic potential level, then the candidate structures are further reoptimized at the density functional theory (DFT) level. Two different ab-initio computational techniques are used: the real-space DFT calculation, using high-order finite differences and atomic pseudopotentials, and the DFT method based on Gaussian basis set. We applied the method in the structure determination of carbon clusters as function of cluster size (3 – 25 atoms). As the cluster size increases, topological changes emerge, ranging from linear chains and polycyclic graphene-like structures to fullerenes. We also determined and compared the electronic and vibrational properties of the carbon clusters with the two DFT techniques. In the second part of the thesis we follow a different strategy for energy surface exploration, using the direct coupling of the genetic algorithm with electronic structure methods, bypassing completely the use of interatomic potentials. We investigated the structural properties of bimetallic alkali nanoalloys of sodium – potassium as function of cluster size (4 – 9 atoms) with a simplified version of our original genetic algorithm where the individuals of the population are geometrically relaxed at the second-order Möller-Plesset perturbation theory, with effective core potential (MP2/ECP), and DFT theory levels. We confirm the previous theoretical identification of composition segregation in alkali clusters, specifically, in our case study, with the potassium atoms migrating to the surface of the clusters and the core regions preferably occupied by sodium atoms. We make a detailed analysis of the 2D–3D–2D morphological transition as function of composition for clusters with a total of six atoms. For larger clusters new structures are determined. The final part of the thesis concerns the applicability of the genetic algorithm framework as a complementary tool for the development and formulation of controlled release pharmaceutical dosage forms.

We specifically propose to use a mathematical model that best describes the drug release profile from a polymeric device to get, by inversion, the initial formulation parameters, such as the composition, device geometry and drug loading. We formulate the inverse problem in terms of an optimization problem for finding multiple solutions. Our aim is to offer a large data set of candidate device configurations for a targeted drug release profile to improve the systematic Design of Experiments (DoE).

**Keywords:** Quantum chemistry. Genetic Algorithms. Carbon clusters. Bimetallic alkali clusters. Density functional theory. Second-order Möller-Plesset perturbation theory. Drug delivery systems.

# Lista de ilustrações

- Figura 1 – Fluxograma que descreve a sequência de ações dos operadores genéticos numa população de estruturas candidatas durante um ciclo geracional. As formas básicas do fluxograma com fundo azul representam a sequência de operadores do algoritmo genético padrão, acrescidos dos operadores história e predador introduzidos neste trabalho. Estes operadores realimentam a população inicial das repititações subsequentes do algoritmo genético (representadas pelas formas básicas com fundo transparente do fluxograma). Ver texto para mais detalhes. . . . . 11
- Figura 2 – Função *fitness* adotada neste trabalho. Esta função do tipo tanh permite discriminar as soluções mais adaptadas (valores pequenos de  $\rho$ ), isto é, estruturas que são boas candidatas para o mínimo global, das estruturas “ruins” (valores altos de  $\rho$ ). Contudo, a função  $F(\rho)$  já não diferencia tão facilmente entre as estruturas pertencentes à região das estruturas “boas” nem entre aquelas pertencentes à região “ruim” (a seleção de estruturas nestas regiões é mais “democrática”). Isso é facilmente visível no espaçamento dos intervalos no eixo das coordenadas de  $F(\rho)$ . . . . . 14
- Figura 3 – A técnica de cruzamento *cut-and-splice* entre dois clusters. Neste exemplo, os progenitores A e B são dois clusters  $\text{Ag}_{12}\text{Au}_{20}$  (Ag-cinza; Au-amarelo) que são cortados por um plano com orientação aleatória, passando pelo centro de massa de cada cluster (centrados nos seus eixos de coordenadas.). Um dos fragmentos do progenitor A (representado pela cor cinza parcialmente transparente) é unido com o fragmento complementar do progenitor B (situado no lado oposto do plano e com a cor verde parcialmente transparente). Desta união resulta o cluster descendente da direita. . . . . 15
- Figura 4 – Fluxograma representando o procedimento iterativo para resolver as equações de Kohn-Sham. . . . . 26
- Figura 5 – Discretização da função de onda  $\Psi$  de um sistema finito numa malha cúbica uniforme. Fora do domínio esférico é imposta a condição de contorno  $\Psi = 0$ . . . . . 37
- Figura 6 – Configurações estáveis para os clusters  $C_n$  ( $n = 3 \dots 25$ ) encontradas pelo GA deste trabalho. . . . . 45

- Figura 7 – Comparação entre as energias de ligação dos clusters encontrados pelo GA do presente trabalho com as mesmas relatadas nas seguintes referências: Cai et al. (2004) (GA/simulated annealing híbrido); Dugan e Erkoç (2009) (GA/Monte Carlo híbrido); Hobday e Smith (1997) (GA); Kosimov et al. (2008), Kosimov et al. (2010) (Configurações aleatórias/otimização local); Wang et al. (2008) (*time-going-backwards quasidynamics*) . . . . . 46
- Figura 8 – Fulerenos  $C_{23}$ ,  $C_{24}$  e  $C_{25}$  encontrados pelo GA. . . . . 47
- Figura 9 – Pseudopotenciais (PP) e pseudo-funções de onda para o átomo de carbono para os dois funcionais utilizados: LDA (a), (b) e PBE (c), (d). Para comparação estão representadas as mesmas funções calculadas com DFT com todos os elétrons (AE). As marcas verticais indicam os raios de corte para cada orbital (ver os valores no texto).  $V_{\text{ion}}^{\text{atom}}$  representa o potencial devido à carga nuclear efetiva. Os pseudopotenciais dos funcionais LDA e PBE são praticamente idênticos excepto perto da origem onde o pseudopotencial com PBE exhibe pequenas oscilações. O potencial do canal  $d$  é utilizado como potencial local na decomposição de Kleinman-Bylander. As suas funções de onda não são exibidas porque correspondem a estados não ligados. . . . . 50
- Figura 10 – Variação da energia total,  $E_{\text{tot}}$ , dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO e da força máxima,  $F_{\text{max}}$ , do cluster  $C_{20}$ , com o passo da malha  $h_{\text{grid}}$  para três domínios esféricos de raio  $R$ . É notória que a dependência em  $h_{\text{grid}}$  é mais importante do que em  $R_{\text{max}}$  (ver texto). Cada ponto nos gráficos corresponde a um cálculo de energia *single-point* com o funcional LDA. O gráfico do canto inferior direito mostra como o tempo computacional gasto no cálculo da energia sobe abruptamente quando o passo da malha tende para valores muito baixos. . . . . 53
- Figura 11 – Diferenças nos valores das energias total e dos orbitais HOMO para o átomo de carbono ( $^3\text{P}$ ) obtidas a partir do cálculo de RS-DFT para cada malha e durante a construção do seu pseudopotencial (PP). Cada malha está identificada pelo tamanho do cluster a ser simulado e seus parâmetros estão definidos na Tabela 6. Os dois primeiros gráficos foram obtidos com o funcional LDA enquanto que os dois últimos foram obtidos com o funcional PBE. . . . . 55

- Figura 12 – Comparação das energias de ligação dos clusters de carbono determinadas ao nível clássico e *ab initio*. A região sombreada delimita os resultados obtidos por Jones e Seifert (1997), Jones (1999) (ver texto para mais detalhes). O funcional LDA (RS-DFT) superestima a energia de ligação dos clusters, um problema que já é bem conhecido (PERDEW; RUZSINSZKY, 2010). Uma melhoria significativa é obtida quando o funcional PBE ou o funcional híbrido B3LYP são utilizados. De qualquer forma o modelo clássico parece subestimar os valores da energia. . . . . 57
- Figura 13 – Ângulos e comprimentos de ligação das estruturas de anel único (monocíclico). Os anéis previstos pelo GA são perfeitamente simétricos com todos os ângulos internos e comprimentos de ligação idênticos (estruturas cumulênicas). Quando submetidas aos cálculos quânticos os anéis deformam-se e suas simetrias são reduzidas (ver também a Figura 42 do Apêndice A). Esta deformação pode ser o resultado do efeito de Jahn-Teller de segunda ordem (SAITO; OKAMOTO, 1999). Fonte: elaborado pelo autor. . . . . 60
- Figura 14 – Caracterização dos clusters policíclicos em termos do número de anéis dos tipos pentagonal, hexagonal e heptagonal. . . . . 61
- Figura 15 – (a) Segunda derivada da energia de ligação em função do tamanho do cluster. No regime  $N \geq 11$  a concordância entre os funcionais LDA, PBE e B3LYP é boa, embora seja melhor para as últimos dois funcionais; (b) diferença de energia entre os níveis HOMO e LUMO (HOMO-LUMO *gap*) em função do tamanho do cluster. No caso do funcional B3LYP e para os sistemas de camada aberta (tripletos) a diferença HOMO-LUMO adotada foi a menor daquelas encontradas com os spins  $\alpha$  e  $\beta$ . . . . . 63
- Figura 16 – Caracterização dos átomos da periferia dos flocos de grafeno ( $11 \leq N \leq 22$ ):  $N_{AC}$ , número de átomos do tipo *armchair*;  $N_{ZZ}$ , número de átomos do tipo zig-zag. Nota-se que o número de átomos do tipo AC é maior do que do tipo ZZ. Os átomos periféricos foram classificados segundo a metodologia proposta por (SINGH et al., 2011). . . . . 65
- Figura 17 – Densidade de estados eletrônicos (DOS) determinada para cada cluster com a implementação RS-DFT e os funcionais LDA e PBE. Os espectros foram obtidos através da convolução com uma função gaussiana com o desvio médio padrão  $\sigma$  igual à separação média dos níveis de energia de Kohn-Sham (ver texto). Os espectros foram transladados de modo a que nível de Fermi esteja situado em 0 eV. . . . . 67

- Figura 18 – Densidade de estados local LDOS determinada para cada cluster com o funcional PBE. A função DOS é também apresentada para comparação. As áreas a cheio mostram a decomposição de LDOS nas projeções  $s$ ,  $p$  e  $d$ . O carácter  $d$  das funções de onda tem um peso relativamente pouco significativo para todos os clusters. Todos os espectros foram convoluídos com uma função gaussiana cujos valores de  $\sigma$  estão indicados no texto. As linhas verticais indicam a posição do nível de Fermi. . . . . 68
- Figura 19 – Espectros vibracionais em função do tamanho do cluster  $C_N$  obtidos a partir de cálculos RS-DFT com os funcionais LDA e PBE e cálculos DFT com B3LYP/6-31G(d). As linhas foram alargadas com uma função gaussiana com FWHM  $\sim 30 \text{ cm}^{-1}$ . . . . . 72
- Figura 20 – Espectros vibracionais VDOS obtidos a partir de B3LYP/6-31G(d) e normalizados pelo seu valor máximo. Os picos da função IPR dos modos vibracionais, definida pela equação (4.12), estão sobrepostos em cada gráfico. . . . . 73
- Figura 21 – Espectros de infravermelho teóricos (B3LYP/6-31G(d)) para os clusters  $C_N$  com  $N = 3, \dots, 25$ . Os valores das intensidades foram normalizados pelo seu valor máximo. As linhas foram alargadas com o perfil de Lorentz com FWHM  $\sim 10 \text{ cm}^{-1}$  e as frequências de vibração são apresentadas sem aplicação de qualquer fator de escalonamento empírico. . . . . 74
- Figura 22 – Espectros de foto-absorção UV-Vis calculados pelo método TDDFT/TDA para os clusters  $C_3$ - $C_{25}$ . Os espectros foram construídos usando transições com cerca de 80 estados excitados. As linhas espectrais foram alargadas com uma função Gaussiana com desvio padrão  $\sigma$  igual a 0.03 eV. . . . . 81
- Figura 23 –  $Gap$  ótico em função do tamanho do cluster . . . . . 82
- Figura 24 – A técnica *cut-and-splice* de cruzamento entre dois clusters. O cluster tomado como exemplo é o  $\text{Ag}_{12}\text{Au}_{20}$ . . . . . 88
- Figura 25 – A técnica *cut-and-splice* esférica de cruzamento entre dois clusters ( $\text{Ag}_{12}\text{Au}_{20}$ ). . . . . 88
- Figura 26 – Estruturas de energia mínima de clusters Na-K (Na–amarelo; K–violeta) obtidas pelo QGA. Os comprimentos das ligações derivados dos cálculos CCSD(T) com todos os elétrons correlacionados estão representados entre parênteses (em angstroms). Os outros valores correspondem ao QGA. . . . . 93

- Figura 27 – Estruturas encontradas pelo QGA para os clusters  $\text{Na}_3\text{K}_2$  e  $\text{Na}_4\text{K}_1$ : (a) para a primeira execução do QGA e (b) para as duas execuções seguintes. As últimas execuções (b) forneceram a estrutura correta dos *homotops*. Os valores de  $\Delta$  representam o excesso de energia dos isômeros, em Kcal/mol, com relação ao estado fundamental. . . . . 94
- Figura 28 – Estrutura mais estável para cada composição de clusters com seis átomos:  $\text{K}_{6-x}\text{Na}_x$  com  $x = 0 \cdots 6$  da esquerda para a direita e de cima para baixo. Os valores no canto superior direito de cada figura correspondem às energias de ligação da estrutura, em Kcal/mol, calculadas com MP2/ECP e considerando a energia de ponto zero. Todos os *homotops* foram reexaminados individualmente para confirmar os resultados do QGA. . . . . 95
- Figura 29 – Diagrama de energias de todos os isômeros de  $\text{Na}_2\text{K}_4$ , determinadas com vários níveis de teoria. As energias ( $\Delta$ ) são relativas ao isômero mais estável. As estruturas à esquerda foram encontradas pelo QGA (MP2/ECP). Os cálculos que envolvem o potencial de caroço ECP foram realizados com o auxílio das funções de base do tipo LANL2DZ, enquanto que os cálculos sem ECP usaram as funções do conjunto Def2-TZVPP. A barras tracejadas correspondem a um isômero particular (ver texto). A única estrutura com frequência imaginária (ponto de sela) está devidamente assinalada (barra de maior energia). . . . . 96
- Figura 30 – Estrutura mais estável para cada composição de clusters com sete átomos:  $\text{K}_{7-x}\text{Na}_x$  com  $x = 0 \cdots 7$  da esquerda para a direita e de cima para baixo. Os valores no canto superior direito de cada figura correspondem às energias de ligação da estrutura, em Kcal/mol, calculadas com MP2/ECP e considerando a energia de ponto zero. . . . . 98
- Figura 31 – Estrutura mais estável para cada composição de clusters com oito átomos:  $\text{K}_{8-x}\text{Na}_x$  com  $x = 0 \cdots 8$  da esquerda para a direita e de cima para baixo. Os valores no canto superior direito de cada figura correspondem às energias de ligação da estrutura, em Kcal/mol, calculadas com MP2/ECP e considerando a energia de ponto zero. As estruturas  $\text{K}_8$  e  $\text{Na}_8$  exibem o grupo de simetria pontual  $D_{2d}$ . . . . . 99
- Figura 32 – O novo isômero da composição  $\text{Na}_1\text{K}_7$  quase-degenerado com a respectiva estrutura mostrada na Figura 31. A figura da esquerda mostra o eixo de simetria  $C_3$  (grupo pontual  $C_{3v}$ ), enquanto na figura da direita o mesmo eixo é perpendicular ao plano da página. . . . . 99

- Figura 33 – (a) Estrutura mais estável do cluster  $\text{Na}_1\text{K}_8$  ( $\Delta = 0$ ) e seus dois isômeros mais próximos (centro e direita). As diferenças de energia  $\Delta$  são em Kcal/mol. (b) Exemplos de poliedros perfeitamente simétricos, com seus respectivos grupos pontuais, para comparação direta com os isômeros imediatamente acima. Os vértices dos poliedros que são simetricamente equivalentes têm a mesma cor. . . . . 101
- Figura 34 – Mapas de contorno das seções de corte da hipersuperfície quadridimensional  $\log_{10}(\mathcal{F}_1)$  de um sistema farmacêutico cilíndrico (comprimido). Em cada mapa dois parâmetros variam, enquanto que os outros dois permanecem constantes com os seus valores de referência (no caso, o valor unitário). A definição de cada um dos parâmetros está no texto. As figuras do topo, da esquerda para a direita, compartilham o mesmo eixo vertical, a saber,  $D/D_{ref}$ , enquanto que as figuras embaixo compartilham a mesma coordenada vertical,  $C/C_{ref}$ , com exceção da figura (f). A figura (f) tem o seu eixo vertical situado à direita, a fim de preservar a proporção da altura versus largura das outras figuras. Linhas de nível tracejadas delimitam regiões onde  $\log_{10} \mathcal{F}_1$  é negativo, ou seja, regiões de parâmetros onde a curva de liberação  $f(t)$  é muito próxima da curva de referência. A legenda à direita da figura (c) mostra a gradação da cor em função dos valores da função  $\log_{10} \mathcal{F}_1$ . . . . . 110
- Figura 35 – Mapas com curvas de nível para as seções de corte da hipersuperfície quadridimensional  $\log_{10}(\mathcal{F}_1)$  de um sistema farmacêutico esférico. As regiões em branco correspondem a curvas de liberação que são inválidas, isto é, com  $A/C_s < 1$ . Todos os parâmetros têm a mesma definição que no caso cilíndrico da Figura 34, exceto  $a_0$  que representa o raio da matriz esférica. . . . . 111
- Figura 36 – Mapas com curvas de nível para as seções de corte da hipersuperfície quadridimensional  $\log_{10}(\mathcal{F}_1)$  de um sistema farmacêutico planar de acordo com o modelo de Higuchi. Os limites inferior e superior de cada um dos parâmetros são provenientes da Tabela 8. A região ampliada do painel (c) revela a uma configuração espacial de mínimos locais semelhante ao observado para outras geometrias. . . . . 113
- Figura 37 – Fluxograma que mostra o ciclo completo correspondente a uma geração. Este algoritmo tenta localizar os mínimos locais da função  $\mathcal{F}_1$  da Figura 36. Ver o texto para mais detalhes. . . . . 116

- Figura 38 – Distribuição estatística dos parâmetros do modelo de Higuchi encontrados pelo algoritmo genético. O gráfico de caixa (do inglês, *box-and-whisker*) para cada parâmetro sumariza a sua distribuição: a caixa é desenhada com início na posição do primeiro quartil (25th) até o terceiro quartil (75th). O traço dentro da caixa no meio da reentrância representa a mediana. Os segmentos que partem do topo e da base da caixa (“bigode”) encontram respectivamente o máximo e o mínimo da distribuição. As linhas horizontais tracejadas em cada painel estão localizadas no valor de referência do parâmetro e nos extremos do seu espaço de busca inicial (ver Tabela 8). . . . . 118
- Figura 39 – Gráfico de coordenadas paralelas para todas as soluções possíveis encontradas pelo algoritmo genético. Cada linha corresponde a uma possível matriz farmacêutica e conecta os parâmetros  $D/10^{-5}$ ,  $C_s$ ,  $A$  and  $h_0$  que a caracterizam. Devido ao fato de que os valores dos parâmetros são dispares entre si, eles foram normalizados de acordo com a normalização *z-scores* (ver Equação 6.4 no texto). Os valores dos limites originais de cada parâmetro são mostrados para referência no topo e na base dos eixos verticais da figura. A cor das linhas reflete o valor da constante de difusão,  $D/10^{-5}$ , de acordo com a escala indicada na barra de cor. . . 119
- Figura 40 – Gráficos de pontos (*scatter-plots*) para cada par de parâmetros da 4-tupla  $(A, C_s, D_5, h_0)$ , com  $D_5 = D/1 \times 10^{-5}$ , mostrando a dispersão dos valores. A distribuição de cada parâmetro está representada nos histogramas ao longo da diagonal da matriz de sub-figuras. Juntamente com os histogramas estão representadas as curvas (linha cheia) da estimativa de densidade por *kernel* (do inglês, *kernel density estimation*, KDE) que visam estimar, de forma não-paramétrica, a densidade de probabilidade dos valores. As contagens em cada um dos histogramas estão normalizados de modo a que o seu integral seja igual a 1. O retículo de mira (linhas tracejadas) presente nos gráficos de dispersão está centrado nos valores de referência dos parâmetros (Tabela 8). Duas soluções com os valores mínimo (pontos vermelhos) e máximo (pontos azuis) de  $D$  estão assinalados: (38.181, 38.097, 0.534, 0.164) e (118.597, 7.882, 4.446, 0.170), respectivamente. Fonte: elaborado pelo autor. . . . . 121

- Figura 41 – Diagrama esquemático do novo conceito de algoritmo genético paralelo, designado no texto por algoritmo genético de estado estacionário, AGEE. Um grupo de processos (*workers*) aplica de forma independente e assíncrona os operadores genéticos nos  $N$  indivíduos do “pool”. Um processo adicional (*master*) pode monitorar a convergência da população e garantir a constância do seu tamanho. . . . . 126
- Figura 42 – Configurações de energia mínima para os clusters  $C_n$  ( $n = 3 - 25$ ) de acordo com as diferentes metodologias: algoritmo genético (GA), RS-DFT (LDA e PBE) e B3LYP/6–31G\*. Cada uma das estruturas *ab initio* foi sobreposta com a respectiva estrutura clássica e o RMSD (*root mean square distance*) determinado. Valores altos de RMSD indicam que a reotimização *ab initio* encontrou uma estrutura muito diferente daquela encontrada pelo GA com potencial empírico. Fonte: elaborado pelo autor. . . . . 155
- Figura 43 – Espectros de infravermelho obtidos a partir do nível de teoria B3LYP/6-31G(d). Apenas as linhas mais intensas (acima da linha horizontal) são identificadas pelas suas respectivas frequências. A imagem do cluster em cada gráfico mostra os modos de vibração correspondentes à linhas mais intensas do espectro. Fonte: elaborado pelo autor. . . . . 162
- Figura 44 – Perfil teórico da concentração de um fármaco em contato direto com um meio de liberação semi-infinito, isto é, um meio em condições de sumidouro perfeito (condições *sink*). Este diagrama esquemático aplica-se a qualquer sistema matricial onde a liberação do soluto é unidimensional. A frente de difusão, com posição  $R$ , é uma fronteira móvel e desloca-se da direita para a esquerda à medida que o soluto disperso na região I é exaurido por dissolução. O sistema matricial tem um tamanho que no caso de uma esfera é igual ao raio  $a$ . Para uma matriz cilíndrica,  $x = a$  seria a distância do eixo. A erosão da matriz é ignorada, ou seja, a região II está sempre em contato com o meio externo na posição  $x = a$ . A concentração  $C_s$  é a solubilidade do fármaco na matriz, e  $A$  representa a concentração inicial (*drug loading*). . . . . 166
- Figura 45 – Diagrama esquemático de uma matriz cilíndrica com o soluto parcialmente liberado:  $R(t)$  é a distância, relativa ao eixo da matriz, da frente de difusão e  $S$  representa a distância da superfície em contato com o meio externo. . . . . 171

Figura 46 – Diagrama esquemático de um sistema matricial plano semi-infinito (membrana ou filme que se estende ao infinito na direção  $y$ ) com espessura  $H$ , em contato com um meio externo ( $x > H$ ) no regime de sumidouro ideal. O soluto encontra-se parcialmente liberado na região II:  $R(t)$  é a distância da frente de difusão. . . . . 175

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Desempenho comparativo entre os funcionais . . . . .	28
Tabela 2 – Parâmetros do potencial modificado de Brenner para sistemas puros de carbono. . . . .	43
Tabela 3 – Comparação entre as diferentes estruturas geométricas dos clusters estáveis previstos nos estudos referenciados na Figura 7: (l) linear; (mc) monocíclico, um anel apenas; (pc) policíclico, mais do que um anel e (c) <i>cage</i> , ou gaiola. As estruturas destacadas com o sinal (†) foram visualmente identificadas como idênticas às estruturas correspondentes deste trabalho: CSSP2004 (CAI et al., 2004), DE2009 (DUGAN; ERKOÇ, 2009), HS1997 (HOBDAÏ; SMITH, 1997), KDP (KOSIMOV et al., 2008; KOSIMOV et al., 2010), WZN2008 (WANG et al., 2008). . . . .	44
Tabela 4 – Cálculo de DFT/LDA para o átomo de carbono. Comparação entre das energias dos orbitais obtidas a partir do cálculo com todos os elétrons e do cálculo com apenas os elétrons de valência ( $2s2p$ ). Pode-se verificar que as diferenças na energia são menores que mRy. . . . .	49
Tabela 5 – Testes de transferibilidade do pseudopotencial do átomo de carbono para diferentes configurações atômicas: (a) ionização ( $s^1p^2$ e $s^2p^1$ ) e (b) excitação ( $s^1p^3$ , $s^1p^2d^1$ e $s^2p^1d^1$ ). Nos pares de colunas que dizem respeito aos níveis de energia a primeira coluna é sempre referente ao cálculo com todos os elétrons enquanto que a segunda se refere ao cálculo com o pseudopotencial. Os cálculos atômicos para o funcional PBE foram obtidos com o código Opium (ver texto). Este código não conseguiu convergir para as configurações excitadas. É de frisar que nestes testes foi utilizado o pseudopotencial já fatorado na sua forma final não-local, isto é, na forma de Kleinman-Bylander. . . . .	51
Tabela 6 – Energias de ligação das estruturas otimizadas de carbono $C_N$ ( $N = 3-25$ ) segundo os métodos <i>ab initio</i> RS-DFT e DFT/B3LYP/6-31G(d). Para o método RS-DFT a segunda e terceira colunas listam os parâmetros da malha utilizada para a resolução das equações de K-S para cada cluster, nomeadamente o passo $h_{\text{grid}}$ e o domínio da função de onda $R_{\text{conv}}$ . Para DFT/B3LYP/6-31G(d) estão listadas as energias de ligação, a energia do ponto zero (ZPE, estado vibracional fundamental), o estado multipletto e a diferença relativa, em porcentagem, de $\langle S^2 \rangle$ do seu valor exato (contaminação de spin). . . . .	54

- Tabela 7 – Comparação do número de cálculos de energia necessários para encontrar o mesmo mínimo global putativo para diferentes implementações do algoritmo genético. . . . . 92
- Tabela 8 – Valores dos parâmetros de referência do modelo de Higuchi para a liberação da hidrocortisona dispersa em matrizes poliméricas de HPMC. O modelo é utilizado para fazer o *benchmark* do desempenho do algoritmo genético proposto no texto. Os limites inferior e superior de cada um dos parâmetros definem um envelope em torno da curva de liberação de referência cuja tamanho engloba as frações de fármaco liberadas nas quatro matrizes que foram analisadas por Fu et al. (1976, frações de  $\sim 30\% - 60\%$  ao fim de 100 dias.). Estes dados foram também utilizados na validação e análise da rede neural proposta por Reis et al. (2004). . 114

# Sumário

1	<b>INTRODUÇÃO</b>	1
1.1	Objetivos	4
2	<b>ABORDAGENS TEÓRICAS NO ESTUDO DE CLUSTERS ATÔMICOS.</b>	6
2.1	Métodos estocásticos de otimização global	8
2.2	Construção de um algoritmo genético para o estudo de clusters atômicos.	10
2.3	Estudo <i>ab initio</i> : introdução à teoria do funcional da densidade eletrônica.	17
2.4	Simplificação do potencial atômico: o conceito de pseudopotencial.	29
2.5	Discretização das equações DFT no espaço real: RS-DFT.	35
3	<b>EXPLORAÇÃO DA SUPERFÍCIE DE ENERGIA CLÁSSICA</b>	41
3.1	Estudo ao nível clássico: potencial interatômico	41
3.2	Estudo ao nível clássico: estruturas e energias	43
4	<b>ESTUDO <i>AB-INITIO</i> DOS CLUSTERS DE CARBONO.</b>	48
4.1	Construção do pseudopotencial para o átomo de carbono.	48
4.2	Estudo de convergência das equações de RS-DFT.	52
4.3	Estudo complementar com DFT implementado com funções de base gaussianas	56
4.4	Estruturas otimizadas e espectros eletrônicos.	56
4.5	Espectros vibracionais.	69
4.6	Estudo dos estados excitados: metodologia LR-TDDFT.	75
5	<b>EXPLORAÇÃO DA SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL MP2 DE NANOLIGAS DE SÓDIO E POTÁSSIO.</b>	83
5.1	Introdução	83
5.2	Métodos	85
5.2.1	Exploração da superfície de energia MP2 com algoritmo genético	85
5.3	Cálculos <i>ab initio</i> e reotimizações das estruturas	89
5.4	“Benchmarks” do algoritmo QGA	90
5.5	Exploração da superfície de energia potencial de clusters de Na-K com o QGA	92
5.6	Exploração da superfície de energia MP2 de clusters grandes	97

5.6.1	Clusters com sete átomos . . . . .	97
5.6.2	Clusters com oito átomos . . . . .	98
5.6.3	Clusters com nove átomos . . . . .	100
<b>5.7</b>	<b>Conclusões . . . . .</b>	<b>102</b>
<b>6</b>	<b>SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS. . . . .</b>	<b>104</b>
<b>6.1</b>	<b>Introdução . . . . .</b>	<b>104</b>
<b>6.2</b>	<b>Metodologia . . . . .</b>	<b>107</b>
6.2.1	O algoritmo genético na otimização de sistemas farmacêuticos . . . . .	113
<b>6.3</b>	<b>Resultados e discussão . . . . .</b>	<b>117</b>
<b>6.4</b>	<b>Observações finais . . . . .</b>	<b>122</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS. . . . .</b>	<b>124</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>127</b>
	<b>APÊNDICES . . . . .</b>	<b>153</b>
	<b>APÊNDICE A – CONFIGURAÇÕES DOS MÍNIMOS GLOBAIS <math>C_n</math></b> <b>(<math>n = 3-25</math>) . . . . .</b>	<b>154</b>
	<b>APÊNDICE B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO . . . . .</b>	<b>161</b>
	<b>APÊNDICE C – LIBERAÇÃO DE FÁRMACO DE MATRIZ ESFÉ-</b> <b>RICA . . . . .</b>	<b>165</b>
	<b>APÊNDICE D – LIBERAÇÃO DE FÁRMACO DE MATRIZ CILÍN-</b> <b>DRICA . . . . .</b>	<b>171</b>
	<b>APÊNDICE E – LIBERAÇÃO DE FÁRMACO DE MATRIZ PLANA</b>	<b>175</b>

# 1 Introdução

Clusters atômicos são agregados de átomos cujo tamanho pode variar entre um número inferior a uma dezena até na ordem de algumas centenas de átomos e constituem uma nova forma embrionária de matéria com um alcance tecnológico (nanotecnologia) que rapidamente conquistaram nas últimas décadas. Suas propriedades diferem no geral dos seus análogos no regime macroscópico contínuo (*bulk*). Estas diferenças podem ter a sua origem no fato de que nestes agregados finitos o número de átomos na superfície (com menor número de coordenação) constitui uma fração substancial do número total de átomos, algo que não acontece com o *bulk* onde essa fração é desprezível<sup>1</sup>. Outra possível origem para estas diferenças encontra-se no fato de que o poço de potencial que confina os clusters ocupa um volume menor e que por isso o espectro eletrônico resultante consiste em níveis discretos e não numa distribuição contínua (bandas) típica dos sólidos. Embora as diferenças entre os clusters e o *bulk* seja mais fácil de se estabelecer, não é de todo modo aparente a diferença entre clusters e moléculas, já que estas também são agregados de átomos. Com base em material abundante na literatura (e.g., Jena e Castleman, 2006; Castleman e Khanna, 2009) é possível delinear uma fronteira entre estas duas formas de matéria, a saber:

- a) – moléculas são abundantes na natureza;
  - clusters são formados em condições experimentais especiais (e.g., vaporização com laser) e sua estabilidade depende da sua composição e tamanho;
- b) – as ligações químicas entre os átomos de uma molécula são predominantemente covalentes;
  - os clusters exibem uma variedade na natureza das ligações: van der Waals, ligações metálicas, ligações covalentes fortes ou iônicas, e até mesmo aromaticidade (BOLDYREV; WANG, 2005);
- c) – moléculas interagem fracamente entre si;
  - clusters interagem entre si mais fortemente podendo formar aglomerados de maior tamanho (CASTLEMAN, 2011);
- d) – moléculas existem a pressões e temperaturas ambientes;
  - clusters são formados em laboratório sob vácuo ou, por exemplo em fluxos frios de gás inerte;
- e) – a estequiometria das moléculas é fixada pela natureza;

---

<sup>1</sup> O que não deixa de ter uma participação proeminente em vários fenômenos físico-químicos que envolvem o *bulk* e a vizinhança tais como adsorção, fricção, emissão de elétrons, corrosão, catálise heterogênea, crescimento epitaxial, etc.

- a composição e tamanho dos clusters podem ser manipulados em laboratório (e.g. CASTLEMAN; KHANNA, 2009);
- f) – os clusters em regra geral exibem isômeros em grande número que possuem diferentes arranjos geométricos.
- a isomeria apresentada pelas moléculas é abundante, embora em menor número comparativamente aos clusters atômicos.

Embora não seja fácil distinguir clusters de nanopartículas pode-se dizer que em geral o tamanho e a composição dos clusters pode ser controlado com alguma precisão enquanto para as nanopartículas (com centenas de átomos) em geral o seu número total de átomos não pode ser determinado. Contudo esta fronteira é mais tênue quando clusters atingem dimensões nanométricas e passam a ser chamados de nanoclusters. Uma propriedade interessante que os clusters exibem é a sua incomum estabilidade quando o seu tamanho atinge números específicos de átomos, e que desde cedo foram cunhados por “números mágicos”, termo tomado emprestado da física nuclear. De fato foi o trabalho pioneiro de Knight et al. (1984) sobre os espectros de massa de clusters de sódio, que deu o primeiro sinal de que clusters e a física nuclear têm algo em comum. Eles observaram que os clusters de Na com 2, 8, 20, 40, . . . , átomos eram mais estáveis e que coincidiam precisamente com os “números mágicos” da física nuclear onde os núcleos com esse mesmo número de prótons e/ou neutrons era conhecidos por sua elevada estabilidade. Esta observação permitiu-lhes desenvolver uma teoria para esses clusters com base no modelo de camadas do núcleo, o chamado modelo de *jellium*. Neste modelo o cluster consiste numa distribuição esférica e uniforme de carga positiva onde os elétrons de valência preenchem os níveis de energia de acordo com o princípio de Pauli, e toda a vez que uma camada eletrônica é completada o cluster aumenta consideravelmente a sua estabilidade, tal como acontece com o núcleo quando uma camada nuclear é totalmente preenchida. No seguimento deste trabalho seminal, vários trabalhos têm vindo a sugerir que clusters podem ser desenhados e sintetizados, através da variação de seu tamanho e composição, de modo a terem propriedades eletrônicas análogas aos átomos livres, os chamados “superátomos” (WALTER et al., 2008; HÄKKINEN, 2008; CASTLEMAN; KHANNA, 2009; MEDEL et al., 2011; CASTLEMAN, 2011).

Os clusters podem ser classificados em vários grupos tomando como critério a natureza da ligação química, nomeadamente:

### clusters metálicos

Clusters formados a partir dos metais alcalinos (1A) e alcalinos terrosos (2A) exibem ligações químicas deslocalizadas e não-direcionais, envolvendo principalmente os elétrons de valência dos orbitais *s*; com os metais *sp* (e.g., Al) as ligações já possuem algum carácter covalente devidos aos elétrons *p*. O grau de covalência e direcionalidade

das ligações aumenta ainda mais quando passamos para os metais de transição com os orbitais de valência  $d$ . Quando a composição dos clusters envolve mais do que um metal temos a sub-classe das ligas intermetálicas.

### **clusters de gases raros**

Clusters formados a partir dos gases raros são coesos graças às forças fracas de van der Waals de dispersão. Estes clusters são formados em geral a baixas temperaturas.

### **clusters iônicos**

Tratam-se de clusters cuja diferença de eletronegatividade entre dois elementos é elevada o que aumenta substancialmente a polaridade da ligação a tal ponto de ser considerada no limite iônica ou eletrostática.

### **clusters moleculares**

Os clusters moleculares são formados a partir da expansão supersônica de vapor molecular. As ligações são fundamentalmente do tipo van der Waals e incluem as forças dipolo-dipolo, ligações de hidrogênio e interações multipolares. Os clusters de moléculas de água são naturalmente os mais estudados.

No campo experimental existem várias técnicas de estudo e em geral os experimentos dividem-se em dois estágios que é (a) a produção dos clusters e (b) a sua detecção e caracterização. No que diz respeito à produção de clusters a grande inovação veio com as técnicas de vaporização a laser (DUNCAN, 2012) que tem permitido produzir uma vasta gama de clusters ao longo da tabela periódica. Antes desta técnica os clusters eram produzidos em geral a partir de feixes atômicos e moleculares supersônicos obtidos pela expansão adiabática de um gás a alta pressão através de uma pequena abertura<sup>2</sup> (HEER, 1993, p. 168). A detecção dos clusters é feita geralmente por espectroscopia de massa. Existem várias técnicas de caracterização dentre as quais temos os espectros de absorção no UV-Vis (e.g., Belau et al., 2007; Leone et al., 2010), espectroscopia fotoeletrônica, espectroscopia no infravermelho, e estudos de mobilidade iônica (CLEMMER; JARROLD, 1997).

Mais recentemente tem existido um interesse crescente pelo estudo das nanoligas, o que levou a avanços consideráveis na sua modelagem bem como no surgimento de novas técnicas experimentais (ver, por exemplo, a coleção recente de artigos de revisão sob supervisão de (FERRANDO et al., 2015)). Contrariamente aos clusters puros, as nanoligas oferecem a vantagem adicional de que as suas propriedades podem ser sintonizadas variando a sua composição química, para além do seu tamanho. Isto alarga o espectro de possibilidades de aplicações tecnológicas, mas certamente oferece mais desafios na sua caracterização, bem como no controle fino da sua síntese. Por esta razão esforços

<sup>2</sup> ver artigo de divulgação de Quintella (1996)

coordenados entre teoria e experimento devem ser levados a cabo para elucidar as diversas características deste tipo de sistemas. As técnicas experimentais de preparação de nanoligas dividem-se fundamentalmente entre as técnicas de crescimento de clusters que operam ao nível gasoso (*gas free*) e aquelas que operam no estado líquido, isto é, na síntese de nanopartículas em solução. A síntese de nanopartículas em solução dá-se principalmente através de métodos químicos (PRUNIER et al., 2015; KAMECHE et al., 2015; GALHENAGE et al., 2015; DELSANTE et al., 2015). Já os métodos físicos discriminam-se em técnicas de ablação por laser (SCARAMUZZA et al., 2015); processos de deposição por laser pulsado (PRUNIER et al., 2015); deposição em fase vapor em superfícies cristalinas (GALHENAGE et al., 2015); e condensação direta da fase gasosa (BLACKMORE et al., 2015). As propriedades das nanoligas com imediata aplicação tecnológica são as propriedades catalíticas (TYO; VAJDA, 2015), óticas (BARCARO et al., 2015) e magnéticas (ZHAO et al., 2015; DUPUIS et al., 2015).

Para estudar a viabilidade de determinados clusters para a formação de novos materiais com propriedades de interesse nanotecnológico é importante em primeiro lugar determinar as suas estruturas atômicas mais estáveis, o que envolve uma sinergia entre modelagem e técnicas experimentais. Os métodos teóricos de primeiros princípios (implementados em códigos cada vez mais sofisticados), juntamente com os avanços em recursos computacionais, têm permitido aos pesquisadores determinar os isômeros de clusters, e a sua relativa estabilidade, com tamanhos de até várias dezenas de átomos. Adicionalmente as propriedades eletrônicas e vibracionais podem ser previstas e confrontadas com dados experimentais, conferindo, ou não, um maior grau de credibilidade das estruturas determinadas. Existem contudo várias desafios nesta dualidade teoria/experimento. Em primeiro lugar é muito difícil qualquer técnica de modelagem prever com absoluta segurança a estrutura do cluster globalmente mais estável para um dado tamanho e composição. A complexidade das superfícies de energia potencial dos clusters tende a aumentar exponencialmente com o aumento do número de átomos, e por isso qualquer técnica de otimização nesta superfície só poderá, na maioria das vezes, prever vários isômeros com energias muito próximas, até dentro da faixa de precisão que o método pode oferecer, dificultando a identificação da estrutura global, i.e., de energia mínima. É bom frisar que do lado experimental também não existem garantias absolutas de que os clusters observados correspondam ao estado fundamental, mas talvez se tratam isômeros de maior energia em estados meta-estáveis.

## 1.1 Objetivos

O tema do trabalho desta tese é o desenvolvimento e aplicação de algoritmos genéticos na busca de estruturas metaestáveis de clusters atômicos de diversos tamanhos e composição. No Capítulo 2 apresentamos o arcabouço teórico do nosso trabalho, nomeadamente, a descrição do algoritmo genético; a apresentação breve dos fundamentos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT); o conceito de pseudopotencial atômico; e a

implementação da teoria de Kohn-Sham diretamente no domínio das coordenadas reais através da discretização dos orbitais numa malha de pontos. O nosso estudo pode ser basicamente dividido em duas partes de acordo com o tipo de algoritmo genético utilizado. Na primeira parte, o nosso estudo consiste na exploração da superfície de energia potencial de clusters de átomos de carbono, onde a relaxação estrutural dos clusters é baseado num potencial interatômico (Capítulo 3). Trata-se de um potencial que foi ajustado para um conjunto de propriedades de moléculas orgânicas e de estruturas cristalinas de carbono (diamante e grafite). Este processo de busca de estruturas com um potencial clássico, que podemos designar por *pre-screening*, é bastante eficiente porque a otimização dos clusters é muito rápida. A desvantagem contudo do *pre-screening* reside na visão muito aproximada e “grosseira” da verdadeira superfície de energia potencial dos clusters. Por esta razão, as estruturas encontradas nesta fase inicial são submetidas a um novo escrutínio utilizando para tal um nível de teoria quântico, a saber, a teoria do funcional de densidade, DFT. A reotimização das estruturas é feita com duas implementações do DFT, fundamentalmente distintas: a implementação baseada na expansão dos orbitais de Kohn-Sham num conjunto de funções base, e outra implementação com base na discretização dos orbitais no domínio das coordenadas reais (geralmente um domínio discretizado com a criação de uma malha de pontos), genericamente designado por RS-DFT (do inglês, *real space density functional theory*; ver Frediani e Sundholm, 2015). Várias propriedades eletrônicas e vibracionais dos isômeros encontrados são determinadas com o nível de teoria de DFT (Capítulo 4).

Na segunda parte do nosso trabalho é desenvolvida uma versão mais simplificada do algoritmo genético, mas desta vez acoplado a um método *ab initio*, o DFT, para a otimização de estruturas (Capítulo 5). Esta metodologia é mais robusta uma vez que o algoritmo explora a superfície de energia dos clusters já num nível de aproximação quântico. Para testar a sua implementação, estudamos as propriedades estruturais dos clusters de metais alcalinos, isto é, clusters bimetálicos de sódio e potássio com tamanhos até 9 átomos.

Finalmente, apresentamos uma aplicação do conceito de algoritmo genético numa outra área da Físico-Química, nomeadamente, no estudo da liberação controlada de fármacos dispersos em sistemas matriciais poliméricos (Capítulo 6). Neste capítulo, procuramos delinear uma metodologia prática que permite obter uma base de dados de propriedades físico-químicas de uma matriz polimérica que quando combinadas com um determinado fármaco produzem sistemas farmacêuticos com o mesmo perfil de liberação. Iremos mostrar que a elaboração da metodologia resulta da resolução de um problema inverso com auxílio de um algoritmo genético.

## 2 Abordagens teóricas no estudo de clusters atômicos.

Uma vez estabelecida a função de energia de qualquer aglomerado ou cluster atômico a determinação da topografia da superfície de energia potencial é um dos objetivos da química computacional. Sejam moléculas ou clusters de átomos, descobrir ou prever as suas estruturas mais estáveis constitui de fato o “santo graal” da físico-química. Em certos casos pode ser importante estabelecer o maior número possível de isômeros com uma dada estequiometria, mas em geral o interesse prático sempre reside nas estruturas mais estáveis e de mais baixa energia. À medida que o número de átomos vai aumentando a dificuldade de encontrar a estrutura de energia mínima global é acrescida a tal ponto de virar um verdadeiro problema de “achar uma agulha no palheiro”, principalmente para sistemas heterogêneos. Encontrar então a estrutura de energia mínima global com uma certeza absoluta implica pesquisar eventualmente todos os mínimos locais o que acarreta um custo computacional muito grande, já que o número destes mínimos cresce exponencialmente com o número de átomos da estrutura (STILLINGER, 1999). Um argumento simples pode ser colocado para demonstrar essa dependência exponencial (PICKARD; NEEDS, 2011): imagine-se que um sistema com  $N$  átomos pode ser particionado em  $M$  subsistemas equivalentes com  $N/M$  átomos, e que estes subsistemas são grandes o suficiente para terem configurações estáveis e independentes. O número médio de mínimos locais ( $ml$ ) que este sistema pode ter,  $n_{ml}$ , é multiplicativo e é dado por  $n_{ml}(N) = [n_{ml}(N/M)]^M$ , cuja solução (pode ser facilmente verificado) é igual a  $n_{ml} = \exp(kN)$  onde  $k$  é uma constante. Isto implica que o problema de encontrar a estrutura de mínimo global pode ser classificado como um problema de otimização do tipo NP-difícil: podemos mapear (em tempo polinomial) o problema de otimização num problema de decisão que é NP-completo, isto é, um problema onde é fácil verificar (em tempo polinomial) se um candidato a solução é realmente a solução, mas muito mais difícil (talvez impossível) de elaborar um algoritmo que encontre a *solução correta* em tempo polinomial. Nesta terminologia, dizer que o algoritmo é solúvel em “tempo polinomial” significa dizer que o número de passos requerido para completar a sua execução, para um dado *input*, escala segundo  $\mathcal{O}(N^k)$ , sendo  $k$  um inteiro positivo e  $N$  o tamanho do *input*. Esta resultado foi rigorosamente demonstrado por Wille e Vennik (1985). Para muitas moléculas ainda é possível prever estruturas com base em conhecimento empírico acumulado (intuição química), mas tal abordagem encontra muitas dificuldades para ser transposta diretamente com sucesso

para o campo dos clusters atômicos<sup>1</sup>. Apenas uma fração pequena da superfície de energia potencial de clusters atômicos com muitos átomos corresponde a configurações conectadas de baixa energia; a maior parte da superfície é preenchida por configurações de alta energia onde os átomos estão mais próximos entre si do que no equilíbrio e, conseqüentemente, as forças de repulsão são intensas. Essa fração pequena da superfície é por sua vez organizada em sub-regiões denominadas *basins of attraction*, um termo provavelmente emprestado do ramo da matemática que estuda os sistemas dinâmicos. Uma *basin* é definida como um conjunto de pontos (um ponto representa a estrutura tridimensional do cluster) para os quais um dado algoritmo de otimização ou relaxação leva sempre ao mesmo mínimo de energia. Seguindo Pickard e Needs (2011), podemos caracterizar brevemente a superfície de energia de potencial e seus *basins* atratores da seguinte forma:

- os *basins* estão organizados de tal forma que se for possível passar de um *basin* para outro vizinho, este último tenderá a ter um mínimo local de energia ainda mais baixa, isto devido ao fato que a barreira de potencial entre os dois *basins* ser pequena. Isto está conectado com o princípio de Bell-Evans-Polanyi (ROY et al., 2008) que diz que reações químicas exotérmicas têm energias de ativação pequenas;
- uma grande parte da superfície que corresponde as configurações onde os átomos estão mais próximos entre si não contém praticamente mínimos locais;
- *basins* de baixa energia tendem a estar mais próximos de outros *basins* de baixa energia (de novo o princípio de Bell-Evans-Polanyi), todavia em geral os *basins* podem estar agrupados em regiões (*funnels*) separadas por largas distâncias;
- configurações com mínimos de energia muito baixos ou máximos muito altos tendem a ter estruturas simétricas (WALES, 1998).

O processo de encontrar o mínimo global da função de energia de uma dada configuração de átomos é frequentemente designado em ciência molecular computacional por otimização global. Existem métodos determinísticos de otimização global sofisticados, mas para funções de energia que temos vindo a falar são bastante dispendiosos computacionalmente a ponto de se tornarem inviáveis (ver artigo de revisão por Hartke, 2011). Por esta razão a maioria dos estudos de otimização têm vindo a ser desenvolvidos no âmbito dos métodos estocásticos de otimização global que iremos introduzir a seguir.

<sup>1</sup> Obviamente que algum conhecimento químico ainda é útil tal como saber que espécies atômicas formam ligação química entre si, o valor aproximado do comprimento da ligação e os números possíveis de coordenação. O que se tenta argumentar aqui é que no máximo esse conhecimento pode eliminar um grande número de estruturas fisicamente não plausíveis, mas ainda está longe de propor a estrutura correta.

## 2.1 Métodos estocásticos de otimização global

De acordo com Hartke (2011) apesar do avanço considerável que houve no campo dos métodos determinísticos de otimização global a sua aplicação para clusters atômicos ou moleculares ainda não atingiu um sucesso pleno de modo que paralelamente foi investido esforço considerável no desenvolvimento de métodos e técnicas de otimização estocástica. Ainda segundo o mesmo autor o sucesso de um determinado algoritmo estocástico passa pela sua excelência em pelo menos um dos seguintes requisitos:

- a) ser expedito em encontrar um mínimo local na superfície, isto é, com o menor número possível de passos, a partir de qualquer ponto de partida;
- b) facilidade na saída do mínimo local para explorar outras regiões da superfície;
- c) capacidade de ter um foco mais amplo (*birds-eye view*) da superfície sem ficar aprisionado na exploração de detalhes locais irrelevantes;
- d) conseguir transitar para regiões mais promissoras da superfície de forma inteligente, com base em informação prévia, mas sem ter que enumerar exaustivamente todos os mínimos locais.

Existem algoritmos determinísticos do tipo quase-newtoniano bastante sofisticados que satisfazem facilmente o requisito Item a) e que fazem parte integrante de qualquer pacote de química computacional. Inclusive alguns métodos híbridos de otimização global já foram propostos em que combinam uma amostragem quasi-aleatória dos pontos de partida (com restrições baseadas na intuição química como simetrias, comprimentos de ligação, etc.) seguida de otimizações locais com um algoritmo determinístico do tipo Newton-Raphson (SAUNDERS, 2004; BERA et al., 2006; PICKARD; NEEDS, 2011; AVALTRONI; CORMINBOEUF, 2011; AVALTRONI; CORMINBOEUF, 2012). Estes métodos têm-se mostrado bastante eficientes para clusters de tamanho pequeno, especialmente em superfícies de energia descritas por um nível de teoria quântico<sup>2</sup>. Para os itens b) e c) vários algoritmos estocásticos foram desenvolvidos. Na classe dos algoritmos baseados na técnica de Monte-Carlo, o primeiro a surgir foi o *simulated annealing* (KIRKPATRICK et al., 1983). O objetivo deste método é de encontrar um ponto na hipersuperfície de energia onde uma função de energia é minimizada. A exploração da superfície dá-se através de sucessivos passos aleatórios cuja probabilidade para cada passo é a distribuição de Boltzmann caracterizada por uma temperatura variável. Se a temperatura for grande muitos passos são aceitos, independentemente se são bons ou não, e com isso uma área maior da superfície é mapeada. Se após um período de tempo a função de energia não variar significativamente, a temperatura é diminuída e com isso um viés é introduzido onde a proporção de passos que

<sup>2</sup> Neste caso o tamanho é uma restrição determinante já que são criadas aleatoriamente estruturas iniciais da ordem de alguns milhares e a otimização a nível quântico ainda é custoso de ponto de vista de recursos computacionais.

minimizam a função é supervalorizado. Eventualmente a temperatura atingirá um valor muito pequeno para o qual todos os passos que não minimizam a função de energia são descartados. Esta classe de algoritmos são denominados processos de Markov porque cada passo é independente do seu antecessor, i.e., não existe memória do caminho já percorrido. Uma variação do *simulated annealing* muito utilizada é o *basinhopping* (WALES; DOYE, 1997), na qual cada passo aleatório constitui ponto de partida para uma otimização local (isto é, a configuração encontrada durante o passo aleatório é logo de seguida otimizada) e cujo valor da energia encontrado (mínimo local) é atribuída à configuração de partida:

$$\tilde{E}\{\vec{R}\} = \min (E\{\vec{R}\}), \quad (2.1)$$

onde  $\tilde{E}$  é a superfície de energia potencial transformada e a função “min” indica uma minimização local. No fundo o que este método faz é introduzir um conjunto de regiões interpenetrantes a que designamos anteriormente por *basins* atratores. Mais especificamente, cada *basin* é um conjunto de pontos do espaço de fase das configurações atômicas que quando submetidas ao mesmo algoritmo de otimização das coordenadas, todas elas levam à mesma configuração de energia mínima (um mínimo local do espaço de fase). Esta deformação da superfície de energia facilita o processo de otimização global. Contudo como esta classe de algoritmos é fundamentado em princípios termodinâmicos não existe uma medida sobre a rapidez com que é atingida a solução final, e em certas situações os métodos podem ser extremamente lentos pois a tendência é sempre de visitar por muitas vezes mínimos locais de regiões de baixa energia. Foi na tentativa de conseguir uma alternativa que Goedecker (2004) propôs o *minima hopping* que a grosso modo consiste na combinação do *basinhopping* para exploração local de regiões de baixa energia com dinâmica molecular para facilmente atravessar as barreiras de potencial e transitar para outras regiões de baixa energia.

Uma outra classe de algoritmos que se sobressai em desempenho no que diz respeito ao requisito Item d) são os chamados algoritmos evolucionários, dentro dos quais temos como exemplo os algoritmos genéticos. Tratam-se de algoritmos estocásticos baseados em populações e em certas operações sobre os membros da população. Os membros da população são candidatos à solução otimizada do problema, que pode ser o caso da minimização de uma função multidimensional, e as operações vão transformando esses membros ao longo de gerações em perfeita analogia com o conceito de evolução natural das espécies em biologia. Na verdade sua fundamentação na área da Inteligência Artificial (IA) é inspirada no princípio “*Darwiniano*” da evolução das espécies e na genética. São algoritmos que propõem um mecanismo de busca paralela e adaptativa de uma solução otimizada baseado no princípio de que candidatos “mais próximos” da solução final sobrevivem com mais chance ao longo das gerações em oposição dos mais “fracos” que rapidamente desaparecem caso se revelem pouco promissores (JOHNSTON, 2003). Ainda

buscando inspiração no conceito de evolução natural da Biologia, existem os algoritmos genéticos do tipo “*Lamarckiano*” onde os membros da população podem sofrer mudanças na sua carga genética durante o seu tempo de vida antes do seu cruzamento para formação de novas estruturas. Outro exemplo de algoritmo que também se baseia no conceito de população em evolução e troca de informação entre os seus membros é o *particle swarm optimization* (KENNEDY; EBERHART, 1997) que já foi aplicado em clusters (CALL et al., 2007; LV et al., 2012) e estruturas cristalinas (WANG et al., 2010).

Na próxima Seção passaremos a descrever a nossa versão do algoritmo genético padrão que foi construída para encontrar as estruturas otimizadas dos clusters atômicos que serão tema de estudo dos próximos capítulos.

## 2.2 Construção de um algoritmo genético para o estudo de clusters atômicos.

O algoritmo genético padrão (AG, daqui em diante) aplicado na otimização da configuração de um cluster atômico com um dado tamanho e composição consiste na aplicação de operadores genéticos, tais como acasalamento, recombinação de genes, mutação e seleção natural, numa população de soluções candidatas ao mínimo global (a estrutura mais estável). Os membros da população representam então possíveis configurações geométricas do cluster, a maioria das quais sem significado físico isto é com elevada energia potencial e portanto inexistentes na natureza. Olhando por um outro prisma, podemos representar cada estrutura candidata da população por um ponto na superfície de energia potencial, ou seja, a população consiste numa distribuição de pontos na superfície que evolui ao longo das gerações sob ação dos operadores genéticos. Estes operadores usam a chamada função de *fitness* que é uma medida do quão adaptada a estrutura está, isto é, quão próxima ela está de ser a solução do problema de otimização. Neste trabalho mais dois operadores são introduzidos cujos significados e ações serão explicados mais adiante: o operador predador ou aniquilador e o operador história. O operador predador pode ser utilizado para procurar outras estruturas de energia mínima, além do mínimo global (isômeros meta-estáveis), ou então para melhorar a eficiência do AG, removendo estruturas específicas de energia mínima não-globais para as quais o algoritmo pode estar convergindo incorretamente. Por outro lado, ao longo das repetições do AG, o algoritmo pode enviesar a população inicial com as estruturas já encontradas nos ciclos anteriores. Este procedimento é realizado com o auxílio do operador história que alimenta um repositório com estruturas meta-estáveis já encontradas. Este conhecimento prévio do espaço de configurações guia a procura do AG para regiões potencialmente promissoras da superfície de energia potencial. Na Figura 1 está representado um fluxograma que ilustra a sequência de operadores empregados durante a execução do algoritmo genético. Nesta implementação, a execução do algoritmo genético

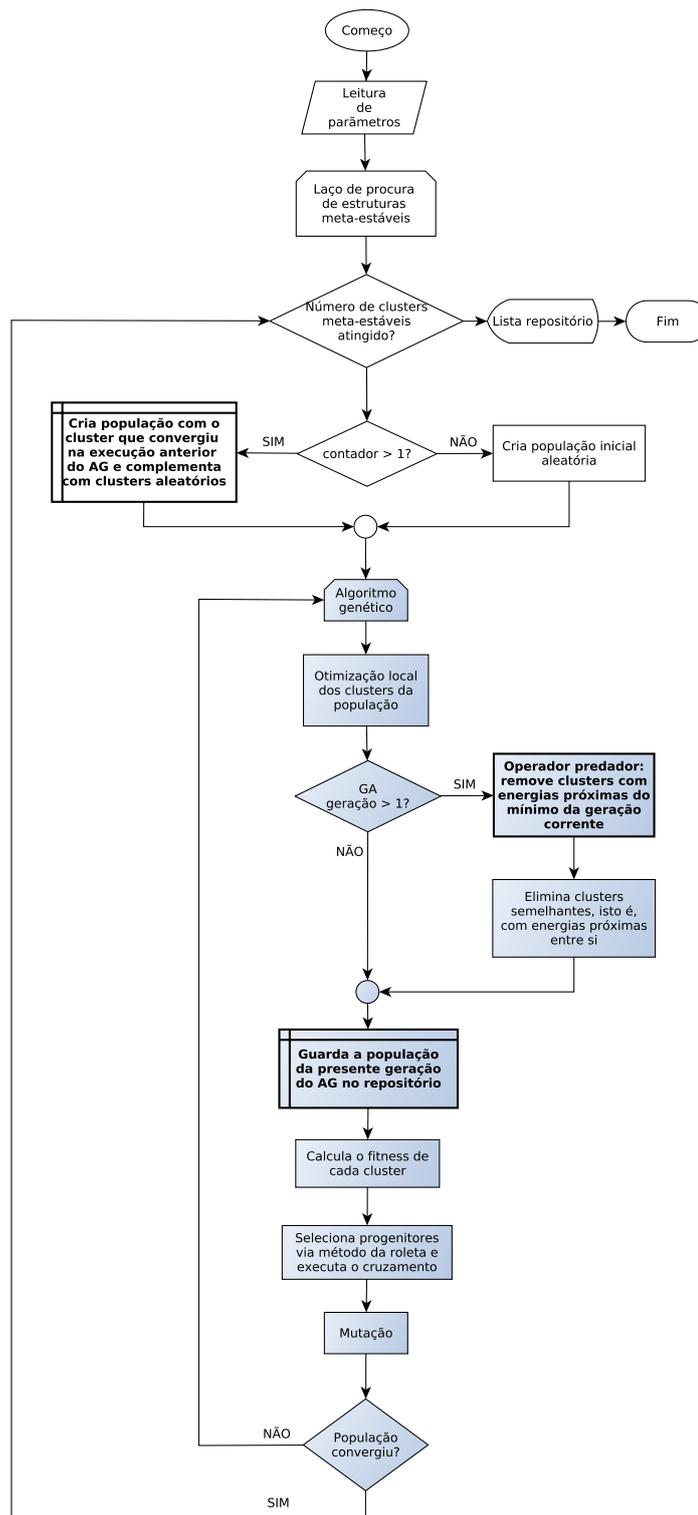


Figura 1: Fluxograma que descreve a sequência de ações dos operadores genéticos numa população de estruturas candidatas durante um ciclo geracional. As formas básicas do fluxograma com fundo azul representam a sequência de operadores do algoritmo genético padrão, acrescidos dos operadores história e predador introduzidos neste trabalho. Estes operadores realimentam a população inicial das repitações subsequentes do algoritmo genético (representadas pelas formas básicas com fundo transparente do fluxograma). Ver texto para mais detalhes.

padrão, representada pelos símbolos com fundo azul na Figura 1, é repetida várias vezes. Os operadores predador e história são utilizados somente nas repetições do ciclo AG. O AG empregado neste trabalho foi construído com base em versões anteriores do algoritmo (LORDEIRO et al., 2003b; GUIMARÃES et al., 2002a; RODRIGUES et al., 2008) e consiste no seguinte procedimento, que passamos a detalhar:

**População inicial:** para um dado cluster de tamanho  $N_{\text{átomos}}$ , e uma dada composição, um número  $N_{\text{pop}}$  de clusters análogos é criado aleatoriamente formando a população inicial. A conformação de cada cluster consiste na distribuição aleatória das coordenadas de seus átomos numa região cúbica de lado  $N_{\text{átomos}}^3$ . Vale ressaltar aqui uma diferença importante desta classe de GAs quando comparado com o AG tradicional: seguindo a proposta de Zeiri (1995) nós usamos as coordenadas cartesianas dos átomos da conformação como material genético em oposição com a representação tradicional dos genes através de uma *string* unidimensional de números (decimal ou binário) sobre os quais operam os operadores genéticos de uma forma mais abstrata. Esta representação real dos genes, pelo contrário, é mais intuitiva e relaciona-se diretamente com a física dos clusters atômicos. Esta variante do AG (representação com fenótipos) leva a que alguns autores a classifiquem como algoritmo evolucionário e reservem o termo “algoritmo genético” para variantes que usam a representação binária (e.g. HARTKE, 2011). Uma vez formada esta população inicial as conformações são otimizadas localmente com um algoritmo determinístico quase-newtoniano. Vale a pena determo-nos neste ponto e salientar que todas as estruturas da população são otimizadas localmente em todas as etapas (gerações) do AG antes de que os operadores genéticos atuem sobre elas. Por esta razão, os algoritmos genéticos deste tipo são designados por algoritmos do tipo “Lamarckiano”, porque os membros da população podem passar para os seus descendentes os genes que adquiriram durante a sua geração, não somente os genes que elas herdaram dos seus progenitores. No contexto dos clusters atômicos, as características que são adquiridas pelos indivíduos na fase pré-reprodução são as suas geometrias finais após a relaxação para o mínimo vizinho (*basin*) da superfície de energia potencial;

**Avaliação da função de *fitness*:** Após a otimização local dos membros da população inicial, a chamada função de *fitness* é utilizada para ordenar os membros da população em energia e selecionar os progenitores para o cruzamento e a reprodução de novas estruturas: as estruturas mais próximas da solução desejada (estrutura de energia mínima global) deverão ter uma medida maior do seu *fitness*, isto é, são os indivíduos mais bem adaptados da população, aqueles que sobreviverão nas gerações subsequentes e que doam o seu “material genético” para as operações de cruzamento

<sup>3</sup> Isto garante que o volume do cluster escala corretamente com o seu tamanho segundo a aproximação esférica,  $V_c = NV_a$  onde  $V_c$  e  $V_a$  são os volumes médios do cluster e de seus átomos constituintes

de estruturas. O domínio do espaço de busca da solução final, a superfície de energia potencial, é em geral desconhecido, isto é, é muito difícil, na maioria das vezes impossível, de saber *a priori* qual é a fronteira da região da superfície de energia no qual se encontra a estrutura do estado fundamental (o mínimo global). Por esta razão, o valor absoluto da energia de cada cluster da população ( $V_i$ ) não é utilizado como medida do seu *fitness*, mas sim a seguinte variável normalizada:

$$\rho_i(V_i) = \frac{V_i - V_{\min}}{V_{\max} - V_{\min}}, \quad (2.2)$$

onde  $V_{\min}$  e  $V_{\max}$  são os valores mínimo e máximo das energias da população corrente e  $\rho \in [0, 1]$ . Como o valor do denominador da Equação 2.2 varia de geração em geração, qualquer função *fitness*  $F(\rho)$  será escalonada dinamicamente durante as iterações do AG. De acordo com Johnston (2003) usamos a seguinte função de *fitness*

$$F_i = \frac{1}{2} \left[ 1 - \tanh(2\rho_i - 1) \right], \quad (2.3)$$

representada na Figura 2.

**Seleção das estruturas progenitoras para cruzamento:** a partir de agora dá-se o cruzamento de informação genética de cada estrutura da população para formar novas estruturas segundo o seguinte método: duas estruturas progenitoras são escolhidas aleatoriamente e seus valores de *fitness* são avaliados de modo que aqueles com maior valor têm maior chance de serem escolhidos e passar suas características estruturais para a próxima geração. Mais concretamente a seleção pode ser feita com o método da roleta (*roulette wheel*) ou com o método de torneio (*tournament*)<sup>4</sup>;

**Cruzamento (*Crossover*):** o cruzamento genético entre as duas estruturas progenitoras é feito através da técnica *cut-splice* como proposto inicialmente por Deaven e Ho (1995). Rotações aleatórias sobre dois eixos perpendiculares são realizados em ambos clusters progenitores e em seguida suas estruturas são cortadas por um ou dois planos paralelos conforme se trate de um método de corte-simples (*single-cut*) ou duplo (*double-cut*); ver Figura 3. Os fragmentos resultantes são recombinados para formar novas estruturas: para o corte simples o fragmento de um progenitor é unido ao fragmento complementar do outro progenitor (e.g., o fragmento superior de um progenitor com o inferior do outro progenitor) resultando na criação de duas novas estruturas filhas; para o corte duplo, os fragmentos centrais trocam de progenitor formando duas novas estruturas. O operador de *crossover* só termina quando a prole da população (*offspring*) atingir um número pré-fixado de  $N_{\text{off}} (\sim 0.8N_{\text{pop}})$  estruturas. É durante este processo que a diversidade da população é criada;

<sup>4</sup> No método da roleta, que é o método usado neste trabalho, o primeiro progenitor é selecionado se o seu *fitness*  $F(\rho) > R$ , onde  $R$  é um número aleatório  $\in [0, 1)$ . Este mesmo procedimento é realizado para a seleção do segundo progenitor.

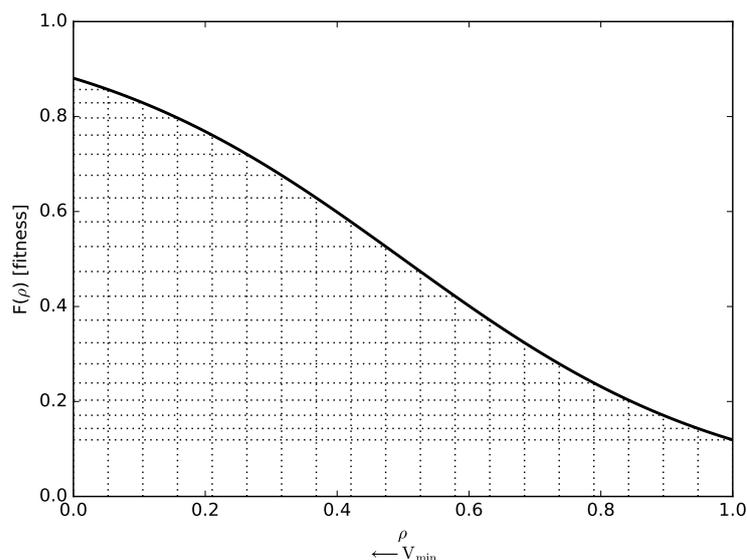


Figura 2: Função *fitness* adotada neste trabalho. Esta função do tipo tanh permite discriminar as soluções mais adaptadas (valores pequenos de  $\rho$ ), isto é, estruturas que são boas candidatas para o mínimo global, das estruturas “ruins” (valores altos de  $\rho$ ). Contudo, a função  $F(\rho)$  já não diferencia tão facilmente entre as estruturas pertencentes à região das estruturas “boas” nem entre aquelas pertencentes à região “ruim” (a seleção de estruturas nestas regiões é mais “democrática”). Isso é facilmente visível no espaçamento dos intervalos no eixo das coordenadas de  $F(\rho)$ .

Fonte: elaborado pelo autor.

**Mutação:** para evitar a estagnação da população (situação na qual todos os membros têm energias muito próximas o que significa que as estruturas estão aprisionados numa *basin* da superfície) o operador mutação intervém. Cada cluster tem uma probabilidade  $P_{\text{mut}} (\sim 0.1)$  de sofrer mutação e que se traduz num rearranjo da sua conformação, mais precisamente numa rotação da sua metade superior com relação à sua metade inferior em torno do eixo z e com um ângulo aleatório (*twisting*);

**Seleção Natural:** as estruturas que resultaram do cruzamento e sofreram mutação são relaxadas localmente e o operador seleção natural escolhe entre os membros da população original e da população intermediária (a sua prole mais mutantes) aqueles com maior valor de *fitness* de modo a preservar a melhor solução para a geração futura (elitismo). Esta estratégia leva a que a população convirja monotonicamente para uma solução única ao fim de um determinado número de gerações.

Não há garantia absoluta de que a estrutura de energia mínima que o AG encontra seja de fato um mínimo global da superfície já que o AG é um algoritmo fundamentalmente

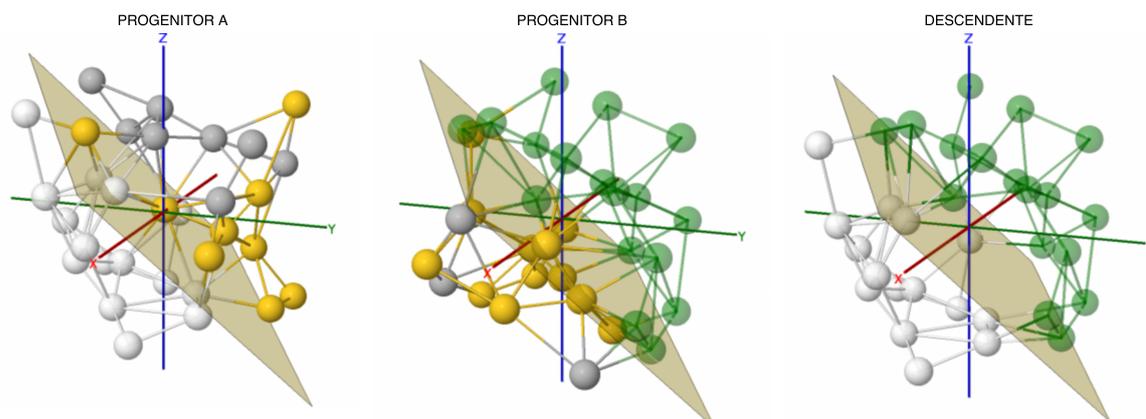


Figura 3: A técnica de cruzamento *cut-and-splice* entre dois clusters. Neste exemplo, os progenitores A e B são dois clusters  $\text{Ag}_{12}\text{Au}_{20}$  (Ag-cinza; Au-amarelo) que são cortados por um plano com orientação aleatória, passando pelo centro de massa de cada cluster (centrados nos seus eixos de coordenadas.). Um dos fragmentos do progenitor A (representado pela cor cinza parcialmente transparente) é unido com o fragmento complementar do progenitor B (situado no lado oposto do plano e com a cor verde parcialmente transparente). Desta união resulta o cluster descendente da direita.

Fonte: elaborado pelo autor.

heurístico com bastantes parâmetros livres (i.e.,  $N_{\text{pop}}$  e  $P_{\text{mut}}$ ). Na verdade esta classe de algoritmos de otimização não possui quaisquer teoremas, talvez com a exceção do teorema do esquema (*schema theorem*)<sup>5</sup> que apenas enuncia, adaptado para o nosso contexto particular de cluster atômicos, que à medida que as gerações do AG se sucedem a probabilidade de que as estruturas da população contenham partes das suas conformações com energia cada vez menor aumenta exponencialmente. Isto advém naturalmente do operador cruzamento que se realizado de forma razoável pode evitar na maioria dos casos a criação de estruturas quase colapsadas de alta energia (distâncias interatômicas muito pequenas, quase em colisão), e estruturas longas praticamente dissociadas, promovendo então a formação de estruturas de baixa energia. Para melhorar a eficiência do AG e evitar pontos de estagnação durante a otimização, introduzimos mais dois operadores, nomeadamente os operadores predador-aniquilador (AN) e história (HIST):

**Operador predador-aniquilador:** o operador predador tipicamente atua sobre a população com a finalidade de remover todas as estruturas que possuam uma característica “indesejável”, de acordo com a definição do problema de otimização em questão. No

<sup>5</sup> <<http://www.cs.colostate.edu/~genitor/MiscPubs/tutorial.pdf>>

nosso caso é adotado o predador mais simples cuja métrica é a energia: clusters com energias inferiores ou iguais a um dado valor,  $V_i < V_0$ , são removidos da população, onde  $V_0$  pode ser o mínimo encontrado na geração anterior do AG correntemente em execução, ou então o mínimo no qual uma execução anterior do AG convergiu. O operador predador pode ser utilizado em sucessivas execuções completas do AG para encontrar outros clusters meta-estáveis, não necessariamente o mínimo global da superfície de energia, mas isômeros de maior energia. Neste trabalho o foco do operador predador é de evitar a estagnação da busca em mínimos locais e facilitar a possibilidade do AG saltar de um *basin* para outro vencendo a barreira de potencial. Uma outra situação onde o operador AN é aplicado é quando a população converge, após um certo número de gerações ( $N_{\text{conv}} \sim 15$ ), num mínimo em particular sem qualquer chance de melhorar o resultado. Neste caso é promovida uma *extinção em massa* e o AN remove todos os membros da população com a única exceção do mínimo encontrado. Com o intuito de manter alguma diversidade de indivíduos na população ao longo das gerações, todos os grupos de clusters com energias muito próximas entre si são eliminados com a exceção do indivíduo de menor energia;

**Operador história:** Após uma execução completa do AG, o mínimo encontrado é guardado num repositório pelo operador HIST. Este operador fica encarregado de reimplantar a população inicial de novos ciclos posteriores de execução do AG com as estruturas previamente encontradas (ver Figura 1). Incorporando este conhecimento prévio da superfície de energia potencial pode ajudar na procura do mínimo global, pois evita-se que no próximo ciclo o AG parta de locais da superfície que podem convergir para estruturas localizadas em regiões afuniladas distantes.

Como já foi referido anteriormente, de acordo com estratégia que adotamos para estudar os clusters atômicos a próxima etapa consiste no pós-tratamento das estruturas clássicas encontradas pelo AG com um nível de teoria mais rigoroso, ou seja, quântico. Neste trabalho vamos utilizar nessa etapa a teoria do funcional de densidade (DFT) por várias razões: (a) por se tratar de uma metodologia quântica ubíqua na literatura o constitui fonte inesgotável de informação, e (b) é computacionalmente mais eficiente do que as teorias *ab initio* baseadas na função de onda e com uma qualidade nos resultados em geral comparável, senão mesmo superior em alguns casos. As próximas seções vão ser devotadas à apresentação dos fundamentos teóricos do DFT seguida da apresentação de uma das suas várias implementações: a sua formulação no espaço real através da discretização das equações resultantes numa malha tridimensional.

## 2.3 Estudo *ab initio*: introdução à teoria do funcional da densidade eletrônica.

Para quantificar rigorosamente as propriedades de um dado cluster atômico, como por exemplo a energia total do seu estado fundamental, os seus espectros vibracional e eletrônico, entre outros, é fundamental alicerçar o problema na teoria quântica e inevitavelmente determinar a função de onda  $\Psi$  do sistema. Qualquer propriedade física que possa ser expressa através de um operador poderá então ser obtida a partir desta função de onda. Isto significa que a tarefa principal da química quântica é de resolver a famosa equação de Schrödinger que pode ser enunciada como

$$\hat{\mathcal{H}}\Psi = E\Psi \quad (2.4)$$

onde  $\hat{\mathcal{H}}$  é o Hamiltoniano que descreve todas as interações dos constituintes do cluster e  $E$  a energia do seu estado fundamental. Esta equação tem solução exata para uma classe muito restrita de sistemas e a função de onda  $\Psi$  é incrivelmente complexa já que depende das coordenadas  $\{\vec{r}_i\}$  dos elétrons e núcleos de cada um dos  $N$  átomos do cluster, ou seja, uma função multidimensional. Mais ainda, a equação (2.4) descreve apenas a versão não-relativística e independente do tempo do problema exato. Somos ainda obrigados a reduzir a complexidade do problema evocando a aproximação adiabática de Born-Oppenheimer que desacopla os graus de liberdade eletrônicos dos nucleares (*clamped nuclei*). Esta aproximação é plausível do ponto de vista físico já que tipicamente os movimentos eletrônicos são em média mais rápidos do que os movimentos nucleares, isto é, a relaxação eletrônica é a resposta mais rápida a qualquer variação externa imposta ao sistema. O nosso problema original consiste agora na determinação da função de onda eletrônica  $\Psi_{\text{ele}}$  já que esta encontra-se agora parametrizada pela configuração nuclear, ou seja, para cada configuração espacial dos núcleos a estrutura eletrônica é determinada definindo a superfície de energia potencial.

Uma variedade de metodologias existe para resolver a equação de Schrödinger de muitos-corpos sendo a mais simples dentro destas a teoria de Hartree-Fock, uma teoria de campo médio. A aproximação de Hartree-Fock assenta na premissa simples de considerar apenas a interação de cada elétron da molécula com o campo médio gerado pela distribuição global da carga eletrônica e das suas interações atrativas com a carga nuclear. A função de onda  $\Psi$  resulta então numa combinação linear finita de funções, os orbitais, que são autofunções do hamiltoniano do sistema e esta combinação é expressa através do determinante de Slater. Este determinante manifesta também a anti-simetria da função  $\Psi$  que resulta do princípio da indistinguibilidade quântica: é impossível dizer qual elétron é qual. Sendo uma teoria de campo médio, a teoria de Hartree-Fock captura parte apenas da correlação eletrônica e novas construções teóricas pós Hartree-Fock foram elaboradas

para incluir a correlação, tais como, citando apenas algumas, a Interação de Configurações (*Interaction configuration-CI*) que consiste na combinação linear de determinantes de Slater e formulações perturbativas como, por exemplo, a teoria de Møller-Plesset (MP2, MP3, ...) e o método de *Coupled-Cluster (CC)*. Enquanto o primeiro inclui os efeitos da correlação eletrônica como termos perturbativos nos autovalores e autofunções do Hamiltoniano de Hartree-Fock, a ideia subjacente ao segundo método é de tratar o sistema de elétrons como uma partição em aglomerados (*clusters*) de poucos elétrons e calcular suas interações dentro do aglomerado e depois as interações entre os diferentes aglomerados. Do ponto de vista matemático a função de onda é construída a partir do operador de *cluster* exponencial que introduz a correlação eletrônica.

Contudo determinar diretamente a função de onda  $\Psi$  continua a ser desafiador do ponto de vista computacional para moléculas ou clusters com algumas dezenas de átomos o que nos leva ao tema principal deste capítulo: a teoria do funcional de densidade que designaremos por comodidade pelo acrônimo DFT (do inglês, *Density Functional Theory*). A síntese perfeita deste problema computacional não poderia ter sido melhor expressa do que a pela colocação feita por Capelle (2006), cujo conteúdo passamos a reproduzir na íntegra e que será o mote para o restante deste capítulo:

A simple estimate of the computational complexity of this task is to imagine a real-space representation of  $\Psi$  on a mesh, in which each coordinate is discretized by using 20 mesh points (which is not very much). For  $N$  electrons,  $\Psi$  becomes a function of  $3N$  coordinates (ignoring spin, and taking  $\Psi$  to be real), and  $20^{3N}$  values are required to describe  $\Psi$  on the mesh. The density  $n(r)$  is a function of three coordinates, and requires  $20^3$  values on the same mesh. CI and the Kohn-Sham formulation of DFT additionally employ sets of single-particle orbitals.  $N$  such orbitals, used to build the density, require  $20^3 N$  values on the same mesh. (A CI calculation employs also unoccupied orbitals, and requires more values.) For  $N = 10$  electrons, the many-body wave function thus requires  $20^{30}/20^3 \sim 10^{35}$  times more storage space than the density, and  $20^{30}/(10 \times 20^3) \sim 10^{34}$  times more than sets of single-particle orbitals. Clever use of symmetries can reduce these ratios, but the full many-body wave function remains unaccessible for real systems with more than a few electrons.

A teoria do funcional de densidade é baseada na densidade eletrônica que se trata de uma grandeza escalar simples (depende apenas de 3 variáveis e não de  $3N$ ). É portanto uma teoria simples na esteira da teoria de Hartree-Fock, mas formalmente exata. A necessidade de se fazer algumas aproximações ainda continua na prática, mas neste caso como iremos ver mais adiante, as funções de base descrevem a densidade e não a função de onda o que significa que é menor a necessidade de se usar funções de base com elevado momento angular. Portanto a teoria de DFT permite cálculos de boa qualidade com correlação, comparável a cálculos MP2, com custo computacional bem menor o que permite tratar sistemas grandes.

A quantidade  $|\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \cdots d\vec{x}_N$  define a probabilidade de encontrar o elétron 1 no volume infinitesimal  $d\vec{x}_1$ , o elétron 2 em  $d\vec{x}_2$  e assim por diante, onde  $\vec{x}_i$  representa o par de coordenadas espacial e de spin do elétron  $i$ ,  $\{\vec{r}_i, s_i\}$ . Se integrarmos no espaço das coordenadas dos elétrons 2, 3, ...,  $N$  (juntamente com o spin do elétron 1) temos que

$$\left( \int \cdots \int |\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\sigma_1 d\vec{x}_2 \cdots d\vec{x}_N \right) d\vec{r}_1, \quad (2.5)$$

que é a probabilidade de se encontrar um elétron no elemento infinitesimal  $d\vec{r}_1$  com os restantes elétrons localizados em todo o domínio. Multiplicando por  $N$  obtemos a densidade eletrônica de um-elétron

$$\rho(\vec{r}_1) = N \int \cdots \int |\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\sigma_1 d\vec{x}_2 \cdots d\vec{x}_N, \quad \rho(\vec{r}) \geq 0. \quad (2.6)$$

Iremos em seguida ver os dois teoremas que sustentam a teoria DFT e que a tornam uma teoria exata. Considere-se o Hamiltoniano que descreve um sistema eletrônico sujeito a um potencial externo  $v(\vec{r})$

$$H[v] = -\frac{1}{2} \sum_i^N \nabla_i^2 + \sum_i^N v(\vec{r}_i) + \sum_{i<j}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (2.7)$$

O Hamiltoniano  $H[v]$  é determinado unicamente pelo potencial  $v$ , isto é, um funcional de  $v$ <sup>6</sup>. Em geral os cálculos quânticos consideram apenas o potencial atrativo coulombiano (termo de Hartree) das cargas nucleares,

$$\begin{aligned} H[v] &= -\frac{1}{2} \sum_i^N \nabla_i^2 + \sum_{i<j}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^N v(\vec{r}_i) \\ &= T + W + \sum_i^N v(\vec{r}_i), \end{aligned} \quad (2.8)$$

contudo outros potenciais podem ser introduzidos. Em geral o nosso interesse reside em potenciais que ligam um sistema de  $N$ -elétrons, isto é que provêm do conjunto  $\mathcal{V}_N$ :

$$\mathcal{V}_N = \{ v \mid \text{tal que } H[v] \text{ possui um estado fundamental com } N\text{-elétrons} \}. \quad (2.9)$$

O valor esperado do Hamiltoniano (2.8) é dado simplesmente por

$$\begin{aligned} E &= \langle \Psi | H[v] | \Psi \rangle = \langle \Psi | T + W | \Psi \rangle + \langle \Psi | \sum_i^N v(\vec{r}_i) | \Psi \rangle \\ &= \langle \Psi | T + W | \Psi \rangle + (v | \rho) \end{aligned} \quad (2.10)$$

onde o último termo que define a interação com o potencial externo é dado pela integral

$$(v | \rho) = \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (2.11)$$

<sup>6</sup> Um funcional define um mapeamento entre o domínio (variedade) de funções e um número real ou complexo, ou seja, a cada função corresponde um certo número.

E aqui reside o cerne da teoria de DFT, a relação unívoca que existe entre as variáveis  $\rho(\vec{r})$  e  $v(\vec{r})$ . A demonstração deste fato é razoavelmente simples de seguir, mas para isso teremos que proceder por etapas. Suponhamos que dois potenciais  $v_1$  e  $v_2$  definem a mesma função de onda  $\Psi$  no que resulta as duas equações de Schrödinger:

$$H[v_1]\Psi = E[v_1]\Psi \quad \text{e} \quad H[v_2]\Psi = E[v_2]\Psi. \quad (2.12)$$

Se subtrairmos estas duas equações, obtemos que

$$(H[v_1] - H[v_2])\Psi = \sum_i [v_1(\vec{r}_i) - v_2(\vec{r}_i)]\Psi = (E[v_1] - E[v_2])\Psi, \quad (2.13)$$

ou seja, os dois potenciais neste caso diferem no máximo por uma constante aditiva,

$$v_1(\vec{r}) = v_2(\vec{r}) + K. \quad (2.14)$$

Posto de outra forma, potenciais que diferem por mais de uma constante têm obrigatoriamente diferentes funções de onda

$$v_1(\vec{r}) \neq v_2(\vec{r}) + K \Rightarrow \Psi[v_1] \neq \alpha\Psi[v_2]. \quad (2.15)$$

Suponhamos agora dois sistemas diferentes no estado fundamental com potenciais distintos, isto é, com  $v_1(\vec{r}) \neq v_2(\vec{r}) + K$  ( $v_1, v_2 \in \mathcal{V}_N$ ), mas que resultam da mesma densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ . Existirão então dois Hamiltonianos  $H_1$  e  $H_2$  que descrevem os respectivos sistemas com o mesmo  $\rho(\vec{r})$ , mas com duas funções de onda distintas,  $\Psi_1$  e  $\Psi_2$ . Evocando o princípio variacional de Rayleigh-Ritz (usado na teoria de muitos-corpos) para o estado fundamental temos que,

$$\begin{aligned} E^0[v_1] < \langle \Psi_2 | H_1 | \Psi_2 \rangle &= \langle \Psi_2 | H_2 | \Psi_2 \rangle + \langle \Psi_2 | H_1 - H_2 | \Psi_2 \rangle \\ &= E^0[v_2] + (v_1(\vec{r}) - v_2(\vec{r}))\rho(\vec{r}). \end{aligned} \quad (2.16)$$

Nesta última desigualdade se trocarmos os índices 1 e 2 obteremos uma segunda desigualdade que somada à primeira resultará no seguinte,

$$E_1^0 + E_2^0 < E_2^0 + E_1^0, \quad (2.17)$$

o que é uma contradição óbvia. Chegamos então ao seguinte teorema (HOHENBERG; KOHN, 1964)

**Teorema 1.** (Teorema de Hohenberg-Kohn, HK) *A densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$  que caracteriza um sistema de  $N$ -elétrons no seu estado fundamental é uma função unívoca de um potencial externo  $v[\rho] + K$  (a menos de uma constante aditiva arbitrária).*

A densidade  $\rho$  também determina trivialmente o número de elétrons  $N$ ,

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N. \quad (2.18)$$

Isto também significa que  $\rho$  determina o Hamiltoniano  $H$ , ou seja, a função de onda  $\Psi$  do estado fundamental e por extensão todas as propriedades do sistema de  $N$ -elétrons <sup>7</sup> Esta relação de unicidade entre potencial e densidade eletrônicas é por vezes enunciada dizendo-se que qualquer densidade eletrônica  $\rho$  que caracteriza um estado fundamental do sistema é proveniente de um certo potencial  $v[\rho]$ , ou seja resumindo, que  $\rho$  é  $V$ -representável:

$$\rho \in \mathcal{A}_N \rightarrow v[\rho] \rightarrow \Psi[\rho] \rightarrow E[\rho], \quad (2.19)$$

onde

$$\mathcal{A}_N = \{ \rho \mid \rho \text{ é proveniente de um estado fundamental do sistema de } N\text{-elétrons} \} \quad (2.20)$$

Desta forma podemos expressar a energia eletrônica como um funcional da densidade eletrônica:

$$\begin{aligned} E[\rho] &= \left\langle \Psi_\rho \left| \frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i v_\rho(\vec{r}_i) \right| \Psi_\rho \right\rangle \\ &= \langle \Psi_\rho | T + W | \Psi_\rho \rangle + \int \rho(\vec{r}) v_\rho(\vec{r}) d\vec{r} \\ &= F_{\text{HK}}[\rho] + \int \rho(\vec{r}) v_\rho(\vec{r}) d\vec{r}, \end{aligned} \quad (2.21)$$

onde  $T[\rho]$  é a energia cinética eletrônica e  $W$  o potencial de repulsão intereletrônico. Como estes dois funcionais independem da natureza do sistema, quer se trate de um cluster atômico ou de uma molécula o funcional  $F_{\text{HK}}[\rho]$  é universal, apenas o integral  $\int \rho(\vec{r}) v_\rho d\vec{r}$  é específico do sistema de  $N$ -elétrons em causa. O segundo teorema de Hohenberg-Kohn permite a introdução de um princípio variacional na teoria DFT, valioso na resolução numérica das suas equações. Para qualquer densidade  $\rho \in \mathcal{A}_N$  a energia do sistema pode ser calculada como

$$E[\rho] = F_{\text{HK}}[\rho] + (v[\rho] | \rho), \text{ onde } \rho \rightarrow v[\rho]. \quad (2.22)$$

Se tomarmos qualquer potencial  $u \neq v[\rho]$  do conjunto  $\mathcal{V}_N$  (isto é, não associado a  $\rho$ , o estado fundamental) a energia do sistema é dada por sua vez por

$$E[\rho, u] = F_{\text{HK}}[\rho] + (u | \rho), \text{ onde } \rho \in \mathcal{A}_N, u \in \mathcal{V}_N. \quad (2.23)$$

Fazendo uso novamente do princípio de Rayleigh-Ritz para a função de onda  $\Psi[\rho]$  temos que

$$\begin{aligned} E[\rho, u] &= \langle \Psi[\rho] | T + W | \Psi[\rho] \rangle + \left\langle \Psi[\rho] \left| \sum_i u(\vec{r}_i) \right| \Psi[\rho] \right\rangle \\ &= \langle \Psi[\rho] | H[u] | \Psi[\rho] \rangle \\ &\geq E[u]. \end{aligned} \quad (2.24)$$

<sup>7</sup> Para determinar o Hamiltoniano de um sistema atômico ou molecular, é necessário conhecer o número de elétrons, as cargas nucleares e as suas posições espaciais. Tudo isto pode ser determinado em princípio pelo conhecimento da densidade eletrônica:  $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$  e a localização dos núcleos através dos cúspides de  $\rho$ :  $\frac{\partial}{\partial r_A} \bar{\rho}(r_A) |_{r_A=0} = -2Z_A \bar{\rho}(0)$ .

Isto significa que dado um potencial  $u \in \mathcal{V}_N$  podemos efetuar uma busca no conjunto de funções V-representáveis  $\rho \in \mathcal{A}_N$  até encontrarmos uma solução tal que  $v[\rho] = u$ , isto é, para encontrar a energia do estado fundamental do sistema de N-elétrons  $H[u]$  é necessário minimizar a equação (2.24) com respeito à densidade  $\rho$  ( $\rightarrow v[\rho]$ ) sujeita à restrição de que  $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$ :

$$E[u] = \min_{\rho \in \mathcal{A}_N} \{F_{\text{HK}}[\rho] + (u|\rho)\}, \quad u \in \mathcal{V}_N. \quad (2.25)$$

Para minimizar o funcional  $E[v]$  e encontrar a densidade  $\rho$  do estado fundamental é necessário minimizar o lagrangiano:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}[\rho; N] &= E[\rho] - \mu \left( \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right) \\ &= F_{\text{HK}}[\rho] + (v|\rho) - \mu \left( \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right), \end{aligned} \quad (2.26)$$

onde foi introduzido o multiplicador de Lagrange  $\mu$  para incluir o vínculo de que o número total de elétrons do sistema é  $N$ . O ponto estacionário do lagrangiano é encontrado através da equação de Euler-Lagrange

$$\frac{\delta}{\delta \rho(\vec{r})} \mathcal{L}_N \Rightarrow \frac{\delta F_{\text{HK}}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + v(\vec{r}) = \mu, \quad (2.27)$$

que pode ser resolvida *exatamente* para a densidade  $\rho$ . Contudo, ainda existem algumas dificuldades, nomeadamente o fato de que a expressão analítica do funcional  $F_{\text{HK}}$  é desconhecida e de que a minimização de Hohenberg-Kohn se dá no conjunto  $\mathcal{A}_N$  das funções V-representáveis, que lembrando novamente são todas as funções de densidade  $\rho$  associadas a uma função de onda anti-simétrica de um estado fundamental do Hamiltoniano  $H[v]$ . O problema deste último ponto é que o domínio  $\mathcal{A}_N$  é desconhecido, isto é, as condições para uma função ser V-representável não são conhecidas e portanto não há garantias de que a solução  $\rho$  encontrada pertença a  $\mathcal{A}_N$ . Para não incorrer no risco de complicar desnecessariamente a nossa exposição faremos apenas menção ao fato de que o problema da V-representabilidade é ultrapassado com a introdução de um novo funcional, o chamado funcional de procura restrita de Levy-Lieb (do inglês, *Levy-Lieb constrained-search functional*). Desta forma a pesquisa durante a minimização é efetuada em duas etapas:

$$\begin{aligned} E[v] &= \min_{\rho} [\min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | T + W + \sum_i v(\vec{r}_i) | \Psi \rangle] \\ &= \min_{\rho} [F_{\text{LL}}[\rho] + (\rho|v)], \end{aligned} \quad (2.28)$$

onde  $F_{\text{LL}}[\rho]$  representa o funcional de pesquisa restrita de Levy-Lieb (LEVY, 1979; LEVY; PERDEW, 1985; LIEB, 1985). A minimização é exata no sentido em que a procura é feita sobre um conjunto de funções  $\rho$  mais amplo e conhecido: o conjunto  $\mathcal{T}_N$  de funções  $\rho$  N-representáveis que podem ser obtidas a partir de uma função de onda anti-simétrica  $\Psi_N \in \mathcal{W}_N$ ,

$$\begin{aligned} \mathcal{W}_N &= \{ \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \mid \hat{P}_{ij} \Psi = -\Psi, \langle \Psi | \Psi \rangle \text{ é finito} \} \quad \text{e} \\ \mathcal{T}_N &= \{ \rho(\vec{r}) \mid \rho(\vec{r}) \geq 0, \int \rho(r) d\vec{r} = N \} \quad \text{com} \\ \Psi \in \mathcal{W}_N &\Leftrightarrow \rho \in \mathcal{T}_N, \Psi \rightarrow \rho. \end{aligned} \quad (2.29)$$

Resta-nos ainda uma dificuldade já enunciada: na prática é necessário aproximar os funcionais da energia cinética,  $T[\rho]$ , e da energia clássica de repulsão coulombiana  $W = V_{ee}[\rho]$ , que são os dois termos que constituem  $F_{\text{HK}}$ . Na verdade o mais difícil é expressar a energia cinética como um funcional da densidade. A primeira tentativa, precursora da formulação moderna de DFT, surgiu com o modelo proposto de forma independente por Thomas e Fermi (TF). Os autores aplicaram o modelo que descreve a distribuição uniforme de um gás de elétrons (balanceado por um fundo de carga positiva) para potenciais gerados por cargas pontuais, propondo então a seguinte expressão para a energia do sistema:

$$E_{\text{TF}} = T_{\text{TF}} + J[\rho] + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}, \quad (2.30)$$

onde os dois primeiros termos, a energia cinética de Thomas-Fermi e a energia de Hartree, são iguais a

$$T_{\text{TF}} = C_{\text{T}} \int (\rho(\vec{r}))^{5/3} d\vec{r}, \quad \text{com} \quad C_{\text{T}} = \frac{3}{10}(3\pi^2)^{3/2} \quad \text{e} \quad (2.31)$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2. \quad (2.32)$$

O último termo representa o termo de repulsão clássica Hartree (Coulomb) da densidade. Todavia, quando este modelo é aplicado a um átomo neutro <sup>8</sup> alguns problemas surgem: a densidade é infinita no núcleo (quando  $r \rightarrow 0$ ) e não decai exponencialmente a grandes distâncias como deveria, e o termo de Hartree contabiliza o efeito espúrio de auto-interação para cada elétron. O modelo prevê igualmente valores da energia total dos átomos sistematicamente abaixo dos valores experimentais (isto é, mais ligados do que na realidade) e de que efetivamente não existe ligação química entre moléculas! Na época em que este modelo foi proposto ainda se desconhecia o efeito puramente quântico de interação de troca resultante do princípio de exclusão de Pauli. Pauli Dirac introduziu então o chamado funcional de troca:

$$K_{\text{D}}[\rho] = C_{\text{D}} \int (\rho(\vec{r}))^{4/3} d\vec{r}, \quad C_{\text{D}} = \frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3}, \quad (2.33)$$

e corrigiu a equação (2.30) com esse termo,

$$E_{\text{TFD}} = T_{\text{TF}} + J[\rho] - K_{\text{D}}[\rho] + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (2.34)$$

Mesmo com esta correção os problemas originais persistem: a energia atômica é abaixada ainda mais e a ligação química ainda continua fora das previsões do modelo. Na verdade o principal erro deste modelo advém da descrição da energia cinética: o funcional  $T_{\text{TF}}$  dá um valor muito baixo para a energia cinética.

<sup>8</sup> Neste caso o potencial externo é dado por  $v = -Z/r$  onde  $Z$  é o número atômico. A correspondente equação de Euler-Lagrange (2.27) é resolvida auto-consistentemente e a energia total obtida é dada por  $E_{\text{TF}}(Z) = -0.7687Z^{7/3}$ .

Finalmente com a teoria de Kohn e Sham (1965) a DFT ganhou uma visão moderna e ainda é hoje o modelo mais utilizado para descrever moléculas e complexos moleculares de tamanho considerável (maiores do que dezenas de átomos). A teoria visou corrigir o problema da energia cinética e incluir os efeitos da correlação e troca. Para tanto os autores introduziram orbitais auxiliares para que a energia cinética possa ser determinada com a maior precisão possível. Imaginemos então um sistema *fictício de elétrons não-interagentes* com densidade  $\rho$ . Em DFT este sistema é descrito por um funcional do tipo

$$E[\rho] = T[\rho] + \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (2.35)$$

Aqui o funcional universal  $F[\rho]$  (2.22) é somente a energia cinética. Vimos anteriormente que o modelo de Thomas-Fermi não dá bons resultados, mas podemos resolver diretamente a equação de Schrödinger já que orbitais foram introduzidos. A energia cinética exata pode ser escrita na forma do funcional de Levy-Lieb (ver equação (2.28)), ou seja

$$T_S[\rho] = \min_{\sum n_i |\phi_i|^2 \rightarrow \rho} \left( \sum_i^N \langle \phi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \phi_i \rangle \right), \quad (2.36)$$

na qual a densidade eletrônica passa a ser descrita em termos dos orbitais  $\phi_i$ :

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N n_i |\phi_i|^2, \quad 0 \leq n_i \leq 1, \quad \langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}. \quad (2.37)$$

Os números de ocupação  $n_i$  podem ser números não-inteiros (frações), mas sua soma deve ser igual ao número total de elétrons do sistema,  $\sum_i n_i = N$ . Conseqüentemente o funcional universal da densidade  $F[\rho]$  pode ser reescrito da seguinte forma

$$\begin{aligned} F[\rho] &= T[\rho] + W[\rho] \\ &= T_s[\rho] + J[\rho] + (T[\rho] - T_S[\rho] + W[\rho] - J[\rho]) \\ &= T_s[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho], \quad \rho(\vec{r}) = \sum_i n_i |\phi_i(\vec{r})|^2. \end{aligned} \quad (2.38)$$

O funcional  $E_{XC}[\rho]$  é designado por funcional de troca-correlação e representa as seguintes correções:

$$\begin{aligned} T[\rho] - T_s[\rho] &\equiv \text{correção na energia cinética} \\ W[\rho] - J[\rho] &\equiv \text{correção de troca entre pares de elétrons} \\ &\quad \text{e cancelamento da auto-interação da densidade eletrônica.} \end{aligned}$$

Uma vez redefinido o funcional  $F[\rho]$  a energia total do sistema é calculada como

$$E[\rho] = \min_{\rho} \left( T_S[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] + \int \rho v(\vec{r}) d\vec{r} \right), \quad (2.39)$$

sujeita ao vínculo:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N n_i |\phi_i(\vec{r})|^2, \quad 0 \leq n_i \leq 1, \quad \langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (2.40)$$

A resolução da equação (2.39) leva-nos à equação convencional de Euler-Lagrange tal como em (2.27):

$$\mu = v_{\text{eff}}(\vec{r}) + \frac{\delta T_S[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})}, \quad (2.41)$$

onde  $\mu$  é um multiplicador de Lagrange e

$$\begin{aligned} v_{\text{eff}}(\vec{r}) &= v(\vec{r}) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + \frac{\delta E_{\text{XC}}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \\ &= v(\vec{r}) + v_J(\vec{r}) + v_{\text{XC}}(\vec{r}). \end{aligned} \quad (2.42)$$

A equação (2.41) é semelhante à obtida anteriormente para um caso geral (eq. (2.27)) só que agora temos um sistema especial de elétrons não-interagentes (com  $W = 0$ ) movendo-se sob ação de um potencial  $v_{\text{eff}}(\vec{r})$ . Este é de fato um resultado muito importante e com grande impacto na química e física<sup>9</sup>: a densidade eletrônica de um sistema real é exatamente igual à densidade eletrônica de um sistema fictício de elétrons não-interagentes sujeitos a um potencial  $v_{\text{eff}}(\vec{r})$ .

O Hamiltoniano de um sistema de elétrons não-interagentes é dado por

$$\hat{\mathcal{H}} = - \sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_i^N v_{\text{eff}}(\vec{r}_i), \quad (2.43)$$

cuja função de onda é um determinante construído a partir dos orbitais Kohn-Sham  $\phi_i$  que são soluções das seguintes  $\frac{N}{2}$  equações auxiliares (equações de Schrödinger de 1-elétron):

$$\left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{\text{eff}}(\vec{r}) \right) \phi_i(\vec{r}) = \epsilon_i \phi_i(\vec{r}), \quad \text{com } \epsilon_1 \leq \epsilon_2 \leq \dots, \quad (2.44)$$

onde  $\rho(\vec{r}) = \sum_i^N n_i |\phi_i(\vec{r})|^2$ , e  $N$  é o número total de elétrons (o fator 2 é para a degenerescência de spin—assume-se aqui que os orbitais são ocupados por um único elétron). As “energias” de Kohn-Sham  $\epsilon_i$  são multiplicadores de Lagrange que resultam da resolução da Equação 2.39 sujeita ao vínculo da orto-normalização das orbitais ( $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$ ). Um teorema importante relacionado aos coeficientes  $\epsilon_i$  é o chamado Teorema de Janak (JANAK, 1978) que afirma que a derivada da energia total do sistema (2.39) em função do número de ocupação  $n_i$  é igual a  $\frac{\partial E}{\partial n_i} = \epsilon_i$ <sup>10</sup>. Os orbitais  $\phi_1$  de 1-elétron são ocupados de acordo com o princípio *Aufbau* e o orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) pode ter formalmente uma ocupação fracionária (JANAK, 1978; PERDEW et al., 1982). Para determinar a energia total de qualquer sistema molecular devemos executar um algoritmo do tipo auto-consistente tal como empregado na teoria de Hartree-Fock para determinação da função de onda e energia (ver Figura 4). É de se notar que existe algum paralelismo entre as teorias de Kohn-Sham e de Hartree-Fock. Ambas utilizam métodos auto-consistentes para determinar um conjunto de orbitais sob

<sup>9</sup> Rendeu em parte o prêmio Nobel de 1998

<sup>10</sup> Este teorema é válido para a função exata de  $E_{\text{XC}}[\rho]$  ou para qualquer sua aproximação.

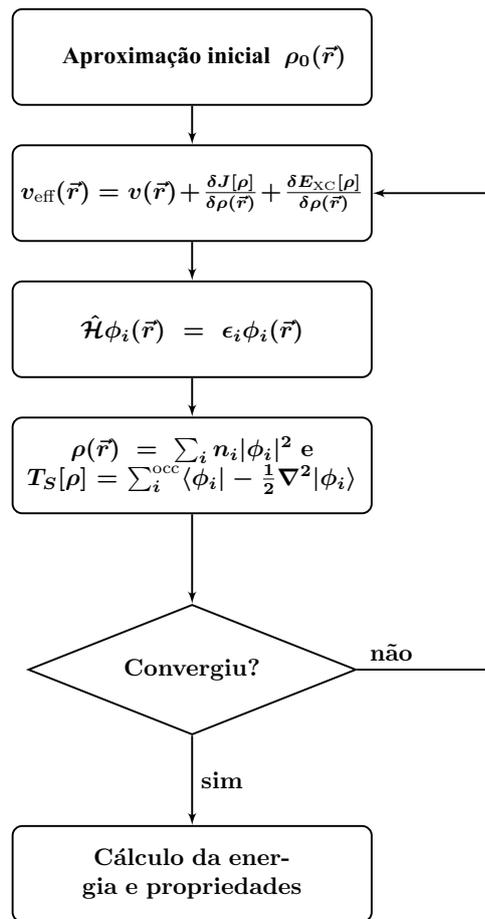


Figura 4: Fluxograma representando o procedimento iterativo para resolver as equações de Kohn-Sham.

Fonte: elaborado pelo autor.

ação de um potencial efetivo. Os orbitais na teoria de Hartree-Fock minimizam a energia do estado fundamental (determinante), enquanto os orbitais Kohn-Sham minimizam a energia de um sistema não-interagente. Em ambos os casos os orbitais moleculares podem ser expandidos por um conjunto de funções de base gaussianas (ou não) para formar a matriz secular.

Apesar do método Kohn-Sham ser um método exato por princípio, ele é todavia aproximado na prática, e isto acontece porque embora se consiga descrever de forma exata o funcional não-interagente,  $T_s[\rho]$ , bem como o termo eletrostático clássico (termo de Hartree), falta ainda aproximar o termo de menor magnitude,  $E_{\text{XC}}[\rho]$ , mas infelizmente desconhece-se sua descrição exata. Este último trata-se de um funcional que deverá não só descrever o efeito quântico de troca que resulta da anti-simetria da função de onda devido ao princípio de exclusão de Pauli, como também a correlação eletrônica, tanto a parte dinâmica (correlação no movimento de elétrons induzido pela repulsão instantânea)

como a estática ou não-dinâmica. Este último efeito resulta em geral de situações de quase degenerescência dos orbitais, como por exemplo a degenerescência dos orbitais ligante e anti-ligante que surge no limite de dissociação molecular, situação esta impossível de ser descrita com um único determinante de Slater. E como não existe um procedimento sistemático para melhorar a descrição de  $E_{XC}[\rho]$ , mais de uma centena de funcionais já foram propostas desde que o uso da teoria de DFT se disseminou pelas comunidades da física e química. As aproximações mais comuns para o funcional de troca-correlação dividem-se nos seguintes tipos:

- a) aproximação local da densidade (do inglês, *Local density approximation*, LDA)

$$E_{XC} = \int f(\rho) d\vec{r}; \quad (2.45)$$

- b) aproximação do gradiente generalizado (do inglês, *Generalised gradient approximation*, GGA)

$$E_{XC} = \int f(\rho, \nabla\rho) d\vec{r}; \quad (2.46)$$

- c) meta-GGA

$$E_{XC} = \int f(\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho) d\vec{r}; \quad (2.47)$$

- d) híbridos

$$E_{XC} = \int f(\rho, \nabla\rho) d\vec{r} + \xi E_X^0. \quad (2.48)$$

A mais simples de todas é o funcional LDA cuja função  $f(\rho(\vec{r}))$  é a energia por unidade de volume de um gás homogêneo de elétrons com densidade constante  $\rho$  igual à densidade local  $\rho(\vec{r})$  do sistema em estudo. A parte que corresponde ao funcional de troca,  $E_X$ , tem uma expressão analítica derivada por Dirac (2.33). Para a parte que corresponde à correlação (CEPERLEY; ALDER, 1980) realizaram-se vários cálculos quânticos de Monte-Carlo para tabular  $f$  em função da densidade. Estas simulações foram depois parametrizadas e colocadas na forma de um funcional por Vosko et al. (1980) e que mais tarde foi atualizado por Perdew e Zunger (1981). Um dos problemas sérios deste funcional é que ele superestima a energia de ligação molecular, embora produza estruturas moleculares razoáveis, o que limita seu uso em química. Veremos mais adiante este efeito com os clusters de carbono (ver seção 4.4 e Figura 12). Uma forma de melhorar o funcional LDA é de incluir informação sobre o gradiente de densidade (estimativa da inhomogeneidade), já que assumir localmente uma densidade uniforme simplesmente não corresponde à realidade: surgem então as formulações do tipo GGA (2.46). Uma das mais utilizadas é o funcional proposto por Perdew et al. (1996) que tem uma fundamentação mais física, no sentido em que o funcional é construído mais a partir de argumentos teóricos do que semi-empíricos. Os funcionais do tipo GGA preservam muitas das características exatas da LDA e fornecem algumas melhorias tal como ilustrado na Tabela 1. Um dos grandes sucessos dos funcionais

Tabela 1: Desempenho comparativo entre os funcionais do tipo LDA e GGA nos cálculos autoconsistentes de Kohn-Sham para átomos, moléculas e sólidos. Os valores tabelados referem-se a estimativas de erros que são típicos do tipo de funcional utilizado.

propriedade	LDA	GGA
$E_X$	5% (valor não suficientemente negativo)	0.5%
$E_C$	100% (demasiado negativo)	5%
comprimento de ligação	1% (curto)	1% (longo)
estrutura	favorece empacotamento denso	mais correta
energia de ativação	100% (valores muito baixos/ausente)	30% (valores baixos)

Fonte: adaptado de Perdew e Kurth (2003, p. 5).

GGA em relação a LDA é a correção introduzida nos valores das energias de ligação de moléculas e sólidos que ficam mais próximos dos valores experimentais.

Os dois tipos de funcionais mencionados até agora, LDA e GGA, correspondem a potenciais  $v_{XC}$  que do ponto de vista computacional são locais, isto é  $v_{XC}(\vec{r}, \vec{r}') = v_{XC}^{loc}(\vec{r})\delta(\vec{r} - \vec{r}')$ . Esta forma simplifica imensamente a resolução das equações de Kohn-Sham, mas é geralmente aceito de que os efeitos quânticos de troca não são descritos adequadamente. As formulações modernas tratam então os efeitos de troca explicitamente como uma componente não-local do funcional de troca-correlação e com forma semelhante ao operador de troca que ocorre nas equações de Hartree-Fock

$$v_X(\vec{r}, \vec{r}') = -\frac{\rho(\vec{r}, \vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|}.$$

Uma classe de funcionais que inclui parte de  $v_X(\vec{r}, \vec{r}')$  conjuntamente com outras formas locais de  $v_{XC}(\vec{r})$  são os chamados funcionais híbridos, dentro dos quais o mais popular é o B3LYP (STEPHENS et al., 1994a)

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LDA} + a_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + a_X(E_X^{GGA} - E_X^{LDA}) + a_C(E_C^{GGA} - E_C^{LDA}),$$

onde  $E_X^{GGA}$  é o funcional de troca de Becke (1988),  $E_C^{GGA}$  o funcional de correlação de Lee et al. (1988) e  $E_C^{LDA}$  o funcional local de correlação de Vosko et al. (1980). Para finalizar apenas mencionamos os funcionais do tipo meta-GGA que estendem os funcionais GGA incorporando alguma informação semilocal como a densidade eletrônica de spin ou a densidade de energia cinética que é função dos orbitais Kohn-Sham (para uma descrição mais detalhada direcionamos o leitor ao artigo de Kurth et al. (1999)). A teoria DFT, como qualquer teoria, tem as suas limitações e, como já foi reconhecido, o seu “calcanhar

de Aquiles” é o desconhecimento completo da forma exata que o funcional de troca-correlação tem e conseqüentemente é uma porção da energia total do sistema que traz muitas incertezas (COHEN et al., 2008; COHEN et al., 2012). Sistemas emblemáticos que mostram as conseqüências do desconhecimento da forma do funcional de troca-correlação são os sistemas simples de um elétron onde DFT tem exibido erros grandes. Sistemas com um elétron são triviais e podem ser resolvidos usando a função de onda, mas DFT tem dificuldades de tratar esses sistemas porque ele não trata os elétrons individualmente, mas considera apenas a densidade eletrônica total. Perdew e Zunger (1981) identificaram este mesmo problema quando sistemas mono-eletrônicos, ou sistemas com poucos elétrons, são modelados com DFT no qual o termo de correlação e troca é aproximado pelo funcional LSDA, que depende da aproximação local da densidade dependente de spin. Nestes casos o funcional não anula o erro de “auto-interação” (do inglês, *self-interaction error*, SIE), que é um efeito espúrio e inerente ao termo que corresponde à energia de Hartree. Este problema não surge quando estes sistemas são modelados pelo método de Hartree-Fock por causa do cancelamento fortuito do termo de Hartree pelo termo de troca.

As implementações práticas do teoria do funcional da densidade podem ser divididas a grosso modo em três grandes classes de metodologias, a saber (a) algoritmos baseados na expansão dos orbitais Kohn-Sham em funções de base localizadas, implementação essa mais utilizada no estudo geral de sistemas finitos como moléculas, (b) algoritmos baseados na expansão dos orbitais K-S em ondas planas, utilizado rotineiramente nos estudos de sistemas do estado sólido em geral infinitos com periodicidade, e (c) resolução numérica explícita das equações de Kohn-Sham através da sua discretização no espaço real, em geral numa malha uniforme tridimensional. Nesta última abordagem as quantidades de interesse como os orbitais de um-elétron de Kohn-Sham são expandidas numa malha cartesiana uniforme, os operadores diferenciais são estimados usando fórmulas de diferenças finitas de alta ordem e as interações elétron-íon são descritos por pseudopotenciais *ab initio*. Para o estudo dos clusters de carbono iremos utilizar esta última metodologia para calcular as propriedades físicas, mas antes de focarmos nossa atenção nos detalhes da implementação iremos fazer na próxima seção 2.4 uma breve digressão sobre o conceito de pseudopotencial que constitui peça basilar da metodologia de DFT adotada.

## 2.4 Simplificação do potencial atômico: o conceito de pseudopotencial.

A equação de Schrödinger de muitos-corpos pode ser muito simplificada se dividirmos a população de elétrons em dois grupos: os elétrons de valência e os restantes elétrons que estão mais próximos ao núcleo, os elétrons de caroço. Este último grupo está fortemente ligado ao núcleo e praticamente não participa do estabelecimento de

ligações químicas comportando-se para este efeito como uma região inerte. Pelo contrário os elétrons de valência participam ativamente nas ligações químicas especialmente nos metais e semicondutores. Esta ideia sugere a possibilidade de num cálculo de DFT ignorar simplesmente os graus de liberdade dos elétrons internos e substituir no Hamiltoniano do sistema o potencial externo por um potencial efetivo. O átomo seria então reduzido a um conjunto menor de elétrons, os elétrons de valência, que estariam sob influência de um caroço iônico. O desempenho computacional que advém desta aproximação é imediato já que numa implementação com funções de base (localizadas ou ondas planas), o conjunto destas será consideravelmente diminuído. Consideremos então as soluções exatas da equação de Schrödinger para os elétrons de caroço,  $\psi_c$ , e para os elétrons de valência,  $\psi_v$ ,

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{H}}|\psi_c\rangle &= E_c|\psi_c\rangle \\ \hat{\mathcal{H}}|\psi_v\rangle &= E_v|\psi_v\rangle.\end{aligned}\tag{2.49}$$

Um possível potencial efetivo pode ser obtido se a função de onda dos elétrons de valência for escrita como uma soma de uma função suavizada no caroço,  $\phi_v$ , com uma função oscilatória, sendo esta última condição necessária para que a ortogonalização das funções de onda de valência com as do caroço,  $\langle\psi_v|\psi_c\rangle = 0$ , seja respeitada (e.g. KLEINMAN; BYLANDER, 1982):

$$\psi_v = \phi_v + \sum_c \alpha_c |\psi_c\rangle, \text{ com } \alpha_c = -\langle\psi_c|\phi_v\rangle.\tag{2.50}$$

Se aplicarmos as equações de Schrödinger (2.49) à função de onda (2.50), obtemos o seguinte:

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{H}}|\phi_v\rangle + \sum_c \alpha_c \hat{\mathcal{H}}|\psi_c\rangle &= E_v|\psi_v\rangle \\ \hat{\mathcal{H}}|\phi_v\rangle + \sum_c \alpha_c E_c |\psi_c\rangle &= E_v|\phi_v\rangle + \sum_c \alpha_c E_v |\psi_c\rangle \\ \hat{\mathcal{H}}|\phi_v\rangle &= E_v|\phi_v\rangle - \sum_c (E_v - E_c) |\psi_c\rangle \langle\psi_c|\phi_v\rangle.\end{aligned}\tag{2.51}$$

Podemos ver que a pseudofunção de onda  $\phi_v$  obedece agora a uma nova equação de Schrödinger no qual o pseudo-Hamiltoniano pode ser escrito como

$$\hat{\mathcal{H}}_{\text{PP}} = \hat{\mathcal{H}} + \sum_c (E_v - E_c) |\psi_c\rangle \langle\psi_c|,\tag{2.52}$$

ou seja, o novo potencial efetivo que atua na função  $\phi_v$  é:

$$\hat{V}_{\text{PP}} = \hat{V} + \sum_c (E_v - E_c) |\psi_c\rangle \langle\psi_c|,\tag{2.53}$$

onde o potencial externo  $\hat{V}$  ganha um termo adicional. O potencial efetivo resultante,  $\hat{V}_{\text{PP}}$ , é frequentemente designado na literatura por pseudopotencial. Verifica-se nesta última expressão que na região do caroço (onde o termo  $|\psi_c\rangle \langle\psi_c|$  é não nulo) o pseudopotencial

é mais fraco que o potencial externo devido precisamente à presença do termo repulsivo localizado. Para regiões mais distantes do núcleo, os elétrons estão praticamente sob influência do potencial  $\hat{V}$ , já que aí  $|\psi_c\rangle$  tende para zero, ou seja, a pseudofunção  $\phi_v$  é praticamente igual à função  $\psi_v$ . O bônus desta construção é que a função  $\phi_v$  não tem as oscilações de  $\psi_v$  na região do caroço; e.g., para o átomo de sódio as funções  $\phi_{1s}, \phi_{2s}, \phi_{3s}, \phi_{4s}, \dots$ , têm por construção a forma geral dos orbitais  $1s, 2s, 3s, 4s, \dots$ , com zero, um, dois, três, ... regiões nodais segundo a distância radial. O pseudopotencial  $\hat{V}_{\text{PP}}$  tem ainda a particularidade de depender explicitamente da energia correspondente ao orbital onde ele opera, ou seja, o potencial será diferente conforme os níveis de energia,  $E_v$ , do espectro do hamiltoniano. Dito de outra forma, o potencial é não-local,  $\hat{V}_{\text{PP}} = \hat{V}_{\text{PP}}(\vec{r}, \vec{r}')$ . A não-localidade pode também ser expressa da seguinte forma:

$$V_{\text{PP}}(\vec{r}, \vec{r}') = \sum_l \sum_m Y_{ml}^*(\hat{r}) V_{\text{PP}}^l(r, r') Y_{ml}(\hat{r}'), \quad (2.54)$$

onde na grande maioria das vezes a função  $V_{\text{PP}}^l(r, r')$  é aproximada pela forma semilocal  $V_{\text{PP}}^l(r, r') = V_{\text{PP}}^l(r)\delta(r - r')$ , i.e.,  $V_{\text{PP}}(\vec{r}, \vec{r}')$  é local segundo a coordenada radial e não-local nas coordenadas angulares  $(\theta, \phi)$ .

A aproximação de pseudopotenciais tem sido a técnica mais bem sucedida para os cálculos de estrutura eletrônica, notadamente na física do estado sólido. A sua construção moderna consiste num ajuste do tipo *ab initio* até que a descrição aproximada da densidade eletrônica de valência do átomo seja a mais precisa possível. Neste caso, as equações de Kohn-Sham são primeiro resolvidas para o átomo livre, com todos os elétrons, assumindo simetria esférica e para uma dada configuração eletrônica de referência. A equação relevante é:

$$\left( -\frac{1}{2} \frac{d^2}{dr^2} + \frac{l(l+1)}{2r^2} + V_{\text{KS}}[\rho; r] \right) \psi_{nl}(r) = \epsilon_{nl} \psi_{nl}(r) \quad (2.55)$$

onde  $r = |\vec{r}|$ , e  $\psi_{nl}$  é a parte radial da função de onda do átomo. O potencial  $V_{\text{KS}}[\rho; r]$  é a soma dos potenciais nuclear,  $-Z/r$ , de Hartree,  $V_{\text{H}}[\rho]$  e de troca-correlação,  $V_{\text{XC}}[\rho]$ , e todos são funcionais da densidade eletrônica  $\rho$  dos orbitais ocupados. A equação diferencial (2.55) resulta da imposição de simetria esférica da distribuição de carga  $\rho(\vec{r}) = \rho(|\vec{r}|)$  o que implica também que os potenciais  $V_{\text{H}}$  e  $V_{\text{XC}}$  têm simetria esférica. Após a obtenção dos orbitais  $\psi_{nl}$ , a densidade de carga  $\rho$  é determinada a partir da ocupação dos orbitais segundo o princípio *Aufbau*. Os orbitais  $\psi_{nl}$  são depois divididos nos dois grupos, entre os elétrons de caroço e os elétrons de valência de acordo com os valores obtidos das energias dos orbitais e da sua localização espacial em torno do núcleo. Nesta altura são introduzidas as pseudofunções  $\phi_l^{\text{PP}}$ , que são soluções da seguinte equação de Kohn-Sham:

$$\left( -\frac{1}{2} \frac{d^2}{dr^2} + \frac{l(l+1)}{2r^2} + V_{\text{PP}}(r) \right) \phi_l^{\text{PP}}(r) = \epsilon_l^{\text{PP}} \phi_l^{\text{PP}}(r). \quad (2.56)$$

Nesta equação o pseudopotencial  $V_{\text{PP}}$  é funcional da densidade eletrônica da camada de valência  $\rho_{\text{PP}}(r)$  e, por construção, não tem quaisquer singularidades, com exceção talvez

na origem. A energia do estado descrito pela pseudofunção  $\phi_l^{\text{PP}}$ ,  $\epsilon_l^{\text{PP}}$ , é igual à energia do estado de valência original ( $E_v$  da Equação 2.49). É claro, que uma vez o átomo comece a interagir com os outros átomos, as energias destes estados sofrerão uma variação  $\delta E$ , mas se os estados localizados na região do caroço forem muito distantes em energia dos estados de valência (i.e.,  $\delta E \ll E_v - E_c$ ), então é uma aproximação razoável supôr que a energia  $E_v$  na Equação 2.53 continue a ser o valor atômico de referência (átomo livre). De fato o que pretendemos é que a aproximação de pseudopotencial seja pelo menos uma aproximação de primeira ordem em energia, o que pode ser conseguido se construir um pseudopotencial de norma-conservada (HAMANN et al., 1979). Neste esquema as pseudofunções  $\phi_l^{\text{PP}}$  são desenhadas de modo a obedecer as seguintes condições:

- para cada momento angular  $l$ ,  $\phi_l^{\text{PP}}(r) = \psi_{nl}(r)$  para  $r > r_l$  onde  $r_l$  é um parâmetro radial livre;
- obedecem à conservação da norma para  $r < r_l$ :  $\int_0^{r_l} |\phi_l^{\text{PP}}|^2 r^2 dr = \int_0^{r_l} |\psi_{nl}|^2 r^2 dr$ ;
- para cada  $l$ , a energia  $\epsilon_l^{\text{PP}}$  de menor valor deve ser igual a  $\epsilon_{nl}$  onde  $n$  identifica o estado de valência;
- para  $r < r_l$  as funções deverão ser suaves sem superfícies nodais, contínuas e diferenciáveis até segunda ordem, e devem tender para  $r = 0$  como uma lei de potência  $r^l$  de modo a evitar singularidades. Em geral é adotado o esquema proposto por Troullier e Martins (1991) no qual:

$$\phi_l^{\text{PP}}(r) = \begin{cases} \psi_{nl}(r) & \text{se } r > r_l \\ r^l \exp(P(r)) & \text{se } r < r_l \end{cases}, \quad \text{onde } P(r) = \sum_{k=1}^6 c_{2k} r^{2k}. \quad (2.57)$$

Os coeficientes  $c_{2k}$  são fixados pelas condições da conservação da norma, continuidade e diferenciabilidade até quarta ordem da função  $\phi_l^{\text{PP}}$  nos pontos  $r = r_l$ .

O pseudopotencial resultante  $V_{\text{PP}}(r)$  é então obtido a partir de  $\phi_l^{\text{PP}}$  pela inversão da equação (2.56). Os raios de corte  $r_l$ , são parâmetros escolhidos à priori para separar o caroço da camada de valência, fixando a qualidade do pseudopotencial e a sua eficiência computacional. O menor valor que poderão tomar, de modo a não comprometer a qualidade do pseudopotencial, corresponde à localização do último nodo radial da função de onda  $\psi_{nl}$ . Se  $r_l$  ficar muito longe desta região, o pseudopotencial obtido será bastante macio, o que é bom para diminuir o número de funções de base para um cálculo DFT, mas talvez pouco realista. Caso contrário, se ficar muito próximo deste raio nodal o pseudopotencial será bastante preciso, mas pode comprometer o bom desempenho computacional do cálculo da estrutura eletrônica. No fundo o que se pretende é que o pseudopotencial gerado seja fraco o suficiente para que, em cada canal  $l$ , seja o elétron de valência de  $l$  aquele que está no estado ligado de energia mais baixo do pseudo sistema. Neste etapa da construção,

o potencial efetivo  $V_{\text{PP}}$  ainda contém os efeitos da blindagem dos elétrons de valência, blindagem essa que depende fortemente do ambiente químico onde os elétrons de valência estão imersos. É necessário então remover a blindagem e obter um pseudopotencial do tipo iônico que possa ser utilizado em cálculos auto-consistentes noutros ambientes químicos, garantindo assim a sua transferibilidade. Isto é realizável subtraindo de  $V_{\text{PP}}$  o potencial de Hartree ( $V_{\text{PP,H}}$ ) e o potencial de troca-correlação ( $V_{\text{PP,XC}}$ ) dos elétrons de valência, sobrando assim o potencial iônico:

$$V_{\text{ion}}^l = V_{\text{PP}}^l(r) - V_{\text{PP,H}}^l[\rho] - V_{\text{PP,XC}}^l[\rho], \quad (2.58)$$

onde  $\rho$  é a densidade eletrônica dos elétrons de valência.

Um detalhe importante a relembrar é de que cada componente angular  $l$  da pseudofunção de onda  $\phi_l^{\text{PP}}$  “sentirá” um potencial diferente, o que significa que  $V_{\text{ion}}^l(\vec{r}, \vec{r}')$  é não-local de acordo com a equação (2.54). Devido à simetria esférica podemos substituir a equação (2.54) pela sua forma semilocal (local na coordenada radial e não-local nas coordenadas angulares):

$$V_{\text{ion}}^l(\vec{r}, \vec{r}') = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=l}^{m=l} V_{\text{ion}}^l(r) \delta(r - r') |Y_{lm}(\hat{r})\rangle \langle Y_{lm}(\hat{r}')|. \quad (2.59)$$

É útil para os cálculos de estrutura eletrônica separar o pseudopotencial iônico em duas componentes: uma componente local (independente do momento angular  $l$ ) e um somatório em  $l$  de termos não-locais. Para isso podemos eger um momento angular máximo  $l_{\text{max}}$  para o qual todos os potenciais com  $l > l_{\text{max}}$  são iguais a  $V_{\text{ion}}^{\text{loc}}(r)$ :

$$\begin{aligned} V_{\text{ion}}^l(\vec{r}, \vec{r}') &= \sum_{l=0}^{l_{\text{max}}} \sum_m V_{\text{ion}}^l(r) |Y_{lm}\rangle \langle Y_{lm}| + \sum_{l=l_{\text{max}}+1}^{\infty} \sum_m V_{\text{ion}}^{\text{loc}}(r) |Y_{lm}\rangle \langle Y_{lm}| \\ &= \sum_{l=0}^{l_{\text{max}}} \sum_m (V_{\text{ion}}^l(r) - V_{\text{ion}}^{\text{loc}}(r)) |Y_{lm}\rangle \langle Y_{lm}| + \sum_{l=0}^{\infty} \sum_m V_{\text{ion}}^{\text{loc}}(r) |Y_{lm}\rangle \langle Y_{lm}| \\ &= \sum_{l=0}^{l_{\text{max}}} \sum_m \Delta V_{\text{ion}}^l |Y_{lm}\rangle \langle Y_{lm}| + V_{\text{ion}}^{\text{loc}}(r), \end{aligned} \quad (2.60)$$

onde fica subentendido que os harmônicos esféricos normalizados,  $\langle Y_{lm}|$  e  $|Y_{lm}\rangle$ , são funções dos vetores  $\vec{r}'$  e  $\vec{r}$ . O termo  $\Delta V_{\text{ion}}^l(r)$  é uma função nula para  $r > r_l$  e o seu carácter não-local está apenas restrito às coordenadas angulares. O valor de  $l_{\text{max}}$  é arbitrário, mas a componente local do pseudopotencial deverá encontrar os termos não-locais na fronteira que separa o caroço da região de valência porque  $V_{\text{ion}}^l$  é uma função contínua. Outro requisito é de que o termo local deverá reproduzir o mesmo espalhamento atômico do potencial se todos os canais  $l > l_{\text{max}}$  fossem incluídos. Na prática o valor de  $l_{\text{max}}$  geralmente escolhido corresponde à componente  $l$  do potencial que é mais repulsiva. Kleinman e Bylander (1982) fizeram a observação de que nos cálculos DFT onde as funções de base são ondas planas, a ação do potencial semilocal sobre a função de onda do sistema em estudo traz

um esforço numérico considerável, por vezes impraticável. A causa tem origem no termo semilocal que acopla pares de números de onda  $\{\vec{k}, \vec{k}'\}$ , gerando um número gigantesco de integrais que compõem a representação matricial do potencial (KLEINMAN; BYLANDER, 1982, p. 1427). Para mitigar este problema, os autores propuseram então mapear o potencial semilocal (2.60) numa fatoração do tipo  $\Delta V^l = \zeta^l(r) f_l [\zeta^l(r')]^*$ , ou mais precisamente:

$$V_{\text{KB}}^l(\vec{r}, \vec{r}') = V_{\text{ion}}^{\text{loc}}(r) + \sum_{lm} \frac{|\Delta V_{\text{PP}}^l(r) \Phi_{lm}\rangle \langle \Delta V_{\text{PP}}^l(r') \Phi_{lm}|}{\langle \Phi_{lm} | \Delta V_{\text{ion}}^l | \Phi_{lm} \rangle}, \quad (2.61)$$

onde  $\Phi_{lm}$  é auto-função da Equação 2.56 (i.e,  $\phi_l^{\text{PP}} Y_{lm}(\hat{r})$ ). Quando o operador  $V_{\text{KB}}^l$  atua nos estados atômicos de referência  $\psi_{nl}$  dá resultados idênticos aos do operador semilocal  $V_{\text{ion}}^l$ , mas para outras situações dá resultados apenas aproximados. Em geral esta forma fatorada dá bons resultados, mas ocasionalmente em algumas situações pode falhar catastroficamente devido ao surgimento de estados ligados do tipo *ghost*, isto é, funções que são puramente artefatos numéricos sem significado físico, mas que contribuem erradamente para a energia total. Gonze et al. (1990) propuseram um critério rigoroso para a deteção destes estados falsos durante a construção do pseudopotencial.

Todo o processo de gerar um pseudopotencial para um elemento químico é um processo de tentativa e erro, onde os efeitos da variação dos parâmetros livres poderá dar resultados indesejados. Por isso é importante em todos os cálculos de estrutura eletrônica testar os pseudopotenciais e preferencialmente não utilizar de forma acrítica potenciais tabelados e que podem ter sido construídos para sistemas físicos bastante diferentes (e.g., <[http://ninc.cnf.cornell.edu/periodic\\_table.html](http://ninc.cnf.cornell.edu/periodic_table.html)>). Um teste importante que deve ser feito é verificar se o pseudopotencial criado de acordo com o esquema descrito acima para um átomo livre é válido nos vários ambientes físico-químicos pelos quais o sistema poderá experimentar durante, por exemplo, o curso de uma reação química. Estes testes são designados na literatura por testes de *transferibilidade*. Uma medida do grau de transferência do pseudopotencial pode ser obtido se o comportamento da derivada logarítmica da pseudofunção,  $d\phi_l^{\text{PP}}/d\log r$ , for comparado com a mesma derivada do átomo com todos os elétrons. Garantir que a seguinte igualdade seja estabelecida:

$$\left. \frac{d\phi_l^{\text{PP}}(r, \epsilon)}{d\log r} \right|_{r=r_l} = \left. \frac{d\psi_{nl}(r, \epsilon)}{d\log r} \right|_{r=r_l}, \quad (2.62)$$

significa garantir que as funções  $\phi_l^{\text{PP}}$  e  $\psi_{nl}$  (com todos os elétrons) coincidem para  $r > r_l$ , onde  $r_l$  é o raio de corte (condição de contorno). Adicionalmente se garantirmos que a mesma igualdade prevaleça aproximadamente para um intervalo de energias  $\epsilon$ , centrado na energia atômica de referência  $\epsilon_l^{\text{PP}}$ , aumenta a confiabilidade de que o pseudoátomo reproduz o comportamento da sua versão com todos os elétrons para vários ambientes químicos. Por vezes é possível também detectar os estados *ghost* na curva da derivada logarítmica em função da energia, já que a sua existência é assinalada pela presença de picos na curva que de outro modo deveria ser contínua. Outros testes adicionais que poderão e deverão

ser realizados consistem na previsão dos valores de  $\epsilon_l$  para outras configurações atômicas de referência, nomeadamente as configurações do átomo ionizado ou excitado.

Os pseudopotenciais de norma conservadas apesar de eficientes ainda têm algumas limitações, nomeadamente o fato de apresentarem ainda um caroço “duro” para os elementos do primeiro período da tabela periódica (em particular N, O e F) e para os metais de transição do período 3d. Isto implica que conjuntos extensos de funções de base de onda plana continuam sendo necessários. Uma outra insuficiência deste pseudopotenciais é que por vezes não é muito clara a distinção entre os estados da região do caroço e os estados da camada de valência, i.e., existem alguns estados do caroço, denominados estados *semicore*, que são fracamente ligados, ou então são extensos espacialmente. Por causa destes estados, alguns pseudopotenciais para elementos dos metais de transição não conseguem prever com acurácia algumas das suas propriedades, e.g., os comprimentos de ligação de clusters atômicos (REIS et al., 2003).

Outros esquemas foram propostos, de entre os quais os mais populares são:

- os pseudopotenciais *ultrasoft* (VANDERBILT, 1990), que são uma generalização da forma não-local de Kleinman-Bylander, onde a conservação da norma é relaxada de forma a diminuir ainda mais o conjunto de funções de base e otimizar a “suavização” do caroço;
- o método da projeção de ondas aumentadas PAW (do inglês, *Projector augmented wave method*, (BLÖCHL, 1994), que também relaxa a restrição da norma conservada. Este formalismo utiliza todos os elétrons e o espaço do sistema (sólido ou cluster) é dividido a nível atômico nas seguintes regiões: a região mais próxima ao núcleo (região de *augmentation*), onde o carácter oscilatório da função de onda *all electron* é descrita convenientemente através de um conjunto de bases localizadas do tipo atômico, e a região entre os núcleos, designada por intersticial, onde as funções de onda já variam mais lentamente e por isso podem ser descritas por um conjunto completo ortonormal de funções de base de onda plana. Nesta metodologia é possível reconstruir a função de onda *all electron* do sistema a partir de uma transformação linear da pseudofunção de onda.

## 2.5 Discretização das equações DFT no espaço real: RS-DFT.

Na teoria do funcional de densidade a distribuição energética e espacial dos elétrons pode ser descrita através da soluções da equação de Kohn-Sham

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{\text{ion}}^P + V_J + V_{\text{XC}}\right)\psi_n(\vec{r}) = E_n\psi_n(\vec{r}), \quad (2.63)$$

onde  $V_{\text{ion}}^P$  é o pseudopotencial (que é um potencial de natureza iônica),  $V_J$  é o termo de Hartree ou de Coulomb e  $V_{\text{XC}}$  é o potencial de troca-correlação. Em (2.63)  $E_n$  e  $\psi_n$  são os

$n$ -ésimo autovalor e autovetor para um elétron, respectivamente. O potencial de Hartree e o potencial de troca-correlação podem ser obtidos a partir da densidade eletrônica que é dada por

$$\rho(\vec{r}) = \sum_n^{\text{occ}} f_n |\psi_n|^2, \quad (2.64)$$

onde o somatório é dos estados ocupados e  $f_n$  é o número de ocupação do orbital  $\psi_n$ . O potencial de Hartree pode ser explicitamente calculado a partir  $\rho$  usando a equação clássica de Poisson,

$$\nabla^2 V_J(\vec{r}) = -4\pi\rho(\vec{r}). \quad (2.65)$$

Quanto ao potencial  $V_{\text{XC}}$ , como já foi discutido na seção 2.3, terá que ser um *ansatz* fundamentado em algum argumento físico ou puramente empírico. A energia eletrônica total do sistema após a resolução iterativa do sistema não-linear das equações de Kohn-Sham é dada por:

$$E_t = \sum_n^{\text{occ}} E_n - \frac{1}{2} \int V_J(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \int \rho(\vec{r}) (\epsilon_{\text{XC}}[\rho(\vec{r})] - V_{\text{XC}}[\rho(\vec{r})]) d\vec{r}, \quad (2.66)$$

onde  $V_{\text{XC}} = \delta E_{\text{XC}}[\rho]/\delta\rho$  e  $E_{\text{XC}}[\rho]$  é o primeiro termo do integrando. Para determinar a energia total do sistema basta juntar o termo eletrostático resultante da interação dos íons. As forças são simplesmente calculadas a partir do teorema de Hellmann-Feynman.

A técnica de resolução das equações de K-S de que iremos abordar nesta seção consiste na resolução explícita no *espaço real* sem a necessidade de utilizar funções de base auxiliares. É uma técnica desenhada especialmente para simulação de nanoestruturas e implementada no código PARSEC (CHELIKOWSKY et al., 1994), que nos foi gentilmente cedido pelo Prof. Chelikowsky. A função de onda, o potencial e a densidade eletrônica são discretizados no espaço real numa malha ortogonal tridimensional e uniforme onde seus valores são calculados em cada ponto, conforme está ilustrado no *cartoon* da Figura 5. Para sistemas finitos e confinados como os clusters atômicos ou moléculas é possível definir um domínio esférico em cuja fronteira e fora dele a função de onda é forçada a anular-se. Para sistemas periódicos e infinitos como o *bulk* podemos adotar de imediato as condições de contorno periódicas nas faces da malha cúbica.

Com esta discretização o hamiltoniano e as funções de ondas passam a ser representados por uma matriz e por vetores respectivamente, e as equações diferenciais (2.63) transformam-se em equações algébricas. A diagonalização da matriz é naturalmente a operação mais custosa computacionalmente. O termo da energia cinética, que tem de ser tratado com a maior precisão possível, é calculado pelo método das diferenças finitas e portanto o laplaciano em cada ponto é representado por uma expansão de ordem elevada. Isto implica que as derivadas parciais em cada ponto da malha necessitem da informação contida na sua vizinhança, vizinhança essa cujo tamanho (número de pontos) depende da ordem da expansão adotada para as derivadas. Chelikowsky et al. (1994), Chelikowsky et

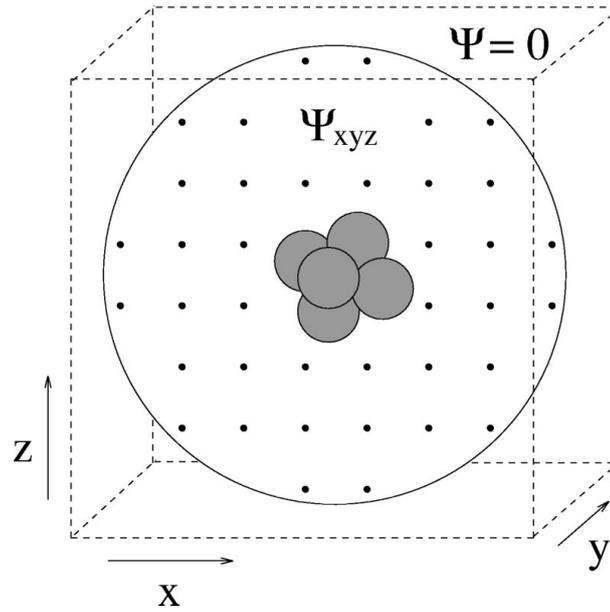


Figura 5: Discretização da função de onda  $\Psi$  de um sistema finito numa malha cúbica uniforme. Fora do domínio esférico é imposta a condição de contorno  $\Psi = 0$ .

Fonte: Chelikowsky et al. (2003, p. R1520)

al. (1994) propuseram a seguinte expansão:

$$\nabla^2 \psi_n = \sum_{k=-N}^N \sum_{l=-N}^N \sum_{m=-N}^N \frac{1}{h^2} \left[ C_k \psi_n(x_i + kh, y_j, z_k) + C_l \psi_n(x_i, y_j + lh, z_k) + C_m \psi_n(x_i, y_j, z_k + mh) \right], \quad (2.67)$$

onde  $N$  é a metade do número de pontos vizinhos usado em cada direção dos eixos e  $h$  é o espaçamento da malha, isto é, a distância entre pontos contíguos. Os valores dos parâmetros  $\{C_{k,l,m}\}$  só dependem da ordem da expansão  $2N$  usada para a segunda derivada e são valores tabelados, portanto fixos (FORNBERG; SLOAN, 1994). De acordo com Chelikowsky et al. (1994) um valor de  $N = 6$  já é suficientemente preciso para a maior parte das aplicações deste método<sup>11</sup>. As matrizes que resultam deste método são em geral grandes, mas esparsas para as quais existem algoritmos eficientes de alocação em memória e manuseamento. Por outro lado é ainda possível explorar as simetrias do problema e incluir métodos eficientes de diagonalização da matriz, no que resulta um método computacionalmente eficiente (SAAD et al., 2006). Como já foi referido anteriormente, o uso de pseudopotenciais facilita este tipo de cálculo em malhas simples e uniformes uma vez que as funções de onda e os potenciais variam no espaço de uma forma suavizada. No código PARSEC apenas estão implementados os pseudopotenciais de norma conservada e em particular é explorada a forma separada de Kleinman-Bylander. Relembrando o que foi dito na seção 2.4, os

<sup>11</sup> Comentário semelhante é feito em Natan et al. (2008, p. 075109-10, ref. 42)

pseudopotenciais na sua forma semilocal não são muito eficientes para cálculo numérico e por isso Kleinman & Bylander (KB) introduziram uma outra forma, não-local, mas separável que contorna este problema de ineficiência computacional. O pseudopotencial de KB consiste genericamente num potencial local  $V_{\text{loc}}$  e dos projetores  $|\chi_{lm}\rangle$ :

$$\begin{aligned} V_{\text{ion}}(\vec{r}_a) &= V_{\text{loc}}(|\vec{r}_a|) + V_{\text{NL}}(\vec{r}_a) \\ &= V_{\text{loc}}(r_a) + \sum_{lm} |\chi_{lm}\rangle E_{lm} \langle \chi_{lm}|, \end{aligned} \quad (2.68)$$

onde os elementos matriciais  $E_{lm}$  descrevem a magnitude do pseudopotencial e  $\vec{r}_a = \vec{r} - \vec{r}_a$ , onde  $\vec{r}_a$  é a posição do átomo. Os projetores e os elementos  $E_{lm}$  são derivados a partir dos pseudopotenciais semilocais (que dependem do momento angular  $l$ ) e das pseudofunções de onda atômicas  $u_{lm}(\vec{r})$ :

$$\Delta V_l(r_a) = V_l(r_a) - V_{\text{loc}}(r_a) \quad (2.69)$$

$$\chi_{lm}(\vec{r}_a) = u_{lm}(\vec{r}_a) \Delta V_l(r_a) \quad (2.70)$$

$$E_{lm} = \frac{1}{\langle u_{lm}(\vec{r}_a) | \Delta V_l | u_{lm}(\vec{r}_a) \rangle}. \quad (2.71)$$

A partir destas definições temos que

$$\hat{V}_{\text{ion}} \psi_n(\vec{r}) = V_{\text{loc}}(r_a) \psi_n(\vec{r}) + \sum_{lm} G_{n,lm} u_{lm}(\vec{r}_a) \Delta V_l(r_a), \quad (2.72)$$

onde

$$G_{n,lm} = E_{lm} \int u_{lm}(\vec{r}_a) \Delta V_l(r_a) \psi_n(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (2.73)$$

A não-localidade de  $\hat{V}_{\text{ion}}$  vem da presença de  $\psi_n(\vec{r})$  em  $G_{n,lm}$ . A forma de Kleinman-Bylander é vantajosa para cálculos no espaço real porque fora do raio de corte  $r_C$ , temos que  $V_{\text{loc}}(r_a) = -Z_{\text{ion}}/r_a$  e  $\Delta V_l = 0$ , onde  $Z_{\text{ion}}$  é o número atômico do pseudo-íon. Isto implica que a matriz que representa  $V_{\text{ion}}$  é diagonal fora de  $r_C$  devido a  $V_{\text{loc}}$ , e que portanto globalmente trata-se de uma matriz esparsa o que ajuda na aceleração do procedimento de diagonalização do hamiltoniano. O potencial de Hartree  $V_H$  é determinado a partir da resolução numérica da equação de Poisson (2.65) através do método do gradiente conjugado. Como  $V_H$  é local a sua matriz associada é estritamente diagonal.

Este método de resolver a estrutura eletrônica no espaço real também pode ser estendido para sistemas com total periodicidade (estrutura cristalinas) ou periodicidade parcial (superfícies, nanotubos) através da introdução de malhas não-ortogonais (NATAN et al., 2008; ALEMANY et al., 2007). Ambas possibilidades são oferecidas pelo código PARSEC. O uso de malhas facilita também a exploração paralela do algoritmo de DFT através da decomposição da malha em subdomínios que são atribuídos a diferentes processadores. PARSEC é um algoritmo otimizado para ser executado em ambientes paralelos de grande escala.

Uma vantagem superior que a resolução da estrutura eletrônica no espaço real oferece é a dispensa de usar supercélulas<sup>12</sup> para resolver sistemas finitos como é exigido no método de superposição de ondas planas, o que sempre acarreta mais tempo de CPU. É possível também tratar de sistemas com carga de modo direto sem se preocupar com a divergência eletrostática que ocorre no espaço recíproco como no método da supercélula<sup>13</sup>. Como este método não precisa de funções de base as forças derivadas do teorema de Hellmann-Feynman não são contaminadas por termos adicionais fictícios que surgem da finitude do conjunto de funções de base utilizado e da sua dependência explícita das posições dos átomos (forças de Pulay).

A principal desvantagem da resolução das equações de DFT diretamente no espaço real é de que se trata de um método não variacional com respeito ao espaçamento da malha, isto é, a energia total calculada pode oscilar em torno do valor real à medida que o espaçamento da malha é variado. Por isso é inevitável que se faça testes de convergência da energia total variando o espaçamento da malha até que as oscilações no valor da energia fiquem dentro de um intervalo pré-definido. Para sistemas finitos como os clusters atômicos outro parâmetro cuja convergência deverá ser também estudada é o raio da região esférica que envolve o sistema. Esta região deverá ser suficientemente grande para conter as funções pertinentes (orbitais, densidade eletrônica, etc) e várias condições de contorno poderão ser impostas, tal como a função se anular na fronteira ou possuir derivada nula. Outro problema que surge neste tipo de implementação de DFT é a quebra da invariância de translação da teoria, o chamado efeito de *egg-box* que resulta da discretização da densidade e potencial eletrônicos<sup>14</sup>. Como iremos ver adiante este efeito numérico introduz dificuldades na obtenção dos espectros vibracionais dos clusters.

Nas discussões que se seguem iremos utilizar com frequência o acrônimo RS-DFT (*real-space DFT*) para identificar apenas os cálculos que foram realizados com o código PARSEC. O código PARSEC permite a execução computacional nos modos sequencial e paralelo. No modo paralelo é utilizada a biblioteca de comunicação MPI (*Message Passing Interface*) e o paralelismo que é explorado na implementação de RS-DFT consiste na partição da domínio físico do sistema cuja forma (esférica, ortorrômbica, etc) depende

<sup>12</sup> No método de ondas planas o sistema é colocado numa célula unitária com um tamanho várias vezes maior do que o seu tamanho original de modo a eliminar a interação de longo alcance entre as suas imagens periódicas. Isto implica que na maior parte das vezes um subconjunto grande de ondas planas é usado apenas para resolver o espaço vazio.

<sup>13</sup> Quando a região de integração é periódica por construção, ou o próprio sistema em estudo o é (estrutura cristalina), a energia eletrostática de interação íon-íon é uma quantidade divergente. As energias de Coulomb (Hartree) e do pseudopotencial também são divergentes no espaço recíproco. Se o sistema é neutro as três divergências cancelam-se entre si no que resultam dois termos: a parte repulsiva do pseudopotencial e a energia de Ewald, que podem ser acomodados na expressão da energia total. Para sistemas com carga isso não acontece e vários problemas surgem (ver por exemplo a discussão ampliada em Nogueira et al., 1999)

<sup>14</sup> O efeito *egg-box* pode ser intuído se imaginarmos um único átomo atravessando uma célula unitária vazia. As forças e a energia irão oscilar periodicamente como se o átomo estivesse atravessando poços de potencial dispostos de forma semelhante aos buracos de uma caixa de ovos!

das condições de contorno e simetrias. A partição é feita de modo que os subdomínios sejam o mais compactos possível de modo a otimizar ao máximo o balanceamento de carga computacional nos processadores.

### 3 Exploração da superfície de energia dos clusters de carbono $C_n$ ( $n = 3-25$ ) descritos por um potencial interatômico.

Clusters de carbono de pequeno tamanho têm atraído muita atenção durante os últimos anos devido à importância do papel que eles desempenham em variados contextos, tais como em astrofísica (MICELOTTA et al., 2012; GARCÍA-HERNÁNDEZ et al., 2011; BERNÉ; TIELENS, 2012), processos de combustão, a sua conexão com a formação de fulerenos (CHUVILIN et al., 2010; IRLE et al., 2006), formação de flocos de grafeno em matrizes (YUAN et al., 2012; GAO et al., 2011a) e a formação de novos materiais que são uma mistura de estrutura cristalina e amorfa ultra-incompressível (WANG et al., 2012). A principal fonte de produção de clusters de carbono em laboratório tem sido tradicionalmente através da técnica de ablação a laser (DUNCAN, 2012). Isto deve-se ao fato de que os clusters de carbono são estruturas covalentes particularmente robustas, e por causa disso normalmente identificáveis em ambientes altamente energéticos como nos plasmas. Recentemente a formação de clusters de carbono do tipo grafeno em substratos metálicos (metais de transição) através da deposição química em fase vapor tem sido também alvo de vários estudos (SHU et al., 2012; YUAN et al., 2012; GAO et al., 2011a; WANG et al., 2011a; GAO et al., 2011b).

Na próxima seção procederemos à caracterização morfológica das estruturas mais estáveis dos clusters de carbono  $C_N$  ( $3 \leq N \leq 25$ ) encontradas pelo algoritmo genético deste trabalho. A segunda etapa do estudo, a reotimização das estruturas a nível quântico, será introduzida no capítulo seguinte.

#### 3.1 Estudo ao nível clássico: potencial interatômico

No Capítulo 2 descrevemos o algoritmo genético que foi utilizado para explorar a superfície de energia potencial dos clusters de carbono na busca do mínimo global. Embora seja um algoritmo estocástico com inteligência computacional, o seu desempenho e alcance em termos do tamanho do cluster procurado pode ser comprometido conforme o nível de teoria usado para descrever a superfície de energia de potencial. O método de GA não coloca nenhuma restrição quanto à forma como as forças interatômicas são descritas, podendo ser usada qualquer teoria *ab initio* (vide o método GEGA por Alexandrova et al., 2004b). A limitação virá do desempenho computacional que naturalmente degradará se o cluster for muito grande. Em razão destas considerações iremos utilizar um potencial analítico, mais

precisamente o potencial modificado de interação carbono-carbono de Brenner de segunda geração (do inglês, *second-generation reactive empirical bond-order-REBO*) (BRENNER et al., 2002). Este potencial, do tipo Morse, é parametrizado especificamente para sistemas de carbono e hidrocarbonetos e pode descrever a formação e quebra de ligações covalentes com as mudanças correspondentes na hibridização atômica. O potencial de dois corpos (aditivo de pares) pode ser descrito pela seguinte expressão geral:

$$E_b = \sum_i \sum_{j>i} [V_R(r_{ij}) - B_{ij}^* V_A(r_{ij})], \quad (3.1)$$

onde o somatório em  $j$  refere-se aos átomos vizinhos mais próximos do átomo  $i$ , o primeiro termo,  $V_R$ , é repulsivo e o segundo termo,  $V_A$ , atrativo. Suas expressões são dadas por

$$\begin{aligned} V_R(r) &= f(r) \frac{D_e}{S-1} \exp(-\beta \sqrt{2S}(r - R_e)), \\ V_A(r) &= f(r) \frac{D_e}{S-1} \exp(-\beta \sqrt{2/S}(r - R_e)). \end{aligned} \quad (3.2)$$

A vizinhança de cada átomo é definida pela função de corte,  $f(r)$ , cuja expressão se segue:

$$f(r) = \begin{cases} 1 & (r < R_1) \\ \frac{1}{2} \left( 1 + \cos \left( \frac{r - R_1}{R_2 - R_1} \pi \right) \right) & (R_1 \leq r \leq R_2) \\ 0 & (r > R_2) \end{cases} \quad (3.3)$$

Embora a expressão (3.1) é um somatório simples de várias energias de ligação, não se trata contudo de um potencial par (dois corpos), porque o termo  $B_{ij}$  que é designado por “fator de ordem de ligação” (do inglês, *bond-order factor*) é na sua essência um termo de muitos corpos que depende da coordenação local e dos ângulos de ligação:

$$B_{ij}^* = \frac{B_{ij} + B_{ji}}{2}, \quad (3.4)$$

onde

$$B_{ij} = \left( 1 + \sum_{k(\neq i,j)} [G_c(\theta_{ijk}) f(r_{ik})] \right)^{-\delta} e \quad (3.5)$$

$$G_c(\theta_{ijk}) = a_0 \left( 1 + \left( \frac{c_0}{d_0} \right)^2 - \frac{c_0^2}{(1 + \cos \theta_{ijk})^2} \right). \quad (3.6)$$

O termo de muitos corpos  $B_{ij}$  faz com que a ordem da ligação dependa do estado da vizinhança local da ligação, e por isso é possível prever corretamente geometrias e energias para diversos alótropos de carbono. Seguindo a sugestão de Zhang et al. (2002) e Yamaguchi e Maruyama (1998) nós omitimos o termo de conjugação,  $F(i, j, k)$ , das expressões (3.4) e (3.5), presentes na formulação original de Brenner. De acordo com Yamaguchi e Maruyama (1998), a dificuldade de simular com dinâmica molecular a formação de fulerenos pelo processo de aglomeração de pequenos clusters de carbono em estruturas policíclicas pode

Tabela 2: Parâmetros do potencial modificado de Brenner para sistemas puros de carbono.

$D_e/\text{eV}$	S	$R_e/\text{Å}$	$R_1/\text{Å}$	$R_2/\text{Å}$
6.325	1.29	1.315	1.7	2.0
$\beta(\text{Å}^{-1})$	$\delta$	$a_0$	$c_0$	$d_0$
1.5	0.80469	0.011304	19.0	2.5

Fonte: elaborado pelo autor.

estar relacionado com o fato de que clusters pequenos de carbono com terminais livres não foram considerados por Brenner na sua formulação do potencial<sup>1</sup>. As constantes do potencial interatômico estão relacionadas na Tabela 2.

## 3.2 Estudo ao nível clássico: estruturas e energias

As estruturas otimizadas obtidas pelo GA deste trabalho estão representadas na Figura 6. As correspondentes energias de ligação por átomo em função do tamanho do cluster estão por sua vez representadas na Figura 7 lado a lado com os resultados obtidos por outros trabalhos para comparação.

Como podemos verificar as estruturas otimizadas deste trabalho estão entre as estruturas de menor energia o que nos dá confiança quanto a tratarem-se na sua grande maioria de estruturas estáveis (estados fundamentais). Deve-se salientar que todos os trabalhos listados na Figura 7 utilizaram o potencial de Brenner com uma ou outra ligeira modificação. Cai et al. (2004), Hobday e Smith (1997) e Wang et al. (2008) utilizaram a formulação original do potencial, enquanto que Kosimov et al. (2008), Kosimov et al. (2010) tal como neste trabalho, descartaram os termos conjugados. Curiosamente os valores de energia que eles obtiveram são consistentemente mais elevados que os nossos valores. Todos os valores de energias dos outros trabalhos não diferem entre si por mais do que 0.5 eV, mas as conformações das estruturas podem ser bem diferentes como se pode ver na Tabela 3. Como pode ser visto na Figura 6 as estruturas mais estáveis podem se agrupar em lineares, cíclicas e fechadas do tipo fulereno. Apenas os clusters  $C_3$  ( $l = 1.3233 \text{ Å}$ ) e  $C_4$  ( $l_1 = 1.3233 \text{ Å}$  e  $l_2 = 1.3317 \text{ Å}$ ) são lineares com comprimentos de ligação próximos. De acordo com Orden e Saykally (1998) estas estruturas são do tipo cumulênico,  $:C=C\cdots C=C:$  onde os comprimentos de ligação são mais ou menos equivalentes, em oposição do tipo acetilênico,  $\cdot C\equiv C-C\cdots C-C\equiv C\cdot$ , onde existe alternância nos comprimentos de ligação.

<sup>1</sup> Yamaguchi e Maruyama (1998) por sua vez refere-se ao viés do seu GA com relação à formação de estruturas monocíclicas.

Tabela 3: Comparação entre as diferentes estruturas geométricas dos clusters estáveis previstos nos estudos referenciados na Figura 7: (l) linear; (mc) monocíclico, um anel apenas; (pc) policíclico, mais do que um anel e (c) *cage*, ou gaiola. As estruturas destacadas com o sinal (†) foram visualmente identificadas como idênticas às estruturas correspondentes deste trabalho: CSSP2004 (CAI et al., 2004), DE2009 (DUGAN; ERKOÇ, 2009), HS1997 (HOBDAÏ; SMITH, 1997), KDP (KOSIMOV et al., 2008; KOSIMOV et al., 2010), WZN2008 (WANG et al., 2008).

N	trabalho	CSSP2004	DE2009	HS1997	KDP	WZN2008
3	l	l	l	l	l	
4	l	l	l	l	l	
5	mc	mc	mc	mc	l	
6	mc	mc	mc	mc	mc	
7	mc	mc	mc	mc	mc	
8	mc	mc	mc	mc	mc	
9	mc	mc	mc	mc	mc	
10	mc	mc	mc	mc	mc	
11	pc	mc	mc	mc	mc	
12	pc	mc	pc	mc	mc	
13	pc	mc	pc	mc	mc	
14	pc	mc	pc	mc	mc	
15	pc	mc	pc	mc	mc	
16	pc	mc	pc <sup>†</sup>	mc	mc	
17	pc	mc	pc	mc	mc	
18	pc	c	pc	pc <sup>†</sup>	mc	
19	pc	c	pc	pc	pc	
20	pc	c	c	c	pc <sup>†</sup>	
21	pc	c	c	pc <sup>†</sup>	pc <sup>†</sup>	pc <sup>†</sup>
22	pc	c	c	pc	pc	pc <sup>†</sup>
23	c	c	c	c	pc	c <sup>†</sup>
24	c	c <sup>†</sup>	c <sup>†</sup>	c <sup>†</sup>	pc	c <sup>†</sup>
25	c	c	c	c	pc	c

Fonte: elaborado pelo autor.

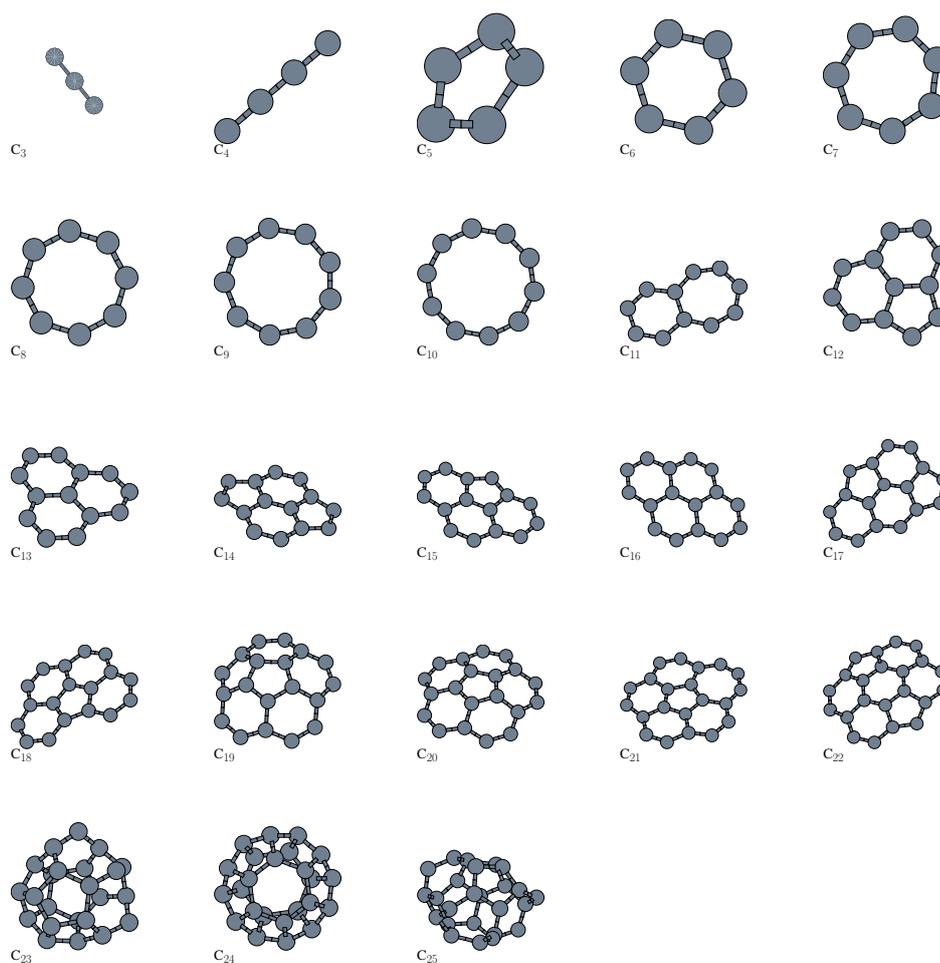


Figura 6: Configurações estáveis para os clusters  $C_n$  ( $n = 3 \dots 25$ ) encontradas pelo GA deste trabalho.

Fonte: elaborado pelo autor.

Para um número de átomos superior a  $N > 5$  as estruturas se fecham para compensar os terminais livres. As estruturas cíclicas são simétricas com todos os comprimentos de ligação iguais como pode ser visto adiante na Figura 13 (página 60). A estrutura  $C_{11}$  encontrada pelo GA é duplamente cíclica onde um hexágono e um heptágono compartilham uma ligação (aresta), mas os cálculos quânticos posteriores mostram que esta estrutura não corresponde a um mínimo global, mas sim o seu isômero monocíclico (ver a Figura 13 do próximo capítulo). Para o intervalo  $11 < N \leq 22$  todas as estruturas encontradas pelo GA são estruturas policíclicas  $sp^2$ . Em geral estas estruturas apresentam anéis hexagonais com a inclusão de um ou vários anéis pentagonais que induzem uma tensão na estrutura e levam esta a curvar-se à medida que o tamanho aumenta. Apenas os clusters  $C_{13}$  e  $C_{16}$  são de tamanho apropriado para serem estruturas  $sp^2$  planas e puramente hexagonais (do inglês, *graphene flakes*). O  $C_{16}$  quando saturado com hidrogênio (passivado) transforma-se no hidrocarboneto aromático policíclico designado por pireno,  $C_{16}H_{10}$ . Já os clusters  $C_{12}$ ,  $C_{14}$ ,

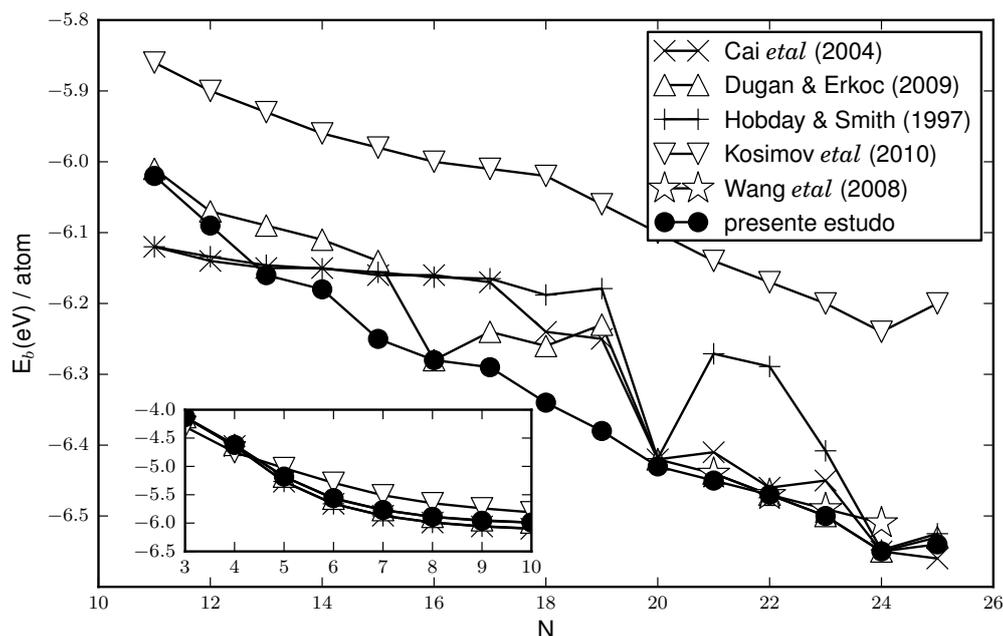


Figura 7: Comparação entre as energias de ligação dos clusters encontrados pelo GA do presente trabalho com as mesmas relatadas nas seguintes referências: Cai et al. (2004) (GA/simulated annealing híbrido); Dugan e Erkoç (2009) (GA/Monte Carlo híbrido); Hobday e Smith (1997) (GA); Kosimov et al. (2008), Kosimov et al. (2010) (Configurações aleatórias/otimização local); Wang et al. (2008) (*time-going-backwards quasidynamics*)

Fonte: elaborado pelo autor.

$C_{15}$  e  $C_{18}$  são todos planos com um pentágono, exceto  $C_{17}$  que apresenta dois pentágonos isolados (flocos de grafeno com “defeitos”). A passagem de  $C_{14}$  para  $C_{15}$  pode ser racionalizada em termos da migração de dois átomos da periferia de um dos hexágonos para cada um dos pentágonos laterais (estes transformando-se em hexágonos), seguido da aquisição do átomo extra pelo hexágono doador.  $C_{16}$  é facilmente obtido a partir de  $C_{15}$  através da aquisição do átomo extra na periferia, transformando conseqüentemente o pentágono num hexágono. Uma possível rota de formação do  $C_{17}$  a partir de  $C_{16}$  pode consistir na perda de um átomo do tipo zig-zag por cada um dos hexágonos, que por sua vez se transformam em pentágonos. Os dois átomos livres recombinam-se com o terceiro átomo adicionado reconstituindo um hexágono na periferia. A rota de formação dos restantes flocos de grafeno pode ser racionalizada em termos de reconstrução da periferia dos clusters originais acompanhada da adsorção de um átomo extra. As estruturas  $C_{19}$  e  $C_{20}$ , que apresentam um único pentágono central, são não-planares com o formato de uma tigela (*bowl structures*). Na transição de  $C_{20}$  para  $C_{22}$  um átomo de carbono é adsorvido na periferia para formar um heptágono. Com isto o cluster formado,  $C_{21}$ , mantém o pentá-

gono central e vira uma estrutura plana. Finalmente  $C_{22}$  é uma estrutura de novo com formato em tigela, mas desta vez com um hexágono central e dois pentágonos laterais e isolados um do outro. Finalmente os clusters  $C_{23}$ ,  $C_{24}$  e  $C_{25}$  são estruturas fechadas do tipo fulereno (*cages*), mas apenas  $C_{24}$  apresenta um alto grau de simetria,  $D_{6d}$ . Esta estrutura altamente simétrica é um sólido com duas bases hexagonais unidas por uma cintura lateral de pentágonos. A Tabela 3 mostra a comparação entre as conformações geométricas das estruturas mais estáveis obtidas na literatura através dos métodos clássicos. Todos os trabalhos mostram que a transição entre as estruturas lineares e cíclicas (anelares) dá-se a partir de  $C_5$  com a exceção de Kosimov et al. (2008). Só o trabalho de Dugan e Erkoç (2009) apresenta estruturas policíclicas para  $12 \leq N \leq 19$  tal como no presente trabalho embora tenham um nível de simetria inferior (com exceção para  $C_{16}$  que é idêntico ao deste trabalho). Interessante notar que todos os métodos acharam a mesma estrutura a simétrica fechada para  $C_{24}$ , com a exceção para Kosimov et al. (2008), Kosimov et al. (2010) cujo método por construção procurou preferencialmente por estruturas planares. Interessante notar que a estrutura de  $C_{23}$  é semelhante à estrutura de simetria superior,  $C_{24}$ , exceto que se trata de uma gaiola com uma cintura de pentágonos em formação já que possui dois heptágonos distorcidos. É de crer que os dois hexágonos distorcidos passam a constituir o topo e a base do fulereno  $C_{24}$  (ver Figura 8). A introdução de mais um átomo destrói a simetria do cluster  $C_{24}$  e leva a uma estrutura distorcida, o cluster  $C_{25}$ , com o surgimento de heptágonos. As Figuras 14 e 42 presentes no Apêndice A, apresentam mais detalhadamente as características morfológicas das estruturas encontradas.

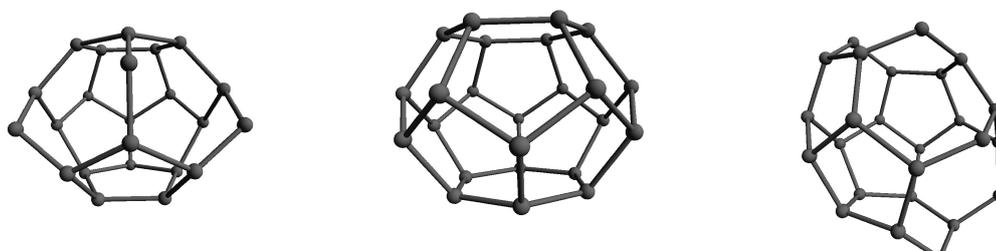


Figura 8: Fulerenos  $C_{23}$ ,  $C_{24}$  e  $C_{25}$  encontrados pelo GA.

Fonte: elaborado pelo autor.

## 4 Estudo *ab-initio* dos clusters de carbono.

O algoritmo genético produziu um conjunto de estruturas clássicas de vários tamanhos que foram identificadas como pontos de energia mínima na superfície de energia potencial descrita por um modelo fenomenológico. A etapa seguinte consiste na reotimização das estruturas na direção dos mínimos vizinhos, mas agora na superfície de energia determinada pela teoria quântica. Este procedimento de duas etapas não é obviamente um procedimento auto-consistente uma vez que a superfície quântica pode ser fundamentalmente diferente da superfície clássica em algumas regiões do espaço de fase, mas nossa hipótese de partida é de que as regiões que são suficientemente bem descritas na teoria clássica apenas revelam mais subestrutura (possivelmente mais mínimos locais) quando a sua descrição passa para o nível de teoria quântica. Para reotimizar as estruturas e caracterizar algumas das suas propriedades, iremos lançar mão das duas implementações das equações de Kohn-Sham já descritas: a implementação com uma malha tridimensional centrada em cada cluster (RS-DFT) e a implementação tradicional do DFT com expansão em funções de base do tipo gaussiana localizadas nos átomos.

No que se segue iremos primeiro descrever as etapas que antecedem as simulações de produção com DFT. Antes de mais é necessário criar o pseudopotencial para o átomo de carbono e definir o balanceamento entre a qualidade da malha e o tempo computacional associado para o cálculo RS-DFT.

### 4.1 Construção do pseudopotencial para o átomo de carbono.

Atualmente existe uma variedade de implementações de métodos de DFT para gerar pseudopotenciais atômicos. Tipicamente tratam-se de programas que efetuam cálculos com todos os elétrons (*all-electron*) para um átomo com uma determinada configuração eletrônica e depois geram o pseudopotencial segundo a prescrição de uma metodologia e do funcional de troca-correlação. No nosso estudo adotamos o método da norma conservada de Troullier e Martins (1991) e os funcionais LDA (*local density approximation*) e PBE (PERDEW et al., 1996)<sup>1</sup>. Vale ressaltar que para cálculos de RS-DFT não foram adotados os funcionais com polarização de spin para os clusters intrinsecamente polarizados, embora os cálculos de DFT realizados por Jones e Seifert (1997), Jones (1999) já tenham revelado que as propriedades eletrônicas dos clusters de carbono são diferentes quando o LSDA é utilizado. Outra situação óbvia onde a aproximação LSDA para a energia

<sup>1</sup> Foram utilizados dois códigos para a geração do pseudopotencial segundo os funcionais LDA e PBE: o código mantido por José Martins e que pode ser retirado do *link* <<http://bohr.inesc-mn.pt/~jlm/pseudo.html>> mais o pacote OPIUM que pode ser obtido da página <<http://opium.sourceforge.net>>

de correlação e troca deverá ser utilizada é o estudo das propriedades magnéticas dos clusters (LÓPEZ-URÍAS et al., 2008). De qualquer forma, como iremos ver mais adiante, os cálculos complementares realizados com DFT-B3LYP e funções de base gaussianas exploram ambos os estados singleto e tripleto de cada cluster. Como o funcional híbrido B3LYP não está implementado no código PARSEC apenas foram construídos os pseudopotenciais com os funcionais LDA e PBE. A próxima etapa na geração do pseudopotencial consiste em dividir os elétrons do átomo de carbono em dois grupos: os elétrons do caroço (*core*) e os elétrons de valência. Neste caso a divisão é simples e direta: os elétrons  $2s^2 2p^2$  são de valência. Nem sempre esta divisão é clara, como no caso dos metais de transição. Para o funcional LDA foi adotado o mesmo raio de corte, 1.25 a.u., para os estados eletrônicos 2s, 2p e 3d. Este último orbital atômico foi incluído para que o seu pseudopotencial associado seja utilizado como potencial local na fatoração de Kleinman-Bylander (ver final da seção 2.4). Para o funcional PBE os raios de corte foram respectivamente 1.5, 1.6 e 1.7 a.u. para os mesmos estados eletrônicos mencionados. Como podemos ver na Figura 9 as pseudo-funções de onda exibem um comportamento mais suave, sem oscilações, dentro da região do caroço do átomo. Devido à ortogonalidade entre os estados de valência e os estados do caroço a forma dos pseudopotenciais varia com o momento angular  $l$ , como pode ser facilmente visto na Figura 9. Como a função de onda 2s oscila na região do caroço, isto força os elétrons de valência dessa camada a terem uma energia cinética maior<sup>2</sup> e conseqüentemente sentem um poço de potencial mais fraco, como pode ser visto na Figura 9.

Um dos pré-requisitos de um pseudopotencial é reproduzir os níveis de energia de valência do potencial com todos os elétrons e isso podemos constatar junto à Tabela 4.

Tabela 4: Cálculo de DFT/LDA para o átomo de carbono. Comparação entre das energias dos orbitais obtidas a partir do cálculo com todos os elétrons e do cálculo com apenas os elétrons de valência (2s2p). Pode-se verificar que as diferenças na energia são menores que mRy.

nl	ocup.	LDA		PBE	
		energia/Ry	energia (pseudo)/Ry	energia/Ry	energia (pseudo)/Ry
1s	2	-19.8957		-20.0842	
2s	2	-1.00195	-1.00193	-1.00981	-1.00981
2p	2	-0.39860	-0.39858	-0.38872	-0.38872

Fonte: elaborado pelo autor.

Outro teste importante que deve ser feito diz respeito à chamada transferibilidade do pseudopotencial. É de se esperar que os elétrons de valência conheçam ambientes químicos diversos no decurso de uma simulação e por isso espera-se que o pseudopotencial

<sup>2</sup> O grau de curvatura de uma função de onda é medida em geral pela energia cinética do elétron.

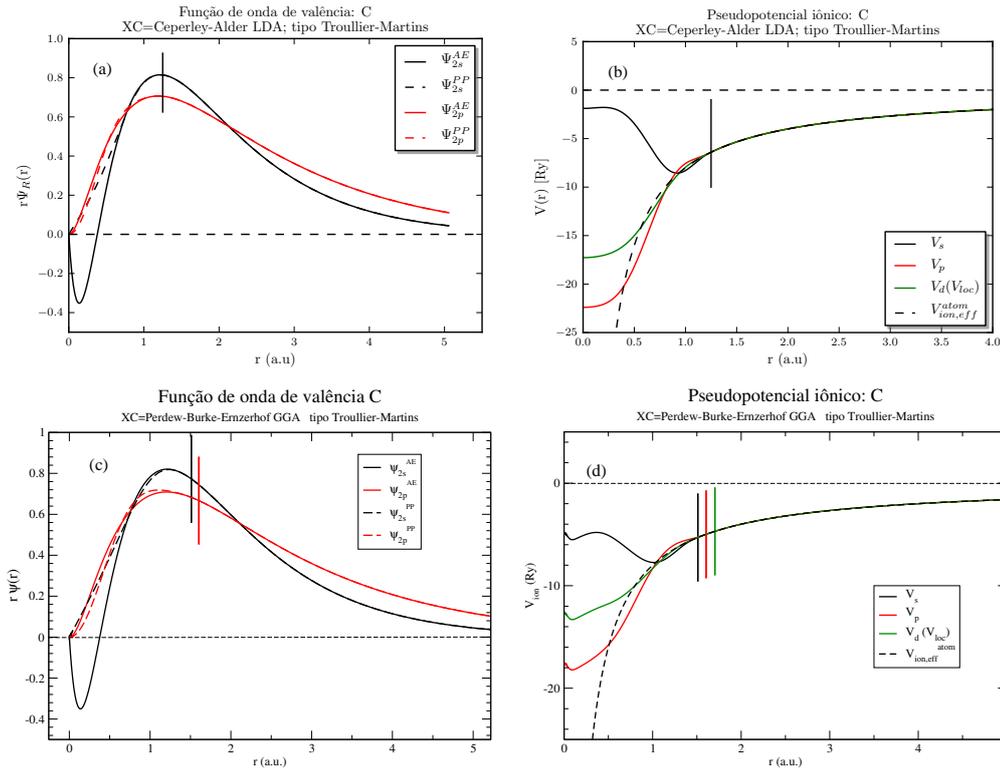


Figura 9: Pseudopotenciais (PP) e pseudo-funções de onda para o átomo de carbono para os dois funcionais utilizados: LDA (a), (b) e PBE (c), (d). Para comparação estão representadas as mesmas funções calculadas com DFT com todos os elétrons (AE). As marcas verticais indicam os raios de corte para cada orbital (ver os valores no texto).  $V_{\text{ion}}^{\text{atom}}$  representa o potencial devido à carga nuclear efetiva. Os pseudopotenciais dos funcionais LDA e PBE são praticamente idênticos excepto perto da origem onde o pseudopotencial com PBE exibe pequenas oscilações. O potencial do canal  $d$  é utilizado como potencial local na decomposição de Kleinman-Bylander. As suas funções de onda não são exibidas porque correspondem a estados não ligados.

Fonte: elaborado pelo autor.

consiga responder adequadamente a cada situação. Não há um critério único e universal que possa ser adotado para testar se o pseudopotencial é bom ou não para todas as situações, a não ser realizar as simulações com todos os elétrons e depois só com os elétrons de valência e comparar os resultados, mas isso derrotaria em primeiro lugar o propósito de usarmos o pseudopotencial. Contudo um teste simples e rápido que pode ser realizado é repetir os cálculos atômicos com configurações atômicas diferentes daquela que foi usada para construir o pseudopotencial. Na Tabela 5 mostramos os resultados obtidos para as configurações de teste que correspondem a estados de ionização e excitação do átomo de carbono. Como se pode verificar as diferenças obtidas estão na faixa de 0.01 – 0.001 Ry o que dá uma boa indicação de que se trata de um pseudopotencial bastante bom.

Tabela 5: Testes de transferibilidade do pseudopotencial do átomo de carbono para diferentes configurações atômicas: (a) ionização ( $s^1p^2$  e  $s^2p^1$ ) e (b) excitação ( $s^1p^3$ ,  $s^1p^2d^1$  e  $s^2p^1d^1$ ). Nos pares de colunas que dizem respeito aos níveis de energia a primeira coluna é sempre referente ao cálculo com todos os elétrons enquanto que a segunda se refere ao cálculo com o pseudopotencial. Os cálculos atômicos para o funcional PBE foram obtidos com o código Opium (ver texto). Este código não conseguiu convergir para as configurações excitadas. É de frisar que nestes testes foi utilizado o pseudopotencial já fatorado na sua forma final não-local, isto é, na forma de Kleinman-Bylander.

nl	ocup.	LDA		PBE	
		energia/Ry	energia (pseudo)/Ry	energia/Ry	energia (pseudo)/Ry
2s	1	-1.88749	-1.88647	-1.89887	-1.90060
2p	2	-1.26372	-1.26343	-1.25677	-1.25851
3d	0	-0.15289	-0.15294		
2s	2	-1.88106	-1.88002	-1.89219	-1.8917
2p	1	-1.25871	-1.25623	-1.25009	-1.2452
3d	0	-0.14698	-0.14713		
2s	1	-1.03416	-1.03309	-1.04274	-1.0416
2p	3	-0.42824	-0.42854	-0.41995	-0.4210
3d	0	0.00000	0.00000		
2s	1	-1.64951	-1.64844	-1.66316	
2p	2	-1.02662	-1.02626	-1.02171	
3d	1	-0.05248	-0.05248	-0.05214	
2s	2	-1.64544	-1.64430	-1.65791	
2p	1	-1.02397	-1.02139	-1.01647	
3d	1	-0.05258	-0.05258	-0.05222	

Fonte: elaborado pelo autor.

Como foi referido anteriormente, não foi utilizado o funcional que acomoda sistemas polarizados em spin (LSDA), mas tão somente a versão mais simples, a LDA. O fato de o pseudopotencial deste funcional ser transferível para situações de configurações ionizadas e excitadas dá-nos alguma margem de confiança no tratamento dos clusters que são intrinsecamente polarizados em spin. É claro que sempre temos que ter em conta que estes cálculos são para átomos livres. Os pseudopotenciais também foram testados sobre a ausência de estados espúrios (*ghost states*) conforme o critério proposto por Gonze et al. (1991). Como já foi dito antes estes estados podem surgir durante a fatoração de Kleinman-Bylander e inviabilizar os cálculos DFT. O código PARSEC transforma automaticamente os pseudopotenciais na forma de Kleinman-Bylander no espaço real, mas não verifica se existem ou não estes estados espúrios. Por isso é sempre bom confirmar a ausência de *ghost states* durante esta fase.

## 4.2 Estudo de convergência das equações de RS-DFT.

Como já foi discutido na seção 2.5 a resolução das equações de Kohn-Sham discretizadas nos pontos de uma malha é um método não-variacional com respeito ao passo da malha. Por esta razão antes de se realizarem as simulações de produção é necessário determinar três itens: o tamanho do domínio espacial que contém o cluster, a ordem da diferença finita  $N$  que resulta da expansão do operador da energia cinética, e finalmente o passo da malha,  $h_{\text{grid}}$ . Para estas simulações mantivemos o valor de  $N = 12$  para as diferenças finitas, um valor conservativo que dá margem de manobra para aumentar o valor do passo  $h_{\text{grid}}$  caso seja necessário<sup>3</sup>.

Com base na pseudo-função de onda para o átomo de carbono, foi escolhido um raio de  $R_{\text{max}} \sim 4$  a.u. que engloba cerca de 99% da carga eletrônica de valência, e a partir do qual se espera que os orbitais atômicos se anulem. Para determinar a região esférica que engloba o cluster foi escolhido um raio  $R$  de tal forma que todos os átomos do cluster estejam a uma distância mínima de  $R_{\text{max}}$  da fronteira. Para cada cluster foi realizado um estudo de convergência de várias grandezas (energia total, energias dos orbitais HOMO e LUMO e valor máximo do módulo da força) em função do tamanho do passo da malha e do raio do domínio de integração onde a função de onda é diferente de zero. Um exemplo deste estudo está ilustrado na Figura 10 para o cluster  $C_{20}$ , sem perda de generalidade para os restantes clusters.

O que em geral é encontrado é que as grandezas têm uma dependência mais acentuada com o passo da malha do que com o tamanho do domínio de integração. É também importante notar na Figura 10 que para valores grandes de  $R$ , e.g.  $R = 21.14$  a.u., a variação de  $\Delta E_{\text{tot}}$  é não monotônica e sofre uma variação brusca para  $h_{\text{grid}} = 0.6$ . Esta peculiaridade alerta-nos que sempre devemos fazer um estudo prévio de convergência com os parâmetros disponíveis para evitar situações patológicas deste tipo. O estudo de convergência foi realizado individualmente para cada cluster e os valores de  $R$  e  $h_{\text{grid}}$  determinados visualmente estão listados na Tabela 6. A estrutura eletrônica do átomo de carbono C ( $^3P$ ) foi também determinada em cada malha individual. Este cálculo atômico é necessário para a determinação das energias de atomização de cada cluster. Contra todas as expectativas, resolver as equações de Kohn-Sham para um único átomo é um exercício notoriamente difícil e no caso do átomo de carbono a única forma de obter os três níveis p degenerados é distribuir os dois elétrons p de valência pelos orbitais p de modo a obter uma distribuição de carga esférica. O erro introduzido com esta aproximação é pequeno. A Figura 11 mostra as diferenças entre os valores das energias total e dos orbitais HOMO

<sup>3</sup> Existe uma sinergia entre o valor do passo da malha e o valor de  $N$ : para uma malha muito fina um valor pequeno de  $N$  ( $\sim 8$ ) é suficiente, enquanto que para uma malha mais larga um valor mais alto para  $N$  se faz necessário. Como pseudopotenciais são utilizados nesta implementação as funções de onda são bem comportadas e por isso um valor na ordem de  $N \sim 12$  é suficiente para que o valor da energia cinética e outros gradientes converjam rapidamente mesmo para malhas grossas.

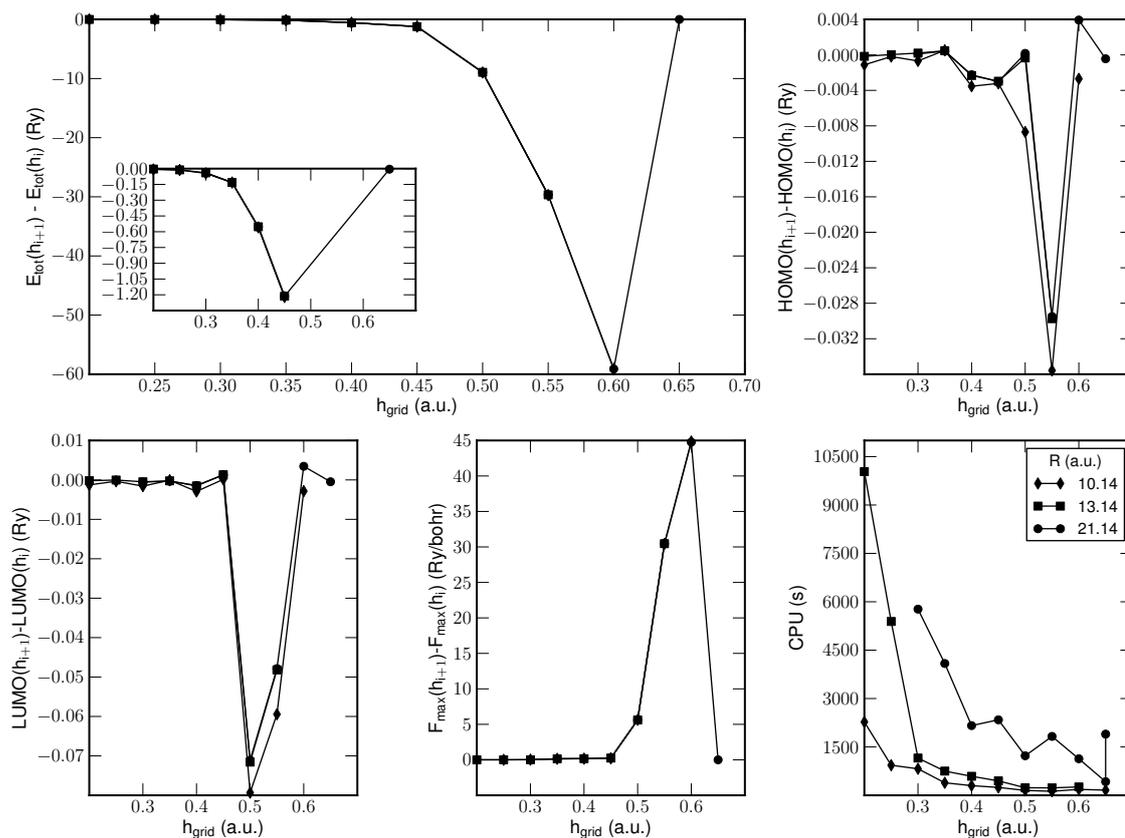


Figura 10: Variação da energia total,  $E_{\text{tot}}$ , dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO e da força máxima,  $F_{\text{max}}$ , do cluster  $\text{C}_{20}$ , com o passo da malha  $h_{\text{grid}}$  para três domínios esféricos de raio  $R$ . É notória que a dependência em  $h_{\text{grid}}$  é mais importante do que em  $R_{\text{max}}$  (ver texto). Cada ponto nos gráficos corresponde a um cálculo de energia *single-point* com o funcional LDA. O gráfico do canto inferior direito mostra como o tempo computacional gasto no cálculo da energia sobe abruptamente quando o passo da malha tende para valores muito baixos.

Fonte: elaborado pelo autor.

obtidos com o cálculo RS-DFT para cada malha e os valores de referência obtidos na determinação do pseudopotencial. Nota-se que as diferenças nas energias são mínimas no intervalo  $\text{C}_{12}\text{-C}_{22}$  com maiores variações entre  $\text{C}_3$  e  $\text{C}_{12}$ . As diferenças são maiores para o funcional LDA quando comparadas com PBE, o que revela a insuficiência deste funcional para cálculos de energia. As diferenças de energia são todas inferiores a 0.5 eV.

Tabela 6: Energias de ligação das estruturas otimizadas de carbono  $C_N$  ( $N = 3-25$ ) segundo os métodos *ab initio* RS-DFT e DFT/B3LYP/6-31G(d). Para o método RS-DFT a segunda e terceira colunas listam os parâmetros da malha utilizada para a resolução das equações de K-S para cada cluster, nomeadamente o passo  $h_{\text{grid}}$  e o domínio da função de onda  $R_{\text{conv}}$ . Para DFT/B3LYP/6-31G(d) estão listadas as energias de ligação, a energia do ponto zero (ZPE, estado vibracional fundamental), o estado multiplete e a diferença relativa, em percentagem, de  $\langle S^2 \rangle$  do seu valor exato (contaminação de spin).

N	RS-DFT				DFT			
	$R_{\text{conv}}$	$h_{\text{grid}}$	LDA $E_b/\text{eV}$	PBE $E_b/\text{eV}$	$E_b/\text{eV}$	ZPE/eV	B3LYP/6-31G(d) multiplicidade	cont. spin (%)
3	6.50	0.40	-6.80	-6.34	-5.63	0.16	singleto	-
4	7.76	0.35	-6.72	-6.34	-5.65	0.12	TS	-
5	9.25	0.45	-7.78	-7.07	-5.71	0.09	singleto	-
6	6.59	0.35	-7.58	-7.01	-6.17	0.11	tripleto	1.5
7	6.95	0.40	-7.89	-7.05	-6.48	0.12	singleto	-
8	7.32	0.35	-7.87	-7.30	-6.58	0.13	singleto	-
9	7.70	0.35	-8.06	-7.47	-6.69	0.12	tripleto	1.6
10	8.09	0.35	-8.40	-7.80	-6.83	0.13	tripleto	0.6
11	9.42	0.40	-8.54	-7.61	-6.97	0.13	singleto	-
12	9.03	0.35	-8.25	-7.60	-6.76	0.13	tripleto	13.1
13	9.29	0.35	-8.25	-7.61	-6.82	0.13	tripleto	14.0
14	9.43	0.35	-8.37	-7.70	-6.84	0.14	singleto	-
15	10.42	0.35	-8.46	-7.81	-6.88	0.13	singleto	-
16	10.70	0.35	-8.56	-7.89	-7.03	0.14	tripleto	12.9
17	11.04	0.35	-8.53	-7.83	-6.89	0.14	tripleto	2.3
18	10.86	0.35	-8.66	-7.98	-7.13	0.14	tripleto	14.0
19	9.92	0.35	-8.65	-7.98	-7.12	0.15	tripleto	2.4
20	10.14	0.35	-8.78	-8.10	-7.25	0.15	singleto	-
21	11.06	0.35	-8.80	-8.12	-7.25	0.15	singleto	-
22	10.74	0.35	-8.73	-8.05	-7.16	0.14	singleto	-
23	9.05	0.40	-8.98	-7.91	-7.18	0.15	singleto	-
24	8.51	0.35	-8.87	-8.11	-7.31	0.16	singleto	-
25	9.53	0.30	-8.87	-8.14	-7.26	0.15	tripleto	2.3

Fonte: elaborado pelo autor.

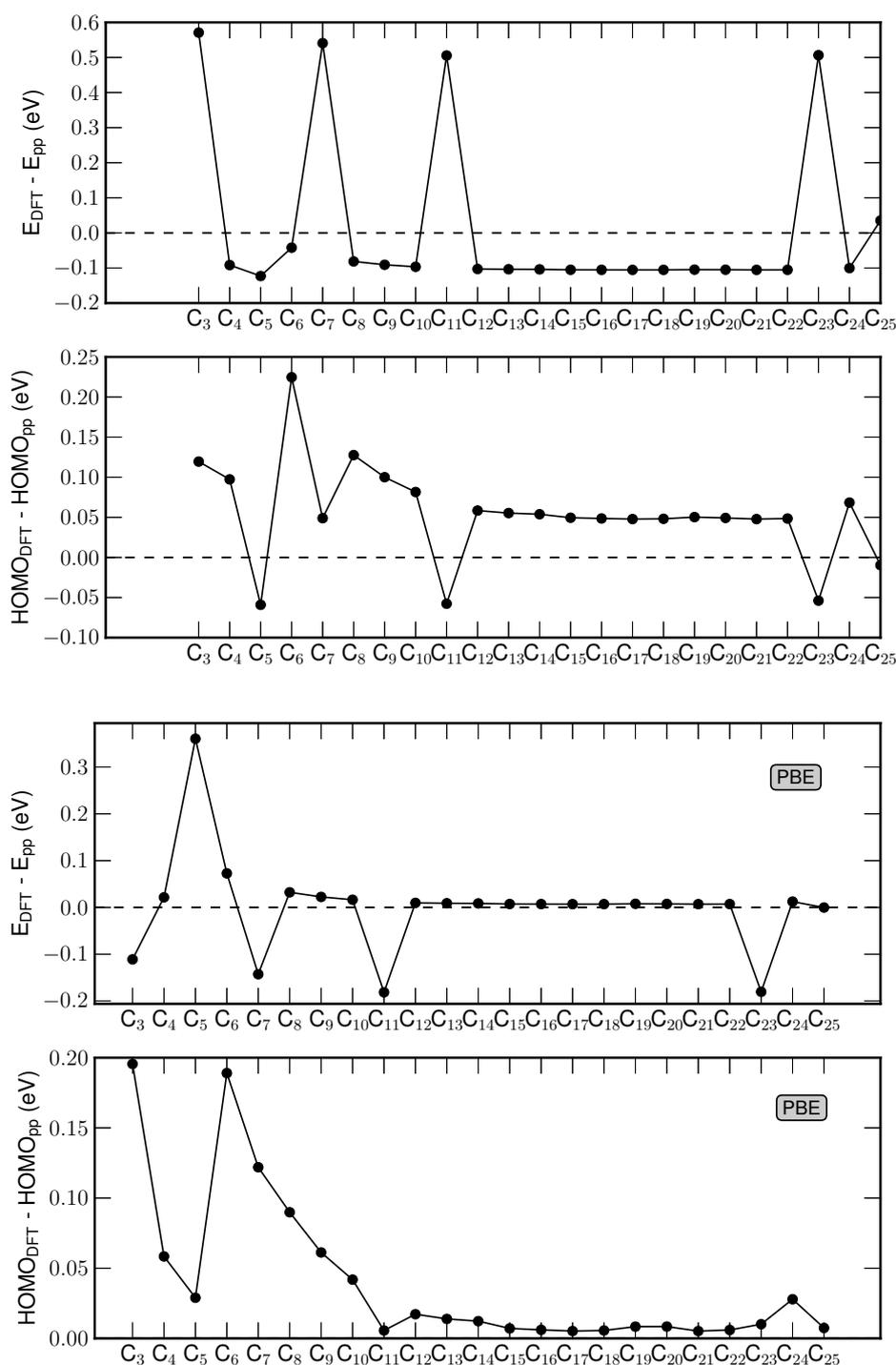


Figura 11: Diferenças nos valores das energias total e dos orbitais HOMO para o átomo de carbono ( $^3P$ ) obtidas a partir do cálculo de RS-DFT para cada malha e durante a construção do seu pseudopotencial (PP). Cada malha está identificada pelo tamanho do cluster a ser simulado e seus parâmetros estão definidos na Tabela 6. Os dois primeiros gráficos foram obtidos com o funcional LDA enquanto que os dois últimos foram obtidos com o funcional PBE.

Fonte: elaborado pelo autor.

### 4.3 Estudo complementar com DFT implementado com funções de base gaussianas

Para complementar os cálculos de estrutura eletrônica com o método do pseudopotencial e DFT no espaço real, realizou-se um estudo paralelo utilizando a implementação de DFT baseada na expansão com funções de base gaussianas, designada por GTO-KS-DF (*Linear Combination of Gaussian-type Orbitals-Kohn Sham-Density Functional theory*). Para tal foi utilizado o código NWChem (APRÀ et al., 2003; VALIEV et al., 2010) e todos os clusters foram otimizados a partir das suas estruturas clássicas obtidas com o algoritmo genético. O nível de teoria utilizado foi o B3LYP/6-31G(d) e todos os elétrons foram levados em consideração (*all electron DFT*). A otimização das estruturas foi realizada sem restrições de simetria e pelo método não-linear irrestrito quase-newtoniano de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS). Foram exploradas para todas as estruturas as superfícies de energia potencial para os estados de spin singlete e tripleto na busca do mínimo global. Os cálculos de camada aberta foram realizados no modo restrito (RODFT, *restricted open density functional theory*) que é o modo onde se espera uma menor contaminação de spin no estado fundamental. De fato o estudo promovido por Montoya et al. (2000) mostra que utilizar o modo irrestrito já no nível de Hartree-Fock (UHF) leva a contaminações de spin significativos para “nanofitas” de grafeno insaturadas (não passivadas), mas que para o nível DFT (restrito ou irrestrito) com o funcional B3LYP a contaminação é reduzida para valores muito pequenos. A estabilidade de cada estrutura otimizada neste nível de teoria foi analisada através do espectro vibracional: a estrutura é estável no caso de todas as frequências serem reais positivas ( $3N - 6$  modos de vibração para moléculas não-lineares;  $3N - 5$  para moléculas lineares); se uma frequência é imaginária a estrutura representa um estado de transição. Não houve entretanto refinamento das estruturas com um nível superior de teoria (e.g. CCSD(T)) após sua otimização com DFT.

### 4.4 Estruturas otimizadas e espectros eletrônicos.

Todas as estruturas obtidas pelo GA com o modelo clássico (potencial de Brenner) foram reotimizadas segundo as duas implementações de DFT: (a) implementação no espaço real, RS-DFT, com os funcionais LDA e PBE e (b) implementação com bases atômicas gaussianas com o funcional híbrido B3LYP. Este último funcional não foi utilizado no método RS-DFT porque não está implementado na versão utilizada do código PARSEC. A Tabela 6 antecipa os resultados obtidos com os métodos *ab initio* já discutidos anteriormente. A energia de ligação ou coesão, também designada por energia de atomização, é definida pela seguinte expressão:

$$E_b(N) = \frac{1}{N} [E_t(C_N) - NE_C], \quad (4.1)$$

onde  $E_t(C_N)$  e  $E_C$  representam as energias totais do cluster e do átomo respectivamente. A Figura 12 compara os valores das energias de coesão dos clusters obtidas no presente trabalho com os diferentes níveis de teoria (potencial empírico e DFT). Para efeitos de comparação estão também representados os valores das energias determinados por Jones (1999), Jones e Seifert (1997) através do método DFT (com todos os elétrons inclusos) com o conjunto de funções de base TZVP/A2 (código DGAUSS)<sup>4</sup>. Já Jones e Seifert (1997) utilizaram o conjunto TZ94P/TZ94AUX (código DGAUSS). Os funcionais utilizados por ambos os grupos foram o LSD (Local Spin Density) (VOSKO et al., 1980) e o BP (BECKE, 1988).

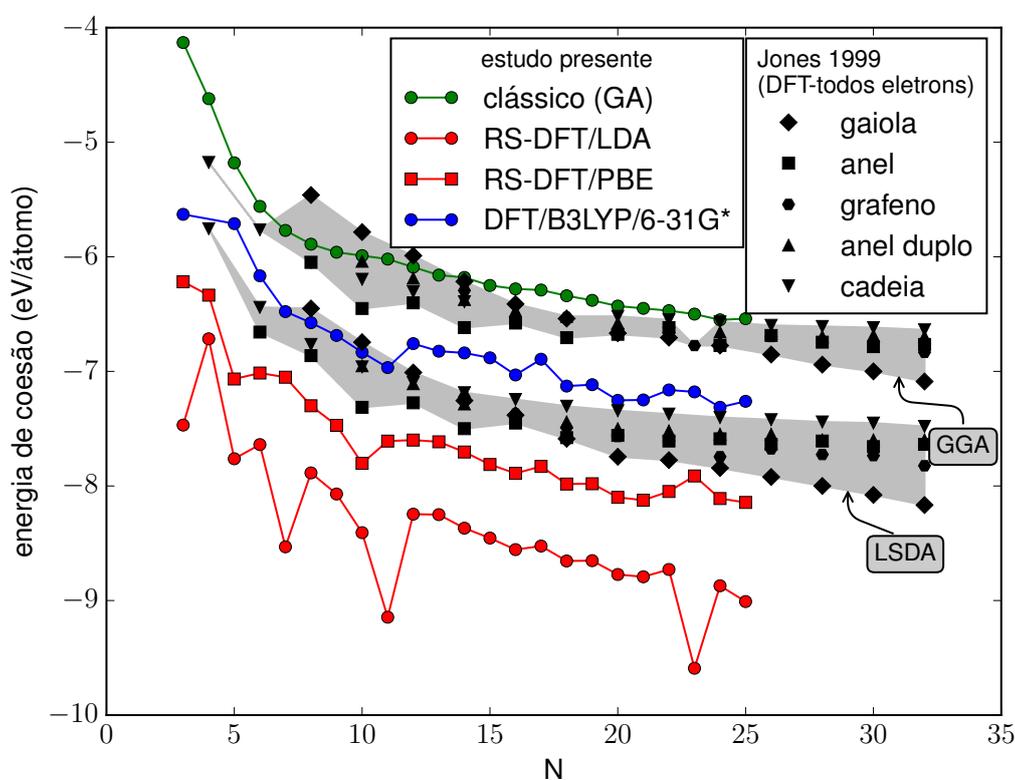


Figura 12: Comparação das energias de ligação dos clusters de carbono determinadas ao nível clássico e *ab initio*. A região sombreada delimita os resultados obtidos por Jones e Seifert (1997), Jones (1999) (ver texto para mais detalhes). O funcional LDA (RS-DFT) superestima a energia de ligação dos clusters, um problema que já é bem conhecido (PERDEW; RUZSINSZKY, 2010). Uma melhoria significativa é obtida quando o funcional PBE ou o funcional híbrido B3LYP são utilizados. De qualquer forma o modelo clássico parece subestimar os valores da energia.

Fonte: elaborado pelo autor.

<sup>4</sup> O conjunto auxiliar de funções de base A2 é utilizado para o ajuste da densidade eletrônica e do potencial e energia de troca-correlação

Depreende-se da figura que o funcional LDA (um funcional do tipo local) superestima os valores de  $E_b$  quando comparado com os outros funcionais, um defeito que ela apresenta para cálculos de sistemas finitos, como já foi referido anteriormente (ver página 27). A situação já é melhor com o funcional GGA-PBE, mas o funcional híbrido B3LYP é aquele que dá valores de  $E_b$  mais consonantes com os valores publicados na literatura<sup>5</sup> (JONES, 1999; JONES; SEIFERT, 1997).

Toda a informação detalhada sobre a estruturas reotimizadas ao nível quântico está representada nos painéis da Figura 42 no Apêndice A. As estruturas clássicas obtidas pelo algoritmo genético são mostradas lado a lado com as estruturas quânticas obtidas segundo o método RS-DFT, para os funcionais LDA e GGA-PBE, e pelo método DFT-LCAO com o funcional híbrido B3LYP. Para os clusters com  $N \geq 12$  átomos verifica-se que as estruturas reotimizadas diferem pouco das estruturas clássicas originais. Isso pode ser facilmente observado olhando para a Figura 42 (Apêndice A), mas é também possível quantificar as similaridades estruturais através da sobreposição de cada uma das estruturas obtidas pelos métodos quânticos com a estrutura clássica e medir depois o alinhamento através do desvio médio quadrático, RMSD (do inglês, *root mean square deviation*), das distâncias entre os átomos correspondentes nas duas estruturas sobrepostas<sup>6</sup>. Desta forma o alinhamento do par de estruturas será tão bom quanto menor for o valor do RMSD respectivo e de fato verifica-se que para clusters com  $N \geq 10$  os valores de RMSD são pequenos, em geral  $< 0.1$  (com exceção dos fulerenos  $C_{23}$  e  $C_{25}$  com os valores 0.19 e 0.26). Já para clusters de pequeno tamanho,  $N \leq 11$ , as estruturas quânticas são bem diferentes das estruturas clássicas, em geral pertencendo a grupos de simetria inferior quando comparadas às suas congêneres clássicas (estruturas distorcidas). O caso extremo é o cluster  $C_5$  para o qual a sua estrutura quântica (B3LYP) é marcadamente não-plana (do tipo *half-chair*) quando comparada com o pentágono clássico.

Vários estudos computacionais examinaram os clusters de carbono com vários níveis de teoria, tanto as estruturas ionizadas<sup>7</sup> quanto as estruturas neutras<sup>8</sup>. A grande

<sup>5</sup> valores publicados de cálculos das energias de ligações de clusters atômicos são em geral escassos, contrariamente à publicação das suas estruturas

<sup>6</sup> A sobreposição das estruturas foi realizada através da ferramenta STRUCT\_MANIP (<<http://homepage.univie.ac.at/felix.plasser/download.html>>).

<sup>7</sup> (MARTIN et al., 1990b; SCUSERIA, 1991; WATTS et al., 1991; SCHMATZ; BOTSCHWINA, 1995b; DELEUZE et al., 1999; GIUFFREDA et al., 1999; DELEUZE et al., 2000; CAO et al., 2001; SCHNELL et al., 2001; DÍAZ-TENDERO et al., 2002; DELEUZE et al., 2002; GIUFFREDA et al., 2002; HAUBRICH et al., 2002; LÉPINE et al., 2002; ORLOVA, 2002; GILLERY et al., 2004; HAUBRICH et al., 2004)

<sup>8</sup> (MAGERS et al., 1986; RAGHAVACHARI et al., 1986; RAGHAVACHARI; BINKLEY, 1987; MARTIN et al., 1989; PARASUK; ALMLÖF, 1989; LIANG; SCHAEFER, 1990b; LIANG; SCHAEFER, 1990a; MARTIN et al., 1990a; MARTIN et al., 1991b; MARTIN et al., 1991a; WATTS et al., 1992; HUTTER et al., 1994; ORTIZ; ZAKRZEWSKI, 1994; MARTIN et al., 1995; MARTIN; TAYLOR, 1995a; MARTIN; TAYLOR, 1995b; SCHMATZ; BOTSCHWINA, 1995a; MARTIN et al., 1996; MARTIN et al., 1996; MARTIN; TAYLOR, 1996; VALDES et al., 1997; OHNO et al., 1997; HANRATH, 1999; MÜHLHÄUSER et al., 2000; GIUFFREDA et al., 2001; GREIN et al., 2001; MÜHLHÄUSER et al., 2001; MÜHLHÄUSER et al., 2001; CAO, 2002; BARANOVSKI, 2005; BELAU et al., 2007; MASSÓ et al., 2007; MASSÓ; SENENT, 2009)

maioria destes estudos focaram seus esforços em clusters pequenos com  $N \leq 11$  átomos onde é possível empregar níveis de teoria com rigor crescente e computacionalmente bastante dispendiosos. No regime  $C_3$ - $C_{10}$  os resultados teóricos mais rigorosos obtidos até ao momento foram realizados por Belau et al. (2007) que otimizaram as estruturas com o nível de teoria de CCSD(T) com a base cc-pVTZ (ou cc-pVDZ) e usaram a extrapolação no limite CBS (*Complete Basis Set*) para determinar os potenciais de ionização das espécies neutras e catiônicas. Algumas das estruturas de menor energia encontradas neste trabalho com B3LYP (Figura 13) se assemelham com as estruturas de Belau et al. (2007), nomeadamente os anéis distorcidos  $C_6$ ,  $C_8$  e  $C_{10}$  (nossas estruturas parecem ter um nível de distorção ligeiramente superior, ver Figura 13). Belau et al. (2007) também encontraram as mesmas estruturas que o nosso trabalho para  $C_4$ ,  $C_7$  e  $C_9$  só que os seus isômeros com estrutura rômica ( $C_4$ ) e linear ( $C_7$  e  $C_9$ ) têm menor energia. Somente a nossa estrutura não-plana  $C_5$  parece bem diferente do pentágono distorcido por eles encontrado. Os trabalhos listados no rodapé da página 58 oferecem um cenário mais confuso, mas parece que os isômeros de menor energia por todos encontrados ou são lineares ou monocíclicos com variações nas energias relativas. Para clusters com maior tamanho certamente a correlação eletrônica é importante, mas claramente os cálculos *ab initio* com sofisticação crescente são mais difíceis de se realizar (ORDEN; SAYKALLY, 1998). Com o advento do DFT, a metodologia que tem sido mais utilizada consiste em duas etapas: otimização com DFT seguida de um cálculo *ab initio* para o cálculo de propriedades, mas a grande maioria dos trabalhos utilizam apenas a DFT. Praticamente todos os estudos teóricos<sup>9</sup> concentraram a sua atenção nos isômeros lineares ou monocíclicos dos clusters  $C_N$  com  $N \geq 11$  talvez motivados pelas estruturas encontradas para os clusters de menor tamanho. As estruturas do nosso trabalho são em grande maioria ( $12 \leq N \leq 23$ ) fragmentos de grafeno com alguns dos seus hexágonos substituídos por pentágonos ou heptágonos (ver Figura 14). Essas estruturas foram encontradas na lista de isômeros proposta por Jones (1999) ( $C_{14}$ ,  $C_{20}$ ,  $C_{24}$ ) mas não figuram como as de menor energia, com exceção do cluster  $C_{20}$ . Mais recentemente, Yen e Lai (2015) determinaram a estrutura dos clusters de carbono, no mesmo intervalo de número de átomos que o nosso trabalho ( $N = 3-24$ ), através do acoplamento entre o algoritmo de busca *basin hopping* e o DFTB (*Density Functional Tight-Binding*). Existem algumas diferenças consideráveis com relação aos resultados do nosso trabalho, nomeadamente: (a) as suas estruturas atômicas são todas lineares até  $N = 9$ , com a exceção do cluster  $C_8$  que é um anel circular (no nosso trabalho o cluster  $C_8$  perde a simetria circular quando a sua estrutura é reotimizada com DFT); (b) as suas estruturas exibem padrão de grafeno somente para  $N \geq 19$ , enquanto que neste trabalho

<sup>9</sup> (MARTIN et al., 1995; MARTIN et al., 1996; ORDEN; SAYKALLY, 1998; OTT et al., 1998; WYSS, 1999; RECHTSTEINER et al., 2001; MÜHLHÄUSER et al., 2001; GRIMME; MÜCK-LICHTENFELD, 2002; BARANOVSKI, 2005; BOTSCHWINA, 2005; BOGUSLAVSKIY et al., 2005; MAEDA; OHNO, 2006; XU et al., 2006; BOGUSLAVSKIY; MAIER, 2007; MALOLEPSZA et al., 2007; BOTSCHWINA, 2007; LÓPEZ-URÍAS et al., 2008; ARULMOZHIRAJA; OHNO, 2008; AN et al., 2008; UENO; SAITO, 2008; KERTESZ; YANG, 2009; HEATON-BURGESS; YANG, 2010)

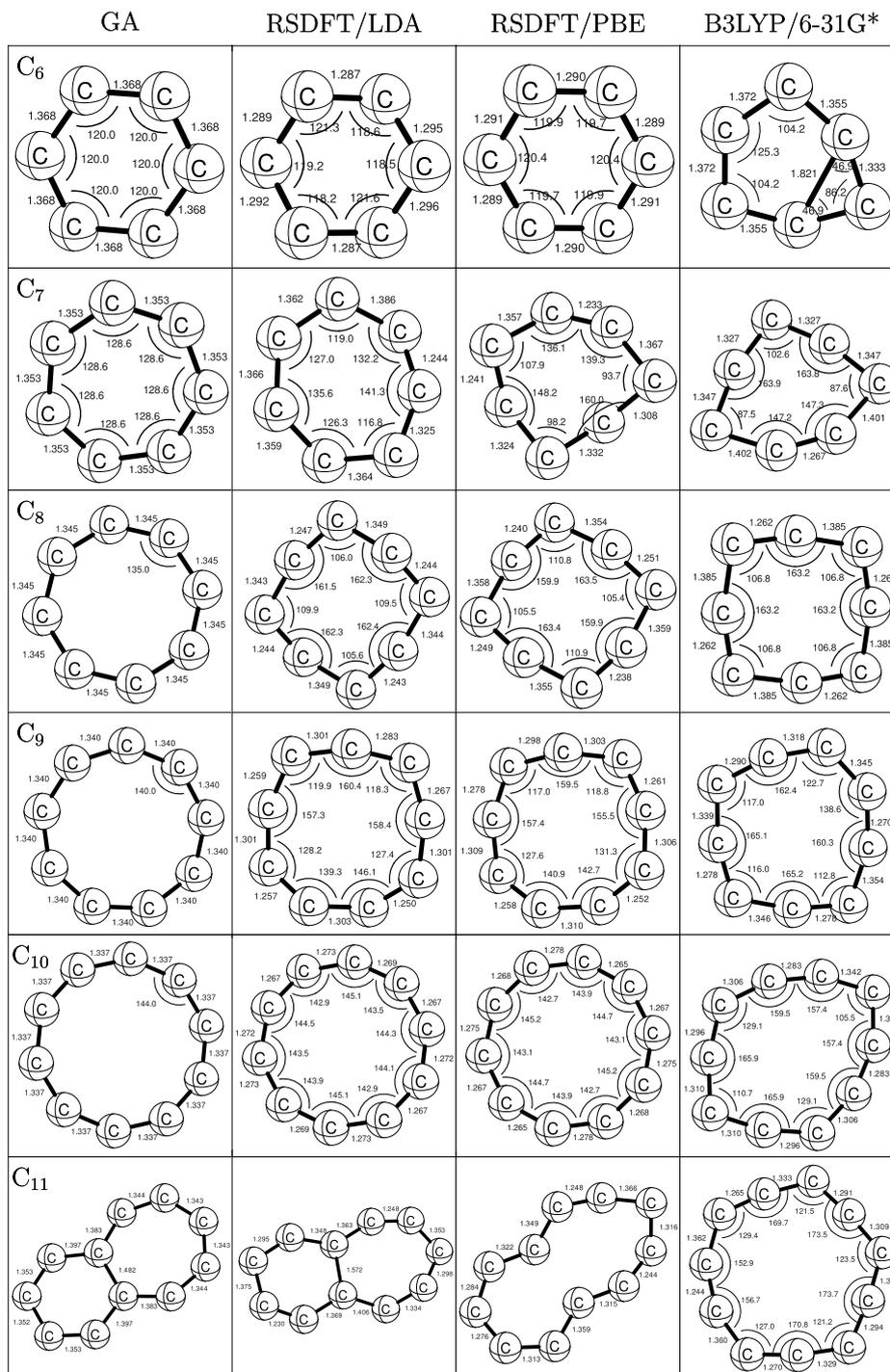


Figura 13: Ângulos e comprimentos de ligação das estruturas de anel único (monocíclico). Os anéis previstos pelo GA são perfeitamente simétricos com todos os ângulos internos e comprimentos de ligação idênticos (estruturas cumulênicas). Quando submetidas aos cálculos quânticos os anéis deformam-se e suas simetrias são reduzidas (ver também a Figura 42 do Apêndice A). Esta deformação pode ser o resultado do efeito de Jahn-Teller de segunda ordem (SAITO; OKAMOTO, 1999). Fonte: elaborado pelo autor.

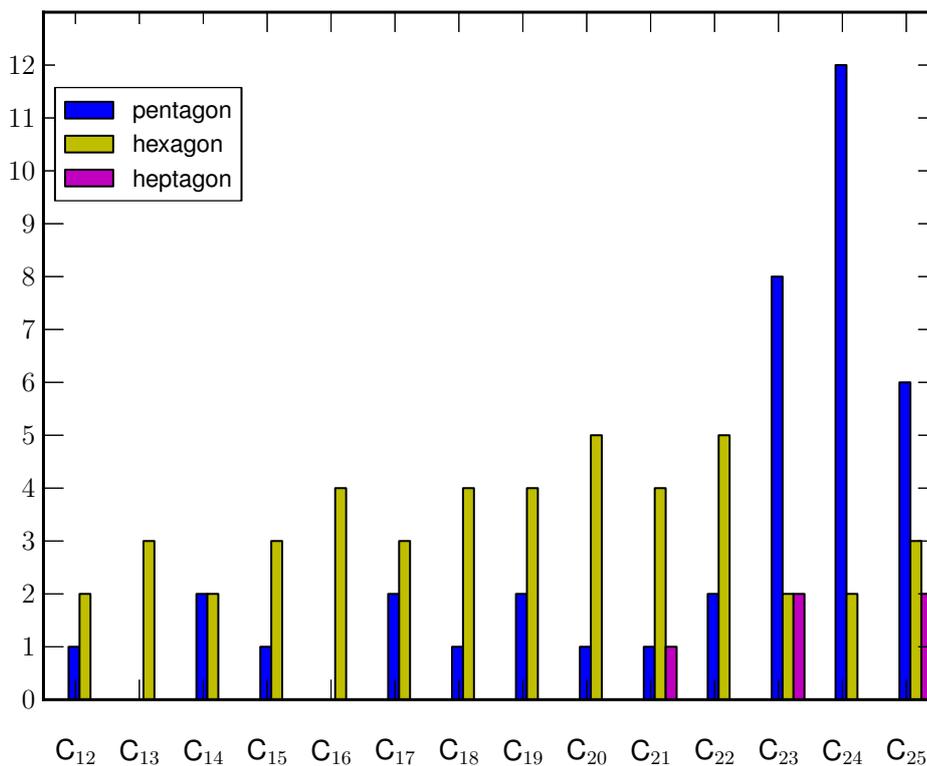


Figura 14: Caracterização dos clusters policíclicos em termos do número de anéis dos tipos pentagonal, hexagonal e heptagonal.

Fonte: elaborado pelo autor.

o padrão já é exibido para  $N \geq 12$ ; e (c) a única estrutura tridimensional que os autores encontraram com a forma de gaiola foi o C<sub>24</sub>, contrariamente ao nosso trabalho que mostra estruturas fechadas para  $N = 23, 24$  e  $25$ .

Esta discrepância entre as estruturas dos clusters de carbono mais estáveis encontrados por alguns autores e as estruturas do nosso trabalho podem ser reflexo do algoritmo de busca utilizado e do nível de teoria utilizado para otimização das estruturas. O trabalho de Yen e Lai (2015) apresenta um aspecto superior com relação ao nosso trabalho pelo fato de utilizarem logo de início um algoritmo de busca acoplado a um nível de teoria superior ao potencial empírico, mais próximo do nível DFT. Contudo o problema de localizar os mínimos globais de clusters atômicos e moleculares continua a ser um problema de otimização difícil. As técnicas de *basin hopping* e algoritmo genético são de natureza diferente e a superioridade de uma com relação à outra pode depender do problema em estudo (HEILES; JOHNSTON, 2013). Mesmo aplicando um nível de teoria quântico, do tipo DFT por exemplo, pode não ser um critério absolutamente definitivo para a estrutura de um cluster. Um exemplo disso é o cluster C<sub>20</sub> que segundo Heaton-Burgess e Yang (2010)

vários estudos anteriores com níveis de teoria e conjuntos de funções de base diferentes previram estruturas que vão desde das configurações anelares, das estruturas com formato de tigela até às estruturas fechadas, do tipo gaiola, mas a ordenação desses isômeros por energia relativa sempre foi conflituosa (HEATON-BURGESS; YANG, 2010, e referências nele contidas). Heaton-Burgess e Yang (2010) mostram que esta indefinição estrutural é uma manifestação direta das aproximações mais populares dos funcionais do DFT que agravam o chamado “erro de deslocalização” (do inglês, *delocalization error*). A energia exata da teoria de Kohn-Sham,  $E(N)$ , é uma função que varia linearmente com o número de elétrons,  $N$ , entre números inteiros de elétrons  $N_i$ . Contudo, as funcionais não conseguem reproduzir este padrão de segmentos de reta entre os números  $N_i$ . Em geral  $E(N)$  apresenta uma curvatura, que quando positiva indica uma forte deslocalização eletrônica de origem não física, e quando negativa indica uma forte localização eletrônica (COHEN et al., 2008; COHEN et al., 2012; AUTSCHBACH; SREBRO, 2014). Este erro afeta diretamente as estruturas moleculares já que podemos considerar que a covalência é uma forma de deslocalização eletrônica (i.e., os elétrons não estão mais associados a um único átomo). Heaton-Burgess e Yang (2010) introduzem então um novo funcional, a rCAM-B3LYP, que é um funcional corrigido para longas distâncias com a incorporação parcial do termo de troca exato de Hartree-Fock (HF), i.e., para longas distâncias o termo de troca do funcional converge para o termo exato HF. Os autores mostram a superioridade deste funcional e acabam por concluir que o formato em tigela (encontrado neste trabalho) é a estrutura mais estável, em consonância com Grossman et al. (1995) e Grimme e Mück-Lichtenfeld (2002).

Quando existe uma estabilidade inerente associada a um cluster com um certo número de átomos a abundância deste será maior relativamente aos outros clusters de tamanhos semelhantes (vizinhos) e isso se reflete em picos proeminentes nos espectros de massa. Para obter uma imagem da estabilidade relativa dos clusters em função do tamanho, mostramos na Figura 15 a diferença finita de segunda ordem, definida como:

$$\Delta_2 E_b(N) = 2E_b(N) - E_b(N - 1) - E_b(N + 1). \quad (4.2)$$

Veja que para  $N \geq 11$  a concordância entre os três funcionais é boa, embora seja melhor para os funcionais PBE e B3LYP, isto apesar de cada uma ter sido utilizada em implementações diferentes das equações de DFT. Isto sugere que as diferenças da energia dos clusters neste trabalho se deve mais ao funcional utilizado do que ao método de resolução das equações de Kohn-Sham. Iremos nos concentrar nos funcionais PBE e B3LYP, já que é sabido o desempenho pobre do LDA quantos à determinação das energias. Na Figura 15 podemos identificar os picos que correspondem aos números mágicos  $C_N$ ,  $N = 7, 11, 13, 16, 18, 20, 24$  para B3LYP e  $N = 16, 18, 20, 24$  para PBE. O gráfico na base da figura mostra a diferença de energia entre os níveis HOMO e LUMO para cada cluster de tamanho  $N$  e que pode ser considerada uma das aproximações do chamado *gap* fundamental que é definido rigorosamente para um dado sistema finito (molécula,

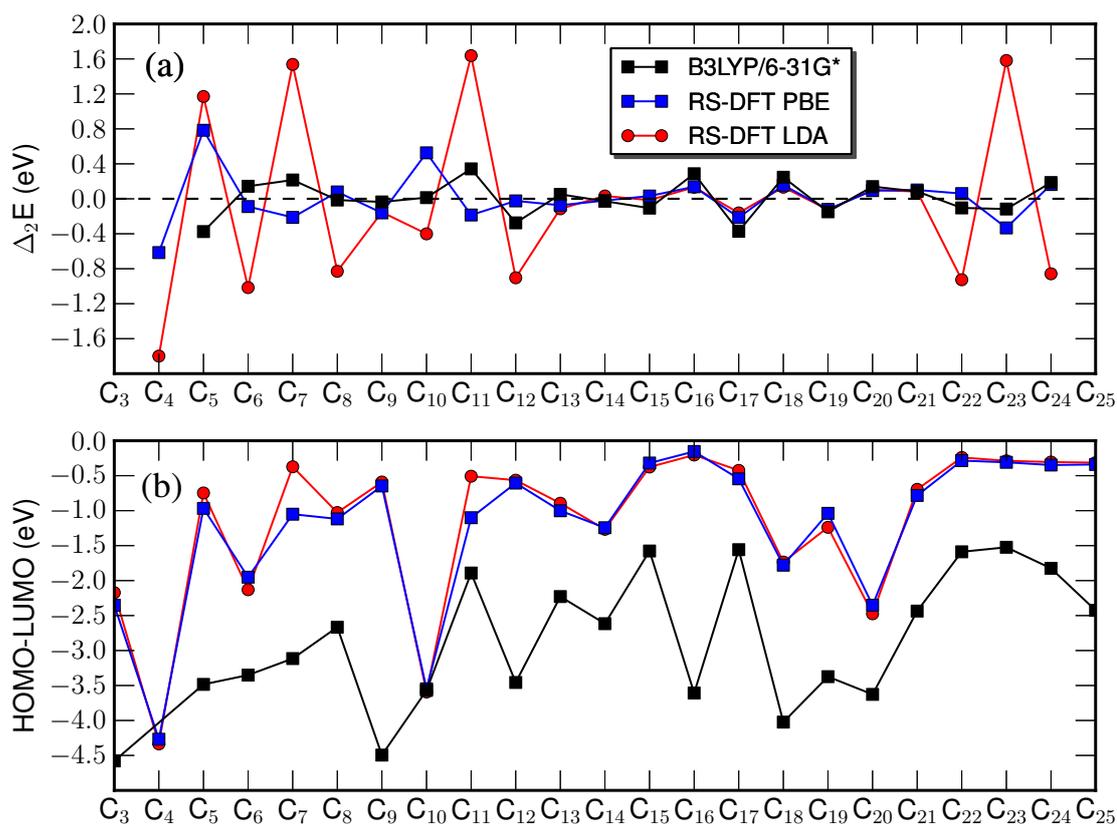


Figura 15: (a) Segunda derivada da energia de ligação em função do tamanho do cluster. No regime  $N \geq 11$  a concordância entre os funcionais LDA, PBE e B3LYP é boa, embora seja melhor para as últimos dois funcionais; (b) diferença de energia entre os níveis HOMO e LUMO (HOMO-LUMO *gap*) em função do tamanho do cluster. No caso do funcional B3LYP e para os sistemas de camada aberta (tripletos) a diferença HOMO-LUMO adotada foi a menor daquelas encontradas com os spins  $\alpha$  e  $\beta$ .

Fonte: elaborado pelo autor.

cluster atômico ou nanopartícula) como a diferença entre o seu potencial de ionização (IP; espectroscopia de fotoemissão) e a sua afinidade eletrônica (AE; espectroscopia fotoemissão inversa):

$$E_g = IP - AE. \quad (4.3)$$

É sabido que o teorema de Koopmans, que identifica o nível HOMO com o potencial de ionização ( $IP = -HOMO$ ), é formalmente verdadeiro para DFT quando o funcional é exato (PERDEW; LEVY, 1997), mas não existe teorema semelhante para a afinidade eletrônica AE. Desta forma a diferença HOMO-LUMO determinada por métodos DFT com funcionais locais ou semi-locais, como o LDA e o PBE, subestima severamente o

*gap* fundamental molecular<sup>10</sup>. A situação melhora um pouco com B3LYP cujos valores de HOMO-LUMO são tipicamente maiores que os funcionais do tipo GGA (KRONIK et al., 2012) (ver Figura 15), mas ainda continuam a subestimar os valores experimentais (ZHANG; MUSGRAVE, 2007; KRONIK et al., 2012). Outra fonte de incerteza na determinação de propriedades que envolve a participação direta dos orbitais Kohn-Sham é a dificuldade em atribuir um significado físico mais geral a estas últimas já que elas são apenas uma ferramenta matemática usada para determinar a densidade eletrônica. Dada a discussão anterior, se olharmos para os dados mais confiáveis de B3LYP veremos que todos os clusters aqui estudados, clusters anelares, flocos de grafeno e fulerenos apresentam valores de HOMO-LUMO diferentes de zero, alguns bem acima de 1.5 eV tais como  $C_N$  com  $N = 3, 9, 12, 14, 16, 18, 20$ . É interessante notar que dentro destes últimos clusters com valores altos de HOMO-LUMO, aqueles com  $N = 12, 14, 16, 18$  e  $20$  têm todos os seus átomos periféricos do tipo *armchair* (Figura 16). De fato já foi anteriormente notado para as nanofitas de grafeno (*graphene nanoribbons*) que dependendo se os seus átomos de fronteira são do tipo *zigzag* ou *armchair*, elas podem apresentar natureza metálica ou semicondutora (NAKADA et al., 1996; DUBOIS et al., 2009). Para os clusters com tamanhos acima de 20 átomos o *gap* diminui consideravelmente. Na verdade valores de energia de transição entre o estado fundamental e estado excitado entre 6.2 e 8.1 eV já tinham sido previstos para os clusters lineares  $C_N$  ( $N = 4, 6, 8, 10$ ) com o nível de teoria CISD/DZP (LIANG; SCHAEFER, 1990b), enquanto que valores abaixo de cerca de 2 eV foram previstos para os fulerenos  $C_{50}$  (TIAN et al., 2006), isômeros de  $C_{44}$  (WANG et al., 2011b) e  $C_N$  ( $N = 50, 60, 70, 80$ ; Woo et al., 1993). A mesma tendência de diminuição do *gap* de energia HOMO-LUMO com o aumento do tamanho foi observado em cálculos DFT de fulerenos gigantes da família dos icosaedros ( $N = 6000$ ; Noël et al., 2014). Isto parece indicar que HOMO-LUMO vai diminuindo com o aumento do tamanho do sistema (o grafite e o grafeno são semicondutores com *gap* de energia nulo; Cooper et al., 2012), mas tal tendência é quebrada no limite do *bulk* com o diamante, que apresenta um *gap* de energia experimental de  $\sim 5$  eV (SASLOW et al., 1966). Podemos ainda ver na Figura 15 que existe uma correspondência entre alguns picos de  $\Delta_2 E$  (gráfico do topo) com os picos de HOMO-LUMO de B3LYP, por exemplo para  $C_{16}$  e  $C_{18}$ . Isto parece mostrar que estas estruturas para além de serem mais estáveis são também possivelmente muito pouco reativas quimicamente na fase gasosa.

Para caracterizar a estrutura eletrônica de cada cluster determinamos a densidade de estados eletrônicos localizada nos sítios atômicos (LDOS, *Local Density of States*) bem como a sua projeção nas componentes do momento angular  $l$  ( $l = s, p, d$ ) designada na literatura por *Local Partial Density of States*, LPDOS. Esta é uma medida da localização

<sup>10</sup> Isto é consequência direta do problema da descontinuidade da derivada do potencial de troca-correlação em função do número de elétrons do sistema (PERDEW et al., 1982; PERDEW; LEVY, 1997; PERDEW; RUZSINSZKY, 2010) que não é descrita por LDA.

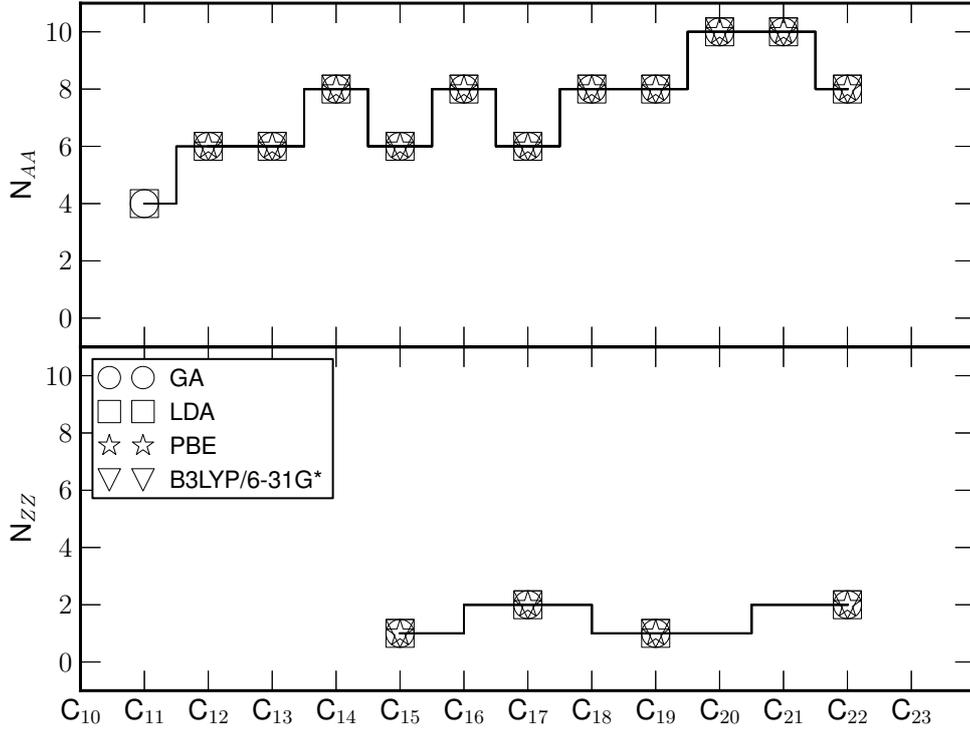


Figura 16: Caracterização dos átomos da periferia dos flocos de grafeno ( $11 \leq N \leq 22$ ):  $N_{AC}$ , número de átomos do tipo *armchair*;  $N_{ZZ}$ , número de átomos do tipo zig-zag. Nota-se que o número de átomos do tipo AC é maior do que do tipo ZZ. Os átomos periféricos foram classificados segundo a metodologia proposta por (SINGH et al., 2011).

Fonte: elaborado pelo autor.

especial das funções de onda dos sistemas. Para determinar a função LPDOS é necessário determinar primeiro a projeção dos orbitais Kohn-Sham nas componentes de momento angular s, p e d, por meio da integração das orbitais de Kohn-Sham,  $\psi_n$ , em regiões esféricas, com raio  $R_a$ , centradas nos sítios atômicos. O valor adotado para  $R_a$  é um pouco maior que o raio que define o pseudopotencial do átomo. A função LPDOS é obtida a partir da soma para todos os átomos  $a$ , isto é,

$$\text{LPDOS}(\epsilon; l) = \sum_n \delta(\epsilon - \epsilon_n) \sum_a \langle \psi_n | \left( \sum_{l \in a} |l\rangle \langle l| \right) | \psi_n \rangle \quad (4.4)$$

onde  $\psi_n$  e  $\epsilon_n$  são os orbitais Kohn-Sham e as suas respectivas energias. O orbital atômico  $|l\rangle$  é uma aproximação do tipo  $G(r; \sigma_r) Y_{lm}(\theta, \phi)$ , onde  $G(r; \sigma_r)$  é uma função gaussiana cujo desvio médio padrão radial,  $\sigma_r$ , é aproximadamente a resolução da malha usada para resolver as equações de Kohn-Sham e  $Y_{lm}(\theta, \phi)$  é o harmônico esférico. Por uma contagem simples podemos também determinar a densidade de estados eletrônicos de um cluster,

DOS, definida como

$$\text{DOS}(\epsilon) = \sum_n \delta(\epsilon - \epsilon_n). \quad (4.5)$$

Na prática a função delta de Dirac,  $\delta(\epsilon - \epsilon_n)$ , é aproximada por uma função gaussiana centrada em  $\epsilon_n$ . O valor adotado para o desvio médio padrão,  $\sigma_\epsilon$ , é a média aritmética de  $\Delta\epsilon_n = |\epsilon_{n+1} - \epsilon_n|$ , onde  $\Delta\epsilon_n$  é a separação entre dois autovalores consecutivos de Kohn-Sham (ordenados em energia), do cluster em estudo. Os valores de  $\sigma_\epsilon$  variam de 0.4 eV (cluster C<sub>25</sub>) a 1.8 – 1.9 eV (cluster C<sub>3</sub>) para os funcionais LDA e PBE. Se somarmos as amplitudes das ondas parciais *s*, *p*, *d* para todos os átomos, obtemos a densidade de estados local, LDOS (*Local Density of States*), que dá-nos uma medida da localização espacial das funções de onda no cluster. Esta é de fato uma quantidade física muito utilizada na física do estado sólido para interpretação de dados provenientes da microscopia de varredura por tunelamento (*Scanning Tunneling Microscopy*, STM), uma técnica capaz de produzir a imagem da densidade de estados eletrônicos de uma superfície com resolução atômica. No nosso contexto se as distribuições DOS e LDOS forem muito próximas significa que a função de onda que descreve o cluster tem um alto grau de localização nos átomos, mais precisamente nas regiões esféricas centradas nos átomos.

Somente serão apresentados as densidades de estados determinadas com o código PARSEC (RS-DFT). A Figura 17 mostra as densidades de estados DOS para todos os clusters obtidos a partir de cálculos de RS-DFT com os dois funcionais LDA e PBE. Apesar de LDA superestimar as energias de coesão dos clusters com relação a PBE, a concordância entre os espectros eletrônicos é muito boa. O nível de Fermi é um conceito rigorosamente definido para o *bulk*, mas do ponto de vista dos sistemas finitos como clusters, o nível de Fermi é uma energia situada no *gap* fundamental, isto é, entre os níveis HOMO e LUMO. Para semicondutores está situada no meio do *gap*. A Figura 18 mostra mais informação pertinente à distribuição de estados de determinado carácter. Assim á medida que o tamanho dos clusters aumenta as bandas de valência adquirem um carácter  $\pi$  (bandas  $\pi$ ), justificando a designação geral que lhes é atribuída de sistemas  $\pi$ -conjugados. O grau de localização destas bandas em torno dos átomos do cluster também é elevado. Por outro lado as bandas  $\pi^*$  de condução com energias baixas (orbitais LUMO-1, LUMO-2, ...) também localizadas nos sítios atômicos. Qualquer interação externa com estes clusters (adsorção) dar-se-á com a participação desta bandas, uma situação já bem conhecida.

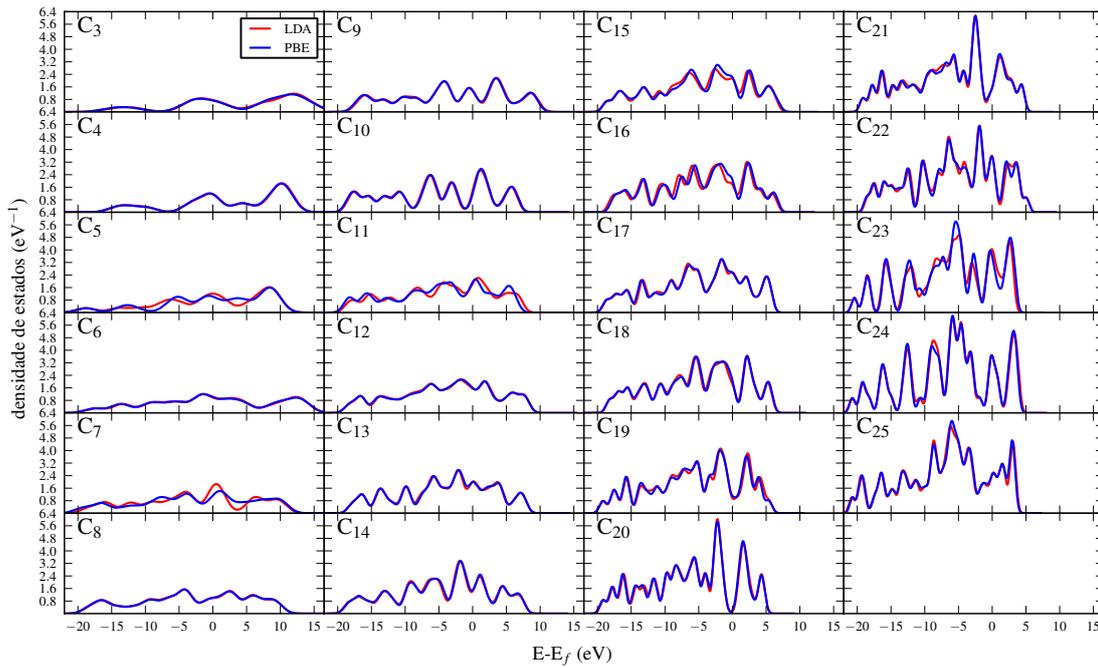


Figura 17: Densidade de estados eletrônicos (DOS) determinada para cada cluster com a implementação RS-DFT e os funcionais LDA e PBE. Os espectros foram obtidos através da convolução com uma função gaussiana com o desvio médio padrão  $\sigma$  igual à separação média dos níveis de energia de Kohn-Sham (ver texto). Os espectros foram transladados de modo a que nível de Fermi esteja situado em 0 eV.

Fonte: elaborado pelo autor.

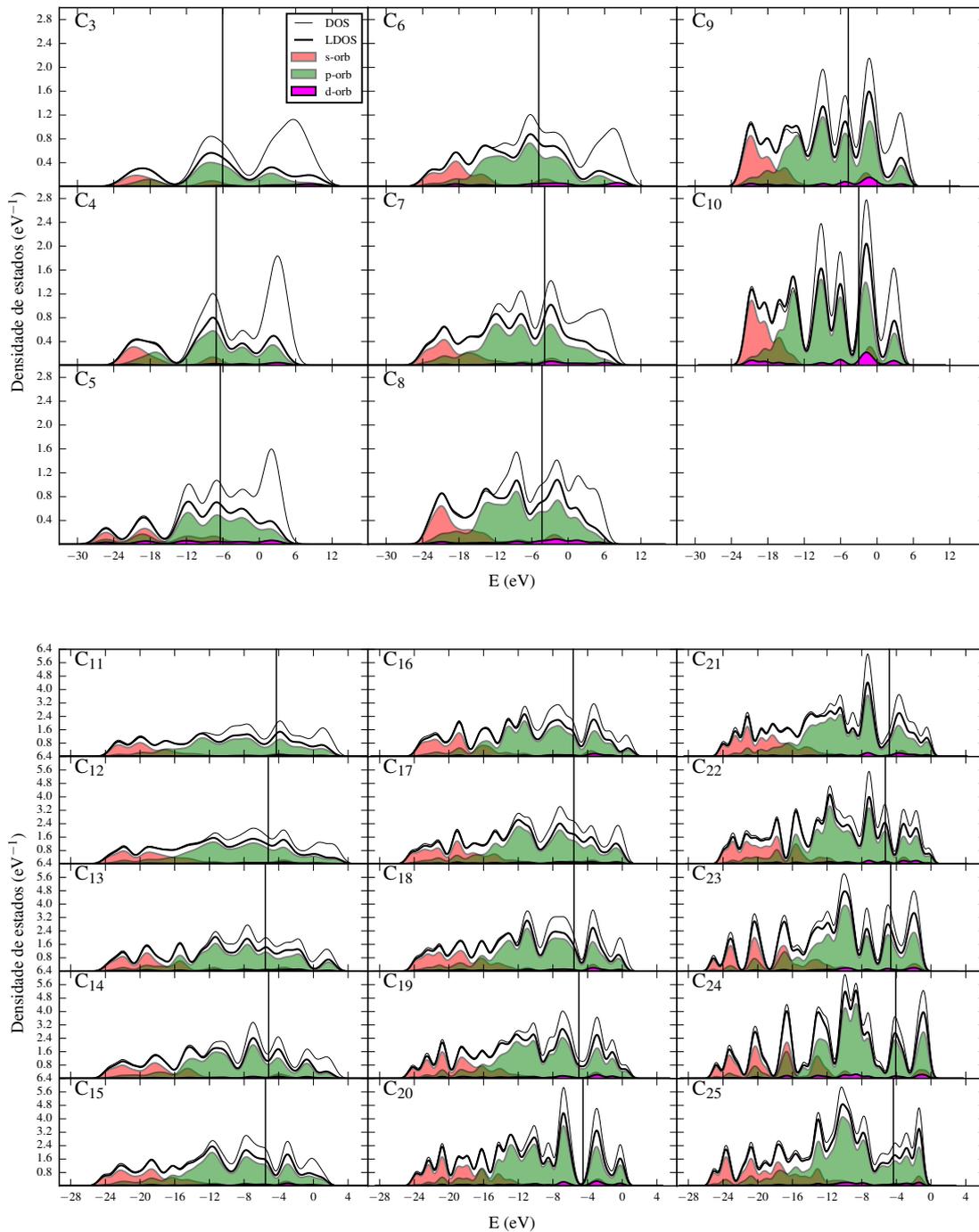


Figura 18: Densidade de estados local LDOS determinada para cada cluster com o funcional PBE. A função DOS é também apresentada para comparação. As áreas a cheio mostram a decomposição de LDOS nas projeções  $s$ ,  $p$  e  $d$ . O carácter  $d$  das funções de onda tem um peso relativamente pouco significativo para todos os clusters. Todos os espectros foram convoluídos com uma função gaussiana cujos valores de  $\sigma$  estão indicados no texto. As linhas verticais indicam a posição do nível de Fermi.

Fonte: elaborado pelo autor.

## 4.5 Espectros vibracionais.

O código PARSEC, contrariamente ao NWChem, não oferece na versão utilizada para este trabalho a possibilidade de determinar as propriedades vibracionais dos clusters, nomeadamente a densidade de estados vibracional, VDOS (*Vibrational density of states*). Por esta razão para os clusters que foram otimizados no contexto da teoria RS-DFT determinamos os espectros vibracionais através do cálculo direto da matriz das constantes de força (*direct force-constant method*). Segundo o modelo clássico de oscilação harmônica os movimentos vibracionais de pequena amplitude dos átomos de qualquer sistema podem ser descritos como pequenas oscilações em torno das posições de equilíbrio de cargas pontuais ligadas por molas de massa desprezível. Colocado de outra forma, os movimentos vibracionais são determinados a partir da curvatura da superfície da energia total do sistema em torno do ponto fixo de energia mínima, sua posição de equilíbrio. Como primeira aproximação, a expansão harmônica da energia potencial devido aos deslocamentos atômicos,  $\xi_i$ , pode ser dada por

$$V = V_0 + \sum_i \overbrace{\left(\frac{\partial V}{\partial x_i}\right)_0}^{=0} \xi_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j}\right)_0 \xi_i \xi_j + \dots \quad (4.6)$$

$$\approx V_0 + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \underbrace{\left(\frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j}\right)_0}_{\mathcal{D}_{ij}} \xi_i \xi_j, \quad (4.7)$$

onde  $\mathcal{D}$  é a matriz hessiana simétrica cujos elementos são as derivadas parciais de segunda ordem da energia total com respeito às coordenadas cartesianas  $x_i, x_j$ . O passo utilizado,  $\xi_i$ , para os cálculos com RSDFT (código PARSEC) foi igual ao passo da malha utilizada para resolver as equações de Kohn-Sham do cluster. Já para os cálculos com o método DFT-LCAO o passo utilizado foi fixado para todos os clusters usando o padrão interno do código NWChem ( $\xi = 0.01$  Bohr). Como no método RS-DFT as forças atômicas são obtidas diretamente do teorema de Hellmann-Feynman, podemos calcular numericamente os elementos da matriz  $\mathcal{D}_{ij}$  através de diferenças finitas, isto é

$$\mathcal{D}_{ij} = -\frac{1}{2} \left[ \frac{F_i^\alpha(\vec{x} + \xi_j^\beta) - F_i^\alpha(\vec{x} - \xi_j^\beta)}{2\xi_j^\beta} + \frac{F_j^\beta(\vec{x} + \xi_i^\alpha) - F_j^\beta(\vec{x} - \xi_i^\alpha)}{2\xi_i^\alpha} \right], \quad (4.8)$$

onde  $F_i^\alpha$  é a força induzida no átomo  $\alpha$  segundo a direção  $i$  devido ao deslocamento  $\xi_j^\beta$ , ao longo da direção  $j$ , do átomo  $\beta$  para fora da sua posição de equilíbrio. Na prática, cada átomo do cluster foi deslocado da sua posição de equilíbrio, ao longo das seis direções dos eixos cartesianos, e as forças induzidas nos outros átomos da estrutura distorcida foram calculadas via DFT<sup>11</sup>. Os modos de vibração na direção  $\xi$  podem ser então determinados

<sup>11</sup> Foram realizados  $6N$  cálculos de energia total para cada cluster de  $N$  átomos. Os deslocamentos  $\xi_j^\beta$  utilizados para cada cluster são iguais ao passo da malha.

a partir das equações de Euler-Lagrange que derivam da minimização da lagrangiana do sistema de  $N$  partículas:

$$\mathcal{L} = T - V = \frac{1}{2} \sum_i M_i \dot{\xi}_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{i,j} \mathcal{D}_{ij} \xi_i \xi_j. \quad (4.9)$$

As equações de Euler-Lagrange com respeito aos deslocamentos dos núcleos  $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_N$  são iguais a

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\xi}_i} - \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \xi_i} = 0 \Rightarrow \sum_j (\mathcal{D}_{ji} \xi_j + \delta_{ij} M_i \ddot{\xi}_i) = 0. \quad (4.10)$$

As massas  $M_i$  referem-se às massas atômicas, e não nucleares, já que de acordo com a aproximação de Born-Oppenheimer os elétrons seguem os núcleos. Para resolver a equação (4.10) podemos usar a solução do oscilador harmônico  $\xi_i = A_i \exp[i(-\omega t + \delta)]$ , onde  $A_i$  é a amplitude do deslocamento,  $\omega$  a frequência da oscilação e  $\delta$  denota uma possível defasagem. Generalizando para todos os átomos e em todas as direções, podemos substituir as soluções harmônicas na equação (4.10) e obter a forma final do sistema de equações lineares de movimento. Para tornar este sistema de equações simétrico devemos fazer a substituição de variáveis  $A_i \rightarrow \sqrt{M_i} A_i$ . As frequências dos modos vibracionais e os correspondentes autovetores podem ser obtidos do sistema de equações:

$$\sum_{\beta,j} \left[ \omega^2 \delta_{\alpha\beta} \delta_{ij} - \frac{\mathcal{D}_{ij}^{\alpha\beta}}{\sqrt{M_\alpha M_\beta}} \right] A_j^\beta = 0, \quad (4.11)$$

onde os índices  $\alpha$  e  $\beta$  distinguem os átomos, e  $\mathcal{D}_{ij}^{\alpha\beta}$  é a matriz  $3N \times 3N$  hessiana<sup>12</sup> do cluster. Nesta nossa implementação não foram aplicadas as chamadas condições de Eckart (também às vezes denominadas por condições de Eckart-Sayvitz; Eckart, 1935) de modo a desacoplar os modos rígidos de translação e de rotação dos modos normais de vibração do cluster. Isto significa que na prática, no final de um cálculo quântico e na resolução da equação (4.11), um dado cluster pode ser realmente um mínimo real (i.e., pertencer a um ponto estacionário na sua superfície de potencial de energia) e contudo as suas primeiras seis frequências, de uma lista ordenada de autovalores de (4.11), não serem exatamente nulas como seria de esperar na ausência de erros numéricos. Caso o cluster esteja realmente relaxado, essas frequências deverão ser de pequena magnitude, mesmo que imaginárias, quando comparadas com as restantes frequências do espectro. No caso da resolução das equações de Kohn-Sham no espaço real a situação ainda se complica mais devido ao efeito da quebra da invariância de translação (efeito *egg-box*), discutido no final da seção 2.5. Este efeito pode ter pouca importância no cálculo da energia total, mas pode ser um efeito importante e limitador no cálculo de frequências harmônicas. Na prática encontramos que todas as estruturas otimizadas segundo o método RS-DFT têm pelo menos uma ou mais

<sup>12</sup> A matriz  $\mathcal{D}_{ij}$  é também designada por matriz das constantes de força.

frequências imaginárias com magnitude apreciável. Para verificar a sua origem, os modos normais de vibração correspondentes a essas frequências foram analisados graficamente com o código Jmol (HANSON, 2010). Embora muitas das frequências imaginárias correspondem de fato aos modos rígidos de translação e rotação, encontramos que praticamente todos os clusters não são estáveis, isto é, os modos correspondentes às restantes frequências imaginárias distorcem as suas estruturas. Algumas estruturas representam estados de transição, como  $C_4$ , mas a grande maioria das estruturas simplesmente não está relaxada de acordo com a nossa análise harmônica. Existem duas notáveis exceções,  $C_{20}$  e  $C_{25}$ , onde os modos imaginários parecem corresponder apenas aos modos de translação e rotação tanto para LDA como para PBE. O caso de  $C_{25}$  é intrigante, já que por comparação  $C_{24}$  tem um nível de simetria alto ( $D_{6d}$ ) e deveria ser estável, mas segundo a nossa análise trata-se de uma estrutura não relaxada. Na tentativa de melhorar os resultados restringimos ainda mais o critério de convergência das otimizações alterando o valor de  $\Delta F_{\min}$  (valor máximo do módulo da força em qualquer átomo na estrutura otimizada) de 0.01 Ry/Bohr<sup>13</sup> para 0.001 Ry/Bohr (LDA) e de 0.01 para 0.0005 Ry/Bohr (PBE), mas sem efeito, isto é, não foi possível obter estruturas otimizadas com todas as frequências reais positivas. Parece que neste caso existe algum problema no cálculo das forças nas malhas, talvez causado pelo efeito *egg-box* que limita a sua precisão.

Já para o caso de DFT-LCAO implementado no NWChem, a situação é consideravelmente melhor. A tarefa computacional *Vibration* impõe as restrições de Eckart antes de diagonalizar a matriz dinâmica resultante, o que facilita a análise da estabilidade da estrutura segundo a aproximação harmônica. Aqui a situação é bem diferente da anterior: todas as estruturas da Tabela 6 (página 54), com exceção de  $C_4$  que é um estado de transição, são estáveis, isto é, são mínimos locais na sua superfície de energia (que podem ser estados singlete ou tripleto dependendo qual corresponde à menor energia).

Na Figura 19 estão representadas as densidades de estados vibracionais, VDOS (*Vibrational Density of States*), para os funcionais LDA e PBE, usando o método RS-DFT, e para o funcional híbrido B3LYP com o método LCAO-KS-DF. Apesar de os cálculos das frequências a partir da metodologia RS-DFT serem questionáveis pelas razões acima expostas, o acordo entre os espectros obtidos pelos diferentes funcionais é particularmente bom para clusters com tamanho  $N > 15$  (ver Figura 19). Saliente-se que as frequências obtidas não foram escalonadas por algum fator. Para o nível de teoria (B3LYP/6-33G(d)) o fator a ser usado seria igual a 0.9806 para corrigir o ponto zero de energia (*ZPE*, ver (SCOTT; RADOM, 1996)).

Para caracterizar de modo quantitativo as propriedades de localização dos modos vibracionais, isto é, qual é a fração do número total de átomos de um dado cluster que participa no movimento coletivo de uma vibração com uma dada frequência  $\omega$ , introduzimos

<sup>13</sup> 1 Ry/Bohr = 25.711 eV/Å

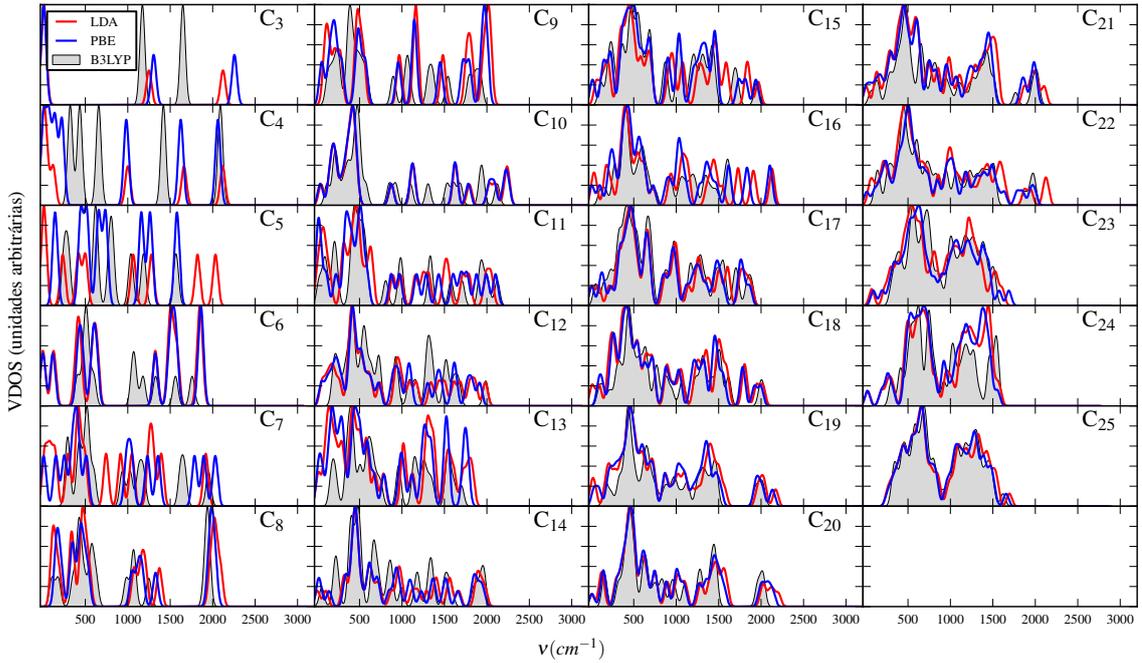


Figura 19: Espectros vibracionais em função do tamanho do cluster  $C_N$  obtidos a partir de cálculos RS-DFT com os funcionais LDA e PBE e cálculos DFT com B3LYP/6-31G(d). As linhas foram alargadas com uma função gaussiana com FWHM  $\sim 30 \text{ cm}^{-1}$ .

Fonte: elaborado pelo autor.

o estimador IPR (*inverse participation ratio*, Canisius e Hemmen (1985)) que pode ser definido de acordo com Pietrucci et al. (2008) como:

$$\text{IPR}_j = \frac{\sum_{\alpha}^N \left| \frac{\mathbf{v}(j, \alpha)}{\sqrt{M_{\alpha}}} \right|^4}{\left( \sum_{\alpha}^N \frac{|\mathbf{v}(j, \alpha)|^2}{M_{\alpha}} \right)^2}, \quad (4.12)$$

onde  $\mathbf{v}(j, k)$  é parte do autovetor da equação matricial (4.11) correspondente ao átomo  $\alpha$  cujo autovalor é o modo vibracional  $\omega_j$ . De acordo com a expressão (4.12) existem dois limites: o valor de IPR é igual a 1 quando o modo de vibração está completamente localizado num único átomo e varia com  $1/N$  quando o modo está completamente deslocalizado, isto é, vários átomos participam desse modo vibracional. A função IPR da Figura 20 mostra que em geral para os clusters com  $N \geq 11$  os modos vibracionais estão deslocalizados num número grande de átomos, isto é, a vibração dos clusters têm uma participação coletiva dos átomos. No caso da estrutura anelar  $C_{11}$  existe um modo localizado a  $\sim 2100 \text{ cm}^{-1}$  que consiste numa única oscilação longitudinal (modo de extensão) entre dois átomos. O mesmo tipo de oscilação (extensão) acontece entre os dois átomos do hexágono adjacente ao pentágono de  $C_{15}$  ( $\sim 2000 \text{ cm}^{-1}$ ), nos dois átomos periféricos de  $C_{16}$  ( $2100 \text{ cm}^{-1}$ ), e nos

três átomos do heptágono de  $C_{21}$  ( $\sim 1700\text{cm}^{-1}$ ). Da mesma forma o fulereno  $C_{23}$  apresenta os modos de extensão entre dois átomos de pentágonos adjacentes para as mais altas frequências. Resumindo, os modos de vibração mais localizados correspondem a modos de extensão entre dois, no máximo três, átomos.

Para completar este estudo os espectros no infravermelho são determinados para todos os clusters no nível de teoria B3LYP/6-31G(d). A Figura 21 mostra que o número de linhas do espectro aumenta (com formação de bandas) com o tamanho do cluster o que simplesmente reflete o aumento no número de graus de liberdade do cluster. Os painéis da Figura 43 no Apêndice B dão uma informação mais detalhada dos espectros teóricos no infravermelho, onde para cada cluster sobreposta ao seu espectro são mostrados os vetores dos modos de vibração correspondentes às linhas mais intensas.

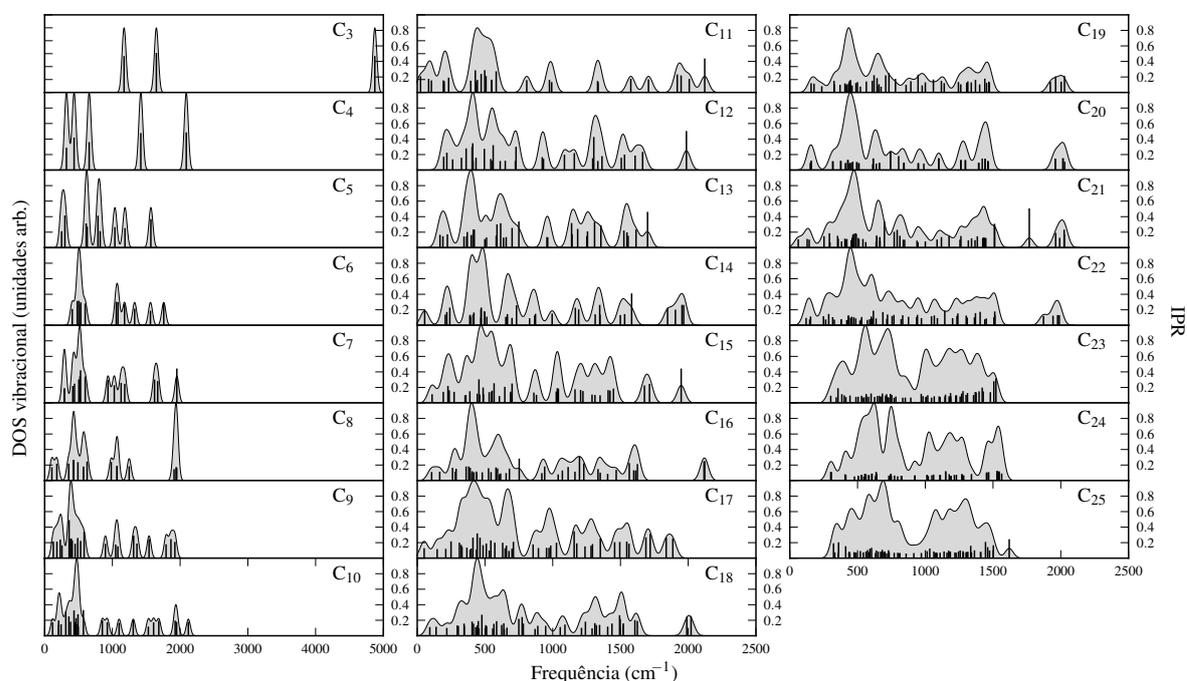


Figura 20: Espectros vibracionais VDOS obtidos a partir de B3LYP/6-31G(d) e normalizados pelo seu valor máximo. Os picos da função IPR dos modos vibracionais, definida pela equação (4.12), estão sobrepostos em cada gráfico.

Fonte: elaborado pelo autor.

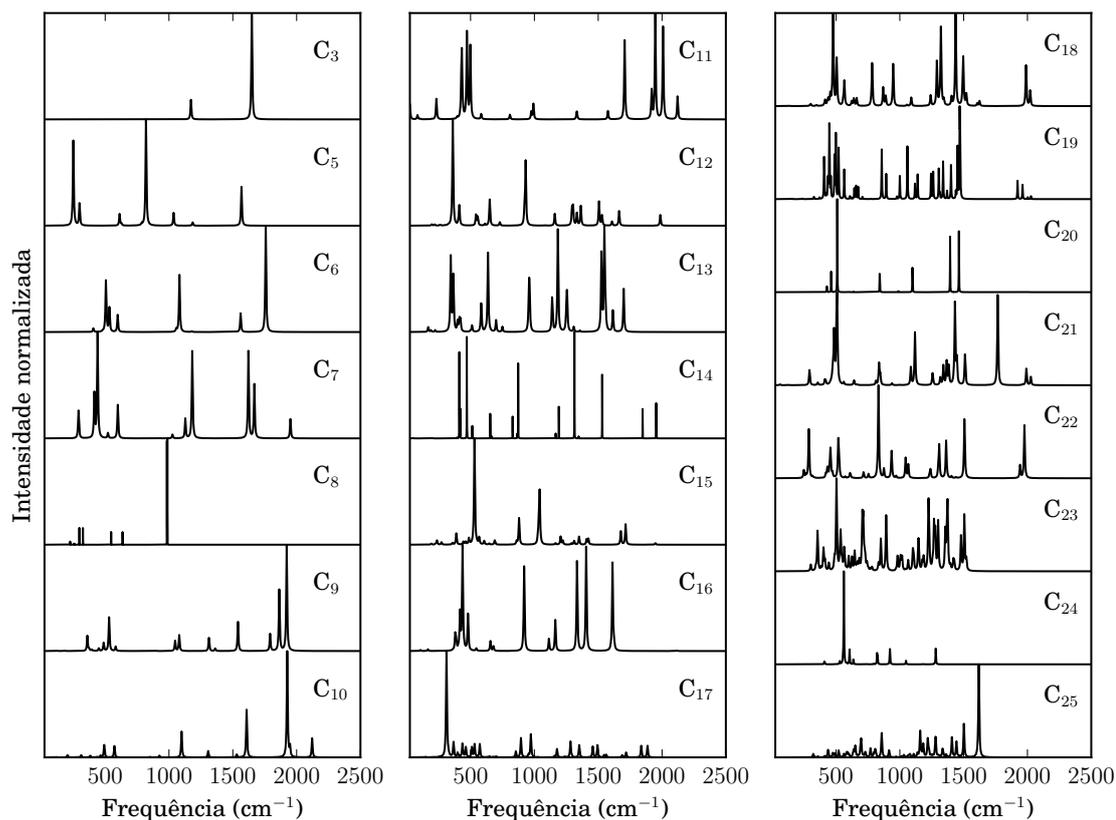


Figura 21: Espectros de infravermelho teóricos (B3LYP/6-31G(d)) para os clusters  $C_N$  com  $N = 3, \dots, 25$ . Os valores das intensidades foram normalizados pelo seu valor máximo. As linhas foram alargadas com o perfil de Lorentz com FWHM  $\sim 10 \text{ cm}^{-1}$  e as frequências de vibração são apresentadas sem aplicação de qualquer fator de escalonamento empírico.

Fonte: elaborado pelo autor.

## 4.6 Estudo dos estados excitados: metodologia LR-TDDFT.

Para finalizar o capítulo sobre as diversas propriedades dos clusters de carbono iremos apresentar nesta Seção os espectros teóricos previstos pela teoria DFT-LCAO no ultravioleta-visível (UV/Vis). A espectroscopia UV/Vis envolve transições eletrônicas com estados excitados e estes são a resposta do sistema eletrônico a uma perturbação dependente do tempo (onda eletromagnética). Por isso é necessário realizar os cálculos com a teoria do funcional de densidade dependente no tempo, designada por TDDFT (*time dependent density functional theory*). Os fundamentos formais da DFT dependente do tempo são derivados do chamado teorema de Runge-Gross cujo enunciado é em tudo análogo ao teorema de Hohenberg-Kohn para o DFT independente do tempo. As equações de Kohn-Sham dependentes do tempo são também introduzidas da mesma forma evocando um sistema não-interagente de partículas com a mesma densidade que a do sistema real. Os detalhes técnicos da derivação poderão ser encontrados nos artigos de revisão por Marques e Gross (2003) ou Dreuw e Head-Gordon (2005). Por economia de espaço iremos direto às equações de Kohn-Sham dependentes do tempo que podem ser escritas da seguinte forma:

$$i\frac{\partial}{\partial t}\psi_i(\vec{r}, t) = \left[ -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{KS}}(\vec{r}, t) \right] \psi_i(\vec{r}, t), \quad (4.13)$$

onde a densidade eletrônica do sistema real é dado por  $\rho(\vec{r}, t) = \sum_i^{\text{occ}} |\psi_i(\vec{r}, t)|^2$  e o potencial de Kohn-Sham é igual a

$$v_{\text{KS}}(\vec{r}, t) = v(\vec{r}, t) + v_{\text{J}}(\vec{r}, t) + v_{\text{XC}}(\vec{r}, t). \quad (4.14)$$

O potencial de troca e correlação dependente do tempo  $v_{\text{XC}}(\vec{r}, t)$  é um funcional da densidade eletrônica  $\rho(\vec{r}, t)$ . As equações (4.13) e (4.14) são em tudo semelhantes às equações (2.44) e (2.42) na sua forma, exceto a presença da coordenada temporal. Tradicionalmente os estados excitados moleculares têm sido tratados com o método pós-Hartree-Fock designado por Interação de Configurações com substituições simples, ou simplesmente CIS (do inglês, *Configuration Interaction with Single excitations*). Como se trata de um método *ab initio* baseado explicitamente na função de onda, o cálculo acarreta alguma complexidade numérica e computacional. Em contrapartida no método TDDFT, que é um método formalmente exato para estados moleculares excitados, mas aproximado na prática, as aproximações têm proporcionado resultados com qualidade competitiva, em alguns casos até superior, aos cálculos obtidos com o CIS (sobre este ponto ver a revisão do estado da arte por Casida e Huix-Rotllant, 2012). Uma vantagem adicional do TDDFT é a possibilidade, tal como o DFT, de tratar sistemas físicos com um grande número de átomos sem perda significativa de acurácia e, muito importante, sem acréscimo significativo de tempo computacional. Todavia, uma vez mais, o principal gargalo na aplicação do método TDDFT é o desconhecimento da função de troca-correlação, e uma

das primeiras aproximações adotada foi de estender a função de troca-correlação do DFT para o domínio temporal usando a aproximação adiabática

$$v_{XC}^{\text{adiab}}(\vec{r}, t) = \tilde{v}[\rho](\vec{r})|_{\rho=\rho(t)}. \quad (4.15)$$

O funcional mantém a sua forma inalterada ao longo do tempo, e é avaliado em cada instante de tempo pela densidade  $\rho(\vec{r}, t)$ . Se inserirmos por exemplo o funcional LDA Equação 2.45 em (4.15) obteremos o funcional designado na literatura por ALDA. A aproximação adiabática é caracterizada pela inexistência de efeitos retardatários na sua ação, isto é, o sistema reage instantaneamente às variações temporais da densidade eletrônica. Por isso as equações (4.13) são perfeitamente análogas às equações de Kohn-Sham independentes do tempo. Nas situações em que o potencial externo aplicado no sistema,  $v(\vec{r}, t)$ , varia lentamente, como seja o caso de uma luz incidente de baixa frequência, é desnecessário resolver as equações (4.13) explicitamente no tempo, para tal basta usar a teoria perturbativa para descrever a resposta do sistema dentro do regime linear. O método correspondente designa-se por *Linear-Response TDDFT* (LR-TDDFT). Em geral o foco dos trabalhos da literatura de estados excitados moleculares é dado para a evolução linear da densidade eletrônica o que nos permite, como iremos ver em seguida, prever teoricamente os espectros de absorção ótica (UV/Vis). A aproximação que iremos em particular utilizar é designada por aproximação de Tamm-Dancoff (HIRATA; HEAD-GORDON, 1999) (TDDFT/TDA) e trata-se de um dos métodos implementados no código NWChem.

Para fornecer o contexto no qual a aproximação de Tamm-Dancoff (TDA) é introduzida, iremos mostrar de forma esquemática como chegar às equações que descrevem a resposta linear de um sistema eletrônico no estado fundamental, e independente do tempo, face a uma perturbação fraca dependente do tempo. Para maiores detalhes o leitor poderá consultar o artigo seminal de Hirata e Head-Gordon (1999) ou o artigo de revisão por Dreuw e Head-Gordon (2005). As equações (4.13) podem ser convenientemente reescritas na forma matricial usando um conjunto geral de funções de base ortonormado  $\{\chi_k(\vec{r})\}$  no qual o orbital molecular  $\psi_j$  pode ser expandido como:

$$\psi_j(\vec{r}, t) = \sum_{k=1}^b C_k^j(t) \chi_k(\vec{r}), \quad (4.16)$$

onde  $b$  é o tamanho do conjunto de funções de base. Neste caso a densidade eletrônica,  $\rho(\vec{r}, t)$ , escreve-se como função da matriz de densidade  $P_{pq}$ :

$$\begin{aligned} \rho(\vec{r}, t) &= \sum_j^M \sum_p^b \sum_q^b N_j C_p(t) C_q^*(t) \chi_p(\vec{r}) \chi_q^*(\vec{r}) \\ &= \sum_p^M \sum_q^b P_{pq} \chi_p(\vec{r}) \chi_q^*(\vec{r}), \end{aligned} \quad (4.17)$$

onde  $N_j$  é o número de electrons do orbital  $\psi_j$  (ocupação) e  $M$  é o número total de orbitais moleculares. Resulta que as equações de Kohn-Sham (4.13) podem ser reescritas na forma

matricial da seguinte forma:

$$\sum_q \{F_{pq}P_{qr} - P_{pq}F_{qr}\} = i \frac{\partial P_{pr}}{\partial t}, \quad (4.18)$$

onde  $F_{pq}$  é a matriz do hamiltoniano de Kohn-Sham (operador de Fock). A matriz de densidade  $P_{pq}$  obedece por sua vez à condição de idempotência

$$\sum_q P_{pq}P_{qr} = P_{pr}. \quad (4.19)$$

Aqui assumimos implicitamente que as equações são independentes do spin, mas é possível generalizar para diferentes estados de spin. Para mostrar como as energias de excitação são obtidas a partir da resposta linear (variável no tempo) de um sistema no estado fundamental quando submetido a uma perturbação por um campo elétrico variável, a estratégia a seguir consiste nos seguintes passos:

1. O estado inicial é o estado fundamental independente do tempo descrito pelo hamiltoniano  $F_{pq}^0$  e pela matriz de densidade  $P_{pq}^0$ :

$$\sum_q \{F_{pq}^0 P_{qr}^0 - P_{pq}^0 F_{qr}^0\} = 0 \quad (4.20)$$

$$\sum_q P_{pq}^0 P_{qr}^0 = P_{pr}^0. \quad (4.21)$$

Neste caso o conjunto de funções de base ortonormadas são as soluções da equação de K-S independente do tempo,  $\{\psi_p(\vec{r})\}$ . Os elementos da matriz  $F_{pq}^0$  são dados por

$$F_{pq}^0 = \int \psi_p^*(\vec{r}) \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + v(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho(\vec{r})} \right) \psi_q(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4.22)$$

Aqui  $v(\vec{r})$  é o potencial externo devido às cargas nucleares, o segundo termo é o potencial coulombiano intereletrônico e  $\delta E_{XC}/\delta \rho(\vec{r})$  é o potencial de troca-correlação. Convém agora introduzir o significado dos índices que serão utilizados daqui em diante:  $\{i, j\}$  referem-se aos orbitais ocupados,  $\{a, b\}$  aos orbitais virtuais e  $\{p, q, r, s\}$  a quaisquer orbitais em geral. Para simplificar a apresentação excluimos a dependência explícita do spin,  $\sigma$ . As soluções do sistema de equações (4.20) são iguais a:

$$F_{pq}^0 = \delta_{pq} \epsilon_p \quad e \quad (4.23)$$

$$\begin{aligned} P_{ij}^0 &= \delta_{ij} \\ P_{ia}^0 &= P_{ai}^0 = P_{ab}^0 = 0, \end{aligned} \quad (4.24)$$

onde  $\epsilon_p$  são as energias dos orbitais de 1-elétron.

2. Submete-se agora o sistema a uma perturbação externa descrita por um campo elétrico oscilante com a frequência fundamental  $\omega$  e com uma amplitude pequena:

$$G_{pq} = \frac{1}{2} \left( g_{pq} \exp(-i\omega t) + g_{pq}^* \exp(i\omega t) \right), \quad (4.25)$$

onde os detalhes da perturbação são descritos por operadores de 1-elétron representados pela matriz  $g_{pq}$ . A sua forma não precisa ser conhecida explicitamente uma vez que estes operadores desaparecerão naturalmente mais adiante nesta derivação.

3. A resposta de primeira ordem,  $D_{pq}$ , da matriz de densidade a esta perturbação é igual a

$$\begin{aligned} P_{pq} &= P_{pq}^0 + D_{pq}, \quad \text{onde} \\ D_{pq} &= \frac{1}{2} \left( d_{pq} \exp(-i\omega t) + d_{pq}^* \exp(i\omega t) \right). \end{aligned} \quad (4.26)$$

Entretanto parte do hamiltoniano de Kohn-Sham  $F_{pq}$  reage também a estas variações na matriz de densidade (através dos integrais de 2-elétrons) e conseqüentemente sua variação de primeira ordem é dada por:

$$F_{pq} = F_{pq}^0 + F_{pq}^1 \quad (4.27)$$

$$= F_{pq}^0 + G_{pq} + \sum_{rs} \frac{\partial F_{pq}}{\partial P_{rs}} D_{rs}. \quad (4.28)$$

A condição de idempotência dá origem a uma outra equação que restringe a forma de  $D_{pq}$

$$\sum_q \{ P_{pq}^0 D_{qr} + D_{pq} P_{qr}^0 \} = D_{pr}. \quad (4.29)$$

De (4.29) é possível retirar as seguintes equações matriciais:  $\mathbf{PDP} = \mathbf{0}$  e  $(\mathbf{1} - \mathbf{P})\mathbf{D}(\mathbf{1} - \mathbf{P}) = \mathbf{0}$ , ou seja os elementos dos blocos de orbitais ocupado-ocupado,  $d_{ii}$ , e dos blocos virtual-virtual,  $d_{aa}$  são iguais a zero. Sobram então os termos com índices cruzados que podem ser distinguidos introduzindo as seguintes variáveis:

$$d_{ai} = x_{ai}, \text{ virtual-ocupado: recombinação}, \quad (4.30)$$

$$d_{ia} = y_{ai}, \text{ ocupado-virtual: excitação}. \quad (4.31)$$

4. Substituindo as perturbações de  $P_{pq}$  (4.26) e  $F_{pq}$  (4.27) nas equações de Kohn-Sham matriciais (4.18) e reunindo todos os termos perturbativos de primeira ordem resulta o seguinte sistema de equações

$$\sum_q \{ F_{pq}^0 D_{qr} - D_{pq} F_{qr}^0 + F_{pq}^1 P_{qr}^0 - P_{pq}^0 F_{qr}^1 \} = i \frac{\partial D_{pr}}{\partial t}. \quad (4.32)$$

Fazendo as substituições de  $F_{pq}^0$  por (4.23) e  $P_{pq}^0$  por (4.24) nas equações acima (4.32), e assumindo que as transições eletrônicas ocorrem para perturbações infinitesimais

(com o limite de frequência igual a zero, ou seja,  $g_{ia} = g_{ai} = 0$ ), obtemos um sistema de equações para  $x_{ai}$  e  $y_{ai}$ , cujas expressões analíticas são aqui omitidas por economia de espaço. Se reunirmos os elementos da matriz  $x_{ai}$  e  $y_{ai}$  nas representações vetoriais  $\vec{X}$  e  $\vec{Y}$  respectivamente, temos que as equações podem ser expressas na seguinte forma matricial:

$$\begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B} \\ \mathbf{B}^* & \mathbf{A}^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{X} \\ \vec{Y} \end{pmatrix} = \omega \begin{pmatrix} \mathbf{1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & -\mathbf{1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{X} \\ \vec{Y} \end{pmatrix}, \text{ com} \quad (4.33)$$

$$A_{ai,bj} = \delta_{ij}\delta_{ab}(\epsilon_a - \epsilon_i) + (ai|jb) + (ai|f_{XC}|jb) \quad (4.34)$$

$$B_{ai,bj} = (ai|bj) + (ai|f_{XC}|bj) \quad (4.35)$$

onde para além dos integrais de 2-elétrons,  $(ai|jb)$ , temos o termo extra envolvendo  $f_{XC}$ <sup>14</sup>

$$(ai|f_{XC}(\vec{r}, \vec{r}')|bj) = \int \psi_a^*(\vec{r}) \psi_i(\vec{r}) \frac{\delta^2 E_{XC}}{\delta\rho(\vec{r})\delta\rho(\vec{r}')} \psi_b^*(\vec{r}') \psi_j(\vec{r}') d\vec{r} d\vec{r}'. \quad (4.37)$$

A Equação 4.33 constitui uma equação de autovalores não-hermitiano e os vetores  $\vec{X}$  e  $\vec{Y}$  estão dispostos como colunas.

Neste formalismo as equações (4.33) e (4.34) são resolvidas para obter as energias de excitação  $\omega$  e os vetores de transição (momentos de transição)  $|\vec{X}\vec{Y}\rangle$ . Convém salientar que se adotarmos um funcional de troca-correlação híbrido, como o caso do funcional B3LYP utilizado no nosso estudo, as equações (4.34) adquirem um termo adicional:

$$\begin{aligned} A_{ai,bj} &= \delta_{ij}\delta_{ab}(\epsilon_a - \epsilon_i) + (ai|jb) - \\ &\quad c_{\text{HF}}(ij|ab) + (1 - c_{\text{HF}})(ai|f_{XC}|jb) \\ B_{ai,bj} &= (ai|bj) - c_{\text{HF}}(ib|aj) + (1 - c_{\text{HF}})(ai|f_{XC}|bj), \end{aligned} \quad (4.38)$$

onde  $c_{\text{HF}}$  é a fração da integral exata de troca da teoria de Hartree-Fock. Estabelecido o formalismo de LR-TDDFT, surge então a chamada aproximação de Tamm-Dancoff (TDA) que consiste em ignorar a matriz  $\mathbf{B}$ , ou seja, levar em conta apenas o bloco de orbitais virtual-ocupado da matriz  $D_{pq}$ . Isto conduz-nos a uma equação hermitiana de autovalores mais simples de resolver:

$$\mathbf{A}\vec{X} = \omega\vec{X}. \quad (4.39)$$

Esta aproximação gera ganhos computacionais substanciais quando funcionais híbridos são utilizadas para a troca-correlação. Ignorar os sub-blocos fora da diagonal da matriz

<sup>14</sup> Rigorosamente temos que  $f_{XC}$  depende também do tempo (ou frequência), da seguinte forma:

$$f_{XC}(\vec{r}, \vec{r}'; \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\omega(t_1 - t_2)} \frac{\delta^2 E_{XC}}{\delta\rho(\vec{r}, t_1)\delta\rho(\vec{r}', t_2)} d(t_1 - t_2), \quad (4.36)$$

mas com a aproximação adiabática a variável tempo desaparece de modo justificado.

em (4.33) pode ser justificado pelo fato de a superposição dos orbitais (que se afastam da diagonal) ser cada vez menor devido às oscilações.

Uma vez resolvida a equação de autovalores (4.39) podemos obter a partir do vetor de coeficientes  $\vec{X}$  os estados excitados  $\Psi_I$ , as energias de excitação e as probabilidades de transição eletrônica medidas pela força de oscilador:

$$f_I = \frac{2m_e}{3\hbar} \omega_I \left( |\langle \Psi_I | \hat{r} | \Psi_0 \rangle|^2 \right), \quad (4.40)$$

onde  $\omega_I = E_I - E_0$  e  $E_0$  é o estado de energia fundamental. A aproximação de Tamm-Dancoff apesar de ser uma truncatura das equações de TDDFT revela um desempenho muito superior com relação a este último quando são realizados cálculos de energia de excitação de tripleto para os sistemas que possuem certas patologias na sua função de onda do estado fundamental como a chamada instabilidade de tripleto<sup>15</sup> (HIRATA; HEAD-GORDON, 1999; PEACH et al., 2011; PEACH; TOZER, 2012). Contudo a aproximação de Tamm-Dancoff apresenta o problema de não obedecer à regra da soma de Thomas-Reiche-Kuhn que diz que a soma dos momentos dipolares de transição deve ser igual ao número de elétrons  $N_e$ :  $\sum_I f_I = N_e$ . Isto pode ter algumas implicações na precisão dos espectros correspondentes (GRÜNING et al., 2009).

Na Figura 22 estão representados os espectros teóricos de fotoabsorção UV-Vis de todos os clusters de carbono obtidos pelo formalismo LR-TDDFT introduzido acima. Analisando os espectros dá para perceber de que os picos mais proeminentes, correspondentes às transições  $\pi$ - $\pi^*$ , vão se deslocando para a região do ultravioleta à medida que o tamanho do cluster aumenta (*blue-shifting*).

Na Figura 23 estão representadas as transições singleto-singleto de menor energia para cada cluster. Tratam-se de transições que correspondem ao primeiro ponto de cada um dos gráficos da Figura 22. Como se pode depreender dos espectros teóricos a intensidade destas transições é em geral pequena o que implica que podem estar completamente ausentes num espectro experimental. É de esperar então que os valores teóricos dos *gaps* óticos sejam limites inferiores quando comparados com os valores extraídos dos experimentos.

<sup>15</sup> A instabilidade de tripleto envolve a rejeição da ocupação dupla dos orbitais moleculares do estado fundamental

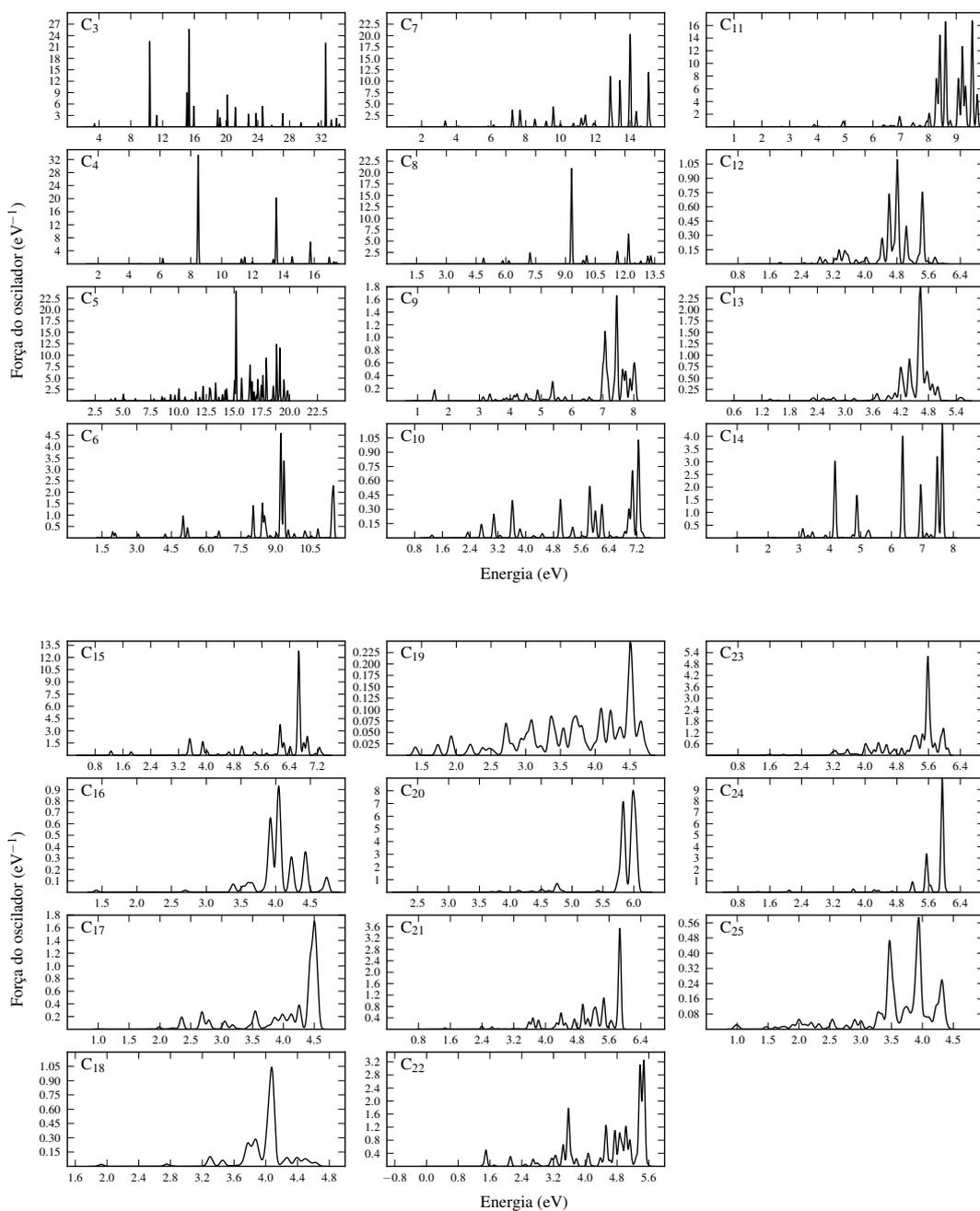
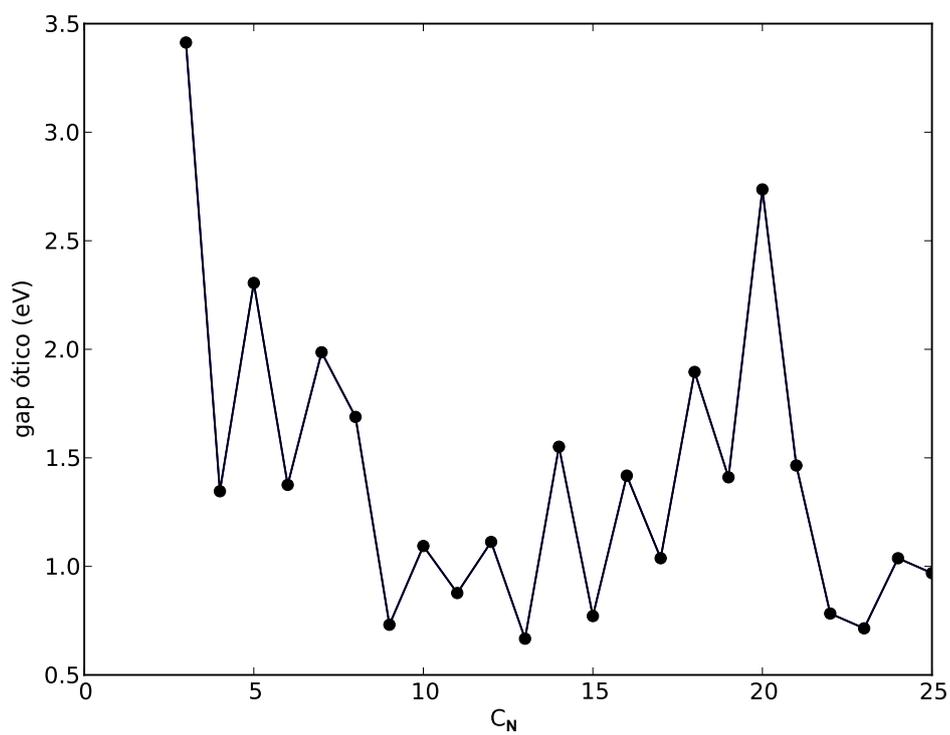


Figura 22: Espectros de foto-absorção UV-Vis calculados pelo método TDDFT/TDA para os clusters  $C_3$ - $C_{25}$ . Os espectros foram construídos usando transições com cerca de 80 estados excitados. As linhas espectrais foram alargadas com uma função Gaussiana com desvio padrão  $\sigma$  igual a 0.03 eV.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 23: *Gap* óptico em função do tamanho do cluster

Fonte: elaborado pelo autor.

## 5 Exploração da superfície de energia potencial MP2 de nanoligas de sódio e potássio.

### 5.1 Introdução

À escala nanométrica, as propriedades dos aglomerados atômicos ou moleculares dependem principalmente do seu tamanho, e variam, não uniformemente, à medida que o tamanho aumenta. Como estas propriedades em geral são distintas do *bulk* correspondente, existe sempre a possibilidade de se descobrir novos materiais com aplicações variadas. Uma atenção especial tem sido devotada aos clusters metálicos por causa do seu potencial uso em processos catalíticos (JOHNSTON, 2002).

O escopo das propriedades dos clusters poderá ser aumentado quando misturas de diferentes espécies atômicas são consideradas, e a expectativa é de que as propriedades físico-químicas poderão ser ajustadas com base na alteração da composição de uma determinada liga. Para além dos chamados tamanhos mágicos, identificados nos espectros de massa pela sua notável estabilidade, as nanoligas podem também exibir determinadas composições “mágicas” caracterizadas pela sua elevada estabilidade (FERRANDO et al., 2008).

É absolutamente fundamental encontrar as configurações atômicas mais estáveis que o cluster pode adquirir na natureza, ou seja identificar tanto quanto possível os pontos mínimos da sua hiper-superfície de energia potencial, para que seja possível prever com mais segurança propriedades emergentes tais como a polarizabilidade, energias de ionização, afinidades eletrônicas e outras propriedades similares. A busca pelas estruturas estáveis pode ser bastante difícil para sistemas metálicos onde o número de coordenadas internas a explorar é elevado e cresce com o número de átomos. Este problema é consideravelmente mais complicado quando se trata de nanoligas metálicas, já que para cada mínimo da superfície equipotencial diversas estruturas isômeras surgem devido simplesmente à permutação dos átomos (o termo *homotop* foi introduzido precisamente para identificar este tipo de isômeros (JELLINEK; KRISINEL, 1996)). Ignorando considerações de simetria, um sistema metálico do tipo  $A_xB_y$  com tamanho fixo  $N = x + y$  apresenta um número de *homotops* igual a

$$P = \frac{N!}{x!y!}. \quad (5.1)$$

Tradicionalmente a abordagem que tem sido adotada nos estudos preparatórios de clusters atômicos, nomeadamente a determinação das suas estruturas fundamentais e de transição, consiste na descrição da sua superfície de energia através de um potencial

empírico e analítico. Desta forma a energia e as forças interatômicas podem ser avaliadas rapidamente o que possibilita utilizar eficientemente métodos de otimização global, a saber os algoritmos genéticos (MITCHELL, 1996) (AG) e o algoritmo *basinhopping* (WALES; DOYE, 1997) (BH). Este último consiste basicamente na formulação de um processo estocástico de Monte-Carlo onde a superfície de energia potencial é deliberadamente deformada de modo a facilitar a penetração das barreiras de potencial pelo algoritmo (as regiões correspondentes aos estados de transição são removidas), mas preservando a estrutura relativa dos mínimos locais da hiper-superfície. No entanto, e apesar das melhorias constantes na parametrização dos potenciais empíricos, estes continuam sendo uma aproximação limitada do sistema, especialmente aqueles constituídos por poucos átomos, e não conseguem reproduzir todos os efeitos quânticos ou propriedades termodinâmicas. Por esta razão é sempre necessário confirmar as estruturas obtidas via potencial interatômico com algum outro método *ab initio* complementar, em geral aqueles baseados na teoria do funcional de densidade (DFT) que conseguem resolver estruturas com centenas de átomos. Entretanto, devido à melhoria significativa dos recursos computacionais atuais, trabalhos mais recentes de otimização com GA e BH têm sido empregados em superfícies de energia potencial *ab initio* (SEP), obtidas na maioria das vezes com DFT. Exemplos de códigos computacionais que utilizam esta metodologia são o *Gradient Embedded Genetic Algorithm*, GEGA, AG programado em C++ (ALEXANDROVA et al., 2004a; ALEXANDROVA; BOLDYREV, 2005), o OGOLEM, AG programado em Java (DIETERICH; HARTKE, 2010a; FORCK et al., 2012), o *Birmingham Cluster Genetic Algorithm*, BCGA, AG programado em Fortran (HEILES et al., 2012; HEILES; JOHNSTON, 2013) e o *Knowledge Led Master Code*, KLMC, AG programado em Fortran90 (FARROW et al., 2014). Todos estes programas possuem interface com vários códigos quânticos e em geral otimizam as configurações atômicas ao nível DFT que é o mais eficiente para sistemas com muitos átomos. Outros exemplos nos quais o *basinhopping* é acoplado diretamente com DFT estão descritos em Barcaro e Fortunelli (2007), Huang et al. (2010). Este tipo de metodologia permite também a exploração de hiper-superfícies com diferentes multiplicidades de spin.

Dentro deste contexto, o presente capítulo aborda o desenvolvimento e aplicações da nossa versão particular de algoritmo genético para exploração de novos clusters atômicos acoplado com métodos de estrutura eletrônica para cálculos de energia e otimização das configurações atômicas. Para que esta implementação seja eficiente em termos de consumo de CPU é necessário que o algoritmo genético exija poucas determinações de energia e de forças interatômicas que são o que constituem a maior fração do consumo total de tempo de execução. As energias e forças interatômicas são determinadas por primeiros princípios ao nível MP2/ECP (*effective core potential*). Tanto quanto é do nosso conhecimento, a exploração de superfícies de energia potencial de clusters atômicos ao nível MP2 é inédito (HEILES; JOHNSTON, 2013). Apresentaremos neste trabalho a aplicação desta nova metodologia na exploração de clusters atômicos de sódio e potássio,

Na-K, com a nuclearidade máxima de 9 átomos. Isto decorre de um trabalho anterior onde foram realizados vários cálculos de propriedades de clusters pequenos de nanoligas de sódio-potássio (SILVA et al., 2014) com potenciais interatômicos empíricos, refinados posteriormente com DFT e com outros métodos *ab initio* (Aguado e López, 2010, realizaram trabalho semelhante, mas com clusters maiores de sódio-potássio e utilizando a técnica de *basinhopping*). O que foi verificado no trabalho de Silva et al. (2014) foi a insuficiência do potencial empírico (potencial de Gupta) na previsão correta da estrutura espacial dos átomos dos pequenos aglomerados. A abordagem adotada nesse trabalho também sofre de alguns vieses, sendo talvez o mais relevante a elucidação de estruturas de composição variável (i.e., exploração de *homotops*) a partir das respectivas estruturas homonucleares. A liga de NaK é conhecida por ser miscível no *bulk* em todas as proporções e para a maioria das composições encontra-se no estado líquido a condições normais de temperatura (TCHAPLYGUINE et al., 2009). No outro extremo da escala dimensional, Tchapyguine et al. (2009) fizeram uma caracterização experimental da composição e tamanho dos clusters de NaK livres (estado gasoso), através da espectroscopia fotoeletrônica de raios-X (XPS) baseada em radiação síncrotron, e concluíram que os átomos de potássio tendem a aglomerar-se na superfície das nanoligas. Estudos teóricos do *bulk* (SHIH; STROUD, 1985; TOSTMANN et al., 2000; GONZÁLEZ et al., 2005) já davam indicações dessa segregação e resultados teóricos mais recentes de clusters com muitos átomos (AGUADO; LÓPEZ, 2010; AGUADO; LÓPEZ, 2011) também parecem estar em acordo com esse cenário. Contudo, estudos experimentais destas nanoligas são muito raros. Um estudo recente envolve a caracterização das propriedades ferrimagnéticas de clusters de NaK incorporados em cavidades  $\beta$  de zeólitas de baixo teor de sílica (LSX; com a fórmula química  $K_n/Na_xK_{12-x}Al_{12}Si_{12}O_{48}$  após o carregamento com átomos de potássio (carga  $nK$  átomos). Em particular observa-se uma forte dependência das propriedades ferrimagnéticas com a concentração  $x$  de Na (NAM et al., 2010; HANH et al., 2010; KIEN et al., 2015).

## 5.2 Métodos

### 5.2.1 Exploração da superfície de energia MP2 com algoritmo genético

Uma vez que métodos de estrutura eletrônica são muito mais dispendiosos em termos de tempo computacional do que métodos baseados em potenciais interatômicos analíticos, é necessário que o desenho padrão do algoritmo genético seja revisitado de modo a torná-lo mais eficiente. Quando potenciais empíricos são utilizados é possível executar o algoritmo genético várias vezes para diferentes sementes iniciais aleatórias, e por várias gerações, mas quando a superfície de energia é tratada ao nível MP2 temos que restringir a sua exploração pelo AG para um número menor de gerações, com populações de tamanho menor e, claro, poucas execuções (*runs*). Nesta versão do AG que passamos a apresentar, o

procedimento inicial consiste na geração aleatória de uma população de clusters atômicos candidatos (de número 32). As coordenadas atômicas são geradas de modo a respeitar a distância mínima de 0.1Å e evitar que átomos fiquem muito distantes uns dos outros (o raio da esfera para cada cluster é ajustável). Com isso procura-se evitar falhas prematuras quando as configurações iniciais são submetidas à otimização de coordenadas com algum método *ab initio*. A energia eletrônica de cada estrutura é calculada com o código GAMESS-US (SCHMIDT et al., 1993), seguido por uma otimização local de coordenadas através do método BFGS (BROYDEN, 1970a; BROYDEN, 1970b; FLETCHER, 1970; GOLDFARB, 1970; SHANNO, 1970). O processo de otimização da geometria no GAMESS-US é atingido quando a maior componente do gradiente total do cluster é menor do que o parâmetro numérico OPTTOL e o valor quadrático médio do gradiente é menor do que OPTTOL/3. O algoritmo genético começa com o parâmetro OPTTOL pouco restritivo (0.5 Hartree/Bohr) de modo a poupar tempo de execução computacional, mas à medida que as gerações do algoritmo se sucedem o parâmetro vai diminuindo de valor (uma ordem de magnitude a cada 50 gerações até atingir o valor final de 0.0005 Hartree/Bohr após 200 gerações; o número máximo de gerações permitido é geralmente maior que 200). Após a otimização, a sequência dos indivíduos é ordenada em ordem decrescente de energia. Sempre podem existir casos em que um dado indivíduo falha na convergência da sua geometria, ou porque o cálculo *ab initio* aborta ou porque simplesmente o mínimo local de energia não é encontrado, e assim sendo é atribuído o valor nulo à sua energia, e conseqüentemente, o indivíduo é caracterizado como pouco adaptado para as gerações seguintes. A evolução da população é então iniciada, e cada novo indivíduo criado nas gerações seguintes é submetido à otimização local da geometria com o GAMESS-US, o que caracteriza o algoritmo genético como do tipo “Lamarckiano” (JOHNSTON, 2003). Esta categoria de algoritmo genético tem provado ser bastante eficiente na procura de candidatos mínimos globais (HEILES; JOHNSTON, 2013; TUSON; CLARK, 2008). Nesta implementação uma nova característica é introduzida: o critério de convergência da otimização geométrica é progressivamente mais restritivo à medida que as gerações se sucedem, já que é provável que em estágios avançados a exploração da superfície de energia *ab initio* esteja mais próxima do mínimo global, isto é, da estrutura no estado fundamental. Esta estratégia é para evitar que o AG perca muito tempo em transformar indivíduos das gerações iniciais onde, quase que por definição, os candidatos estão pouco “adaptados”, ou ainda longe de se configurarem como estruturas reais. A vantagem é óbvia: um número menor de cálculos de energia *ab initio* dispendiosos é necessário durante a execução do AG. O critério de convergência vai então se aproximando à medida que as gerações do AG se sucedem do valor padrão do GAMESS-US para otimização de clusters ou moléculas. O primeiro operador a ser aplicado durante um ciclo de execução do AG é o operador predador que elimina cerca de 25% dos indivíduos da população, mas apenas aqueles com valores altos de energia. Como o tamanho da população deve permanecer constante, ao operador predador

sucedem-se mais três operadores que criam novos indivíduos para preencher a lacuna. O primeiro destes é o chamado operador imigração que simula precisamente a introdução (imigração) de novos indivíduos no habitat corrente com a criação totalmente aleatória de novos clusters, garantindo assim a diversidade e eliminando qualquer viés presente na população. Os outros dois operadores são, respectivamente por ordem de aplicação, os operadores mutação e cruzamento, ou *crossover*. Estes atuam somente nos indivíduos que não foram eliminados pelo operador predador (os melhores indivíduos, 75%) com a finalidade de criar novas estruturas em número suficiente para completar o tamanho original da população. O operador mutação atua na população sobrevivente com uma taxa variável que depende da distribuição das energias (*fitness*) dos indivíduos, mais propriamente, com uma taxa proporcional a uma função sigmoide, aberta para a esquerda (no sentido dos valores mais negativos de energia), e cujo ponto de inflexão varia com a soma da média e desvio padrão da distribuição, ou seja, a mutação ocorre com maior incidência (maior probabilidade) nos indivíduos mais adaptados (mais próximos de um mínimo local ou global). Com isso tenta-se evitar a convergência prematura da população à medida que esta evolui ao longo das gerações. O operador basicamente promove uma pequena perturbação nas coordenadas de um átomo aleatório do cluster selecionado para mutação. O deslocamento do átomo é dado por um vetor aleatório, cujas componentes são uniformemente distribuídas no intervalo  $[-\delta, +\delta]$ , com  $\delta$  extraído aleatoriamente do conjunto  $\delta = \{0.1\text{\AA}, 0.01\text{\AA}, 0.001\text{\AA}, 3.0\text{\AA}\}$  cada vez que a mutação é solicitada. Observe que existe uma probabilidade de o deslocamento ser substancial, com chance de mover o átomo da região mais central do cluster para a superfície. Quanto ao operador *crossover* este seleciona aleatoriamente pares de indivíduos progenitores para “cruzar” e gerar novas estruturas (“filhos”). Este operador em particular difere daquele comumente designado na literatura por *cut-and-splice* (JOHNSTON, 2003) onde os dois progenitores são cortados por um plano e cada um dos fragmentos resultantes de um dos progenitores é “colado” ao fragmento complementar do outro progenitor (ver Figura 24).

No nosso caso de interesse a variante do *cut-and-splice* que foi adotada é a proposta por Chen et al. (2013). No caso os clusters são cortados por uma superfície esférica da qual resultam dois fragmentos: um fragmento que provém da região esférica central (*core*) e outro que provém da camada externa à superfície de corte (*shell*) [ver Figura 25].

O raio escolhido da superfície esférica é tal que o número de átomos dos fragmentos centrais dos dois progenitores é idêntico. Na verdade pode existir mais do que uma solução, e neste caso o raio é selecionado de forma aleatória entre as várias possibilidades. Após o corte, os fragmentos são permutados entre os dois progenitores de modo a criar duas novas estruturas (CHEN et al., 2013). Uma restrição adicional surge para o caso das ligas, já que é necessário preservar a sua composição elementar após o cruzamento: o número de átomos de cada elemento químico nas regiões centrais dos clusters deverá ser o mesmo. A solução adotada neste trabalho foi de requerer que a restrição original

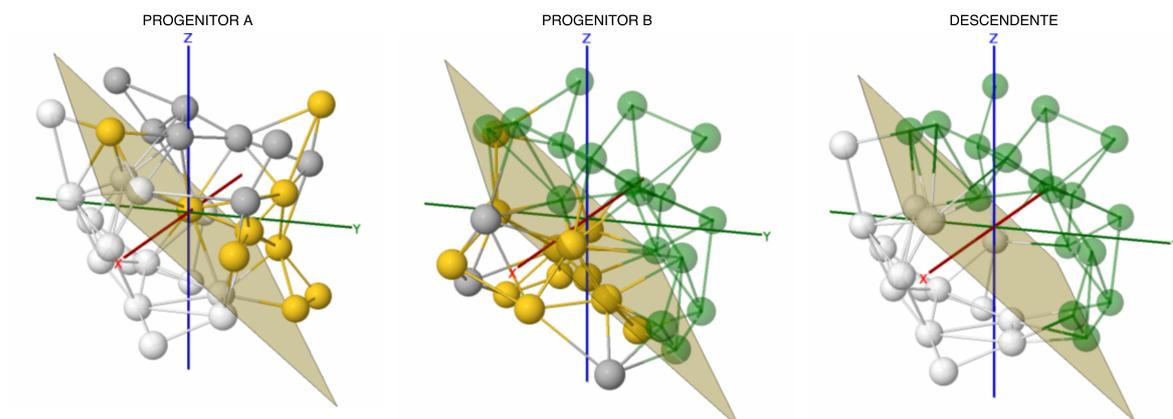


Figura 24: A técnica *cut-and-splice* de cruzamento entre dois clusters. O cluster tomado como exemplo é o  $\text{Ag}_{12}\text{Au}_{20}$ .

Fonte: elaborado pelo autor.

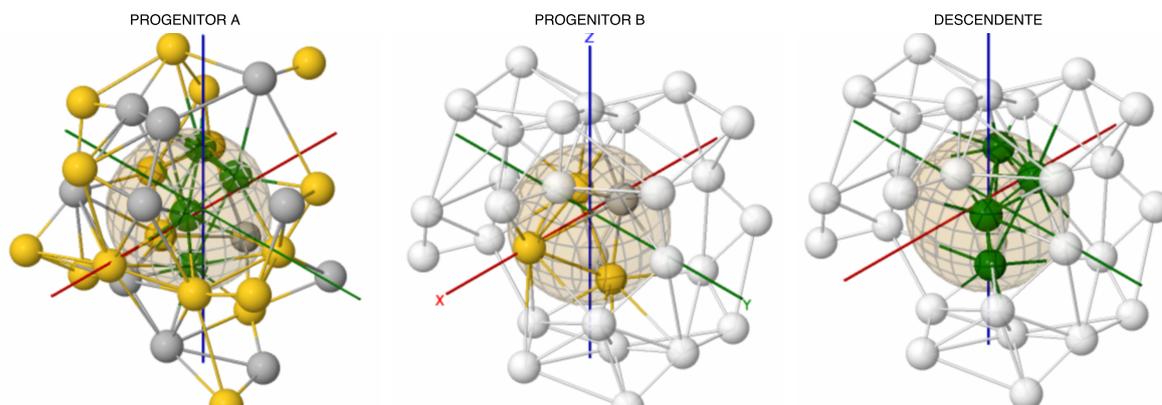


Figura 25: A técnica *cut-and-splice* esférica de cruzamento entre dois clusters ( $\text{Ag}_{12}\text{Au}_{20}$ ).

Fonte: elaborado pelo autor.

continue sendo imposta, isto é, o número total de átomos seja igual nas duas esferas, e no caso de a composição diferir fazer apenas uma transmutação dos átomos, um de cada vez aleatoriamente, sem alterar as suas coordenadas cartesianas até que a composição química das estruturas descendentes esteja correta. Entretanto, se o método de *cut-and-splice* esférico eventualmente falhar, o cruzamento entre os progenitores é realizado através da média aritmética das suas coordenadas cartesianas. O método *cut-and-splice* é

reportado na literatura por ser mais eficiente que o método tradicional de *cut-and-splice* com plano por reduzir em média o número de cálculos de energia de cada otimização local na procura pelo mínimo global da superfície de energia (CHEN et al., 2013). Isso torna-o um método bastante atrativo para a classe particular de algoritmos genéticos acoplados a cálculos de estrutura eletrônica dispendiosos. Para uma revisão recente sobre os avanços nas formulações de operadores de cruzamento em AGs de clusters bimetálicos ver Marques e Pereira (2010), Marques e Pereira (2015). Resumindo, depois da operação de eliminação parcial dos indivíduos menos adaptados da população corrente, novos indivíduos são criados para substituição dos eliminados: 5% provêm da introdução de indivíduos novos (imigrantes), 20% são versões mutantes dos indivíduos sobreviventes e 75% resultam do cruzamento, ou “acasalamento”. Caso cada uma das percentagens não resulte num número inteiro, o resultado é arredondado para o inteiro mais próximo, e se for menor do que um, ainda assim um indivíduo é considerado, ou seja, todas as operações são realizadas em todos os estágios do AG. Uma vez finalizado o processamento dos indivíduos, a população resultante é novamente ordenada de acordo com as energias obtidas. O ciclo é novamente repetido durante várias gerações até que seja atingido o critério de parada e então o algoritmo finaliza. Quanto ao critério de parada, não é possível adotar o desvio padrão da distribuição de energias como critério uma vez que em todas as gerações novos indivíduos são introduzidos pelo operador imigração, e alguns com a possibilidade de o GAMESS-US falhar na otimização local da geometria, e, por construção, ter a sua energia ajustada para zero. Com isto é provável que o desvio padrão flutua ao longo da evolução. O critério alternativo introduzido foi o número consecutivo de gerações (50) nas quais o mesmo indivíduo lidera o *ranking* de energias. Caso isso aconteça, é admitido que o AG encontrou um mínimo local (ou global?) da superfície de energia, e que a configuração atômica encontrada corresponde ao estado fundamental do cluster. Caso contrário, o critério secundário utilizado é o número máximo de gerações a partir do qual o algoritmo termina. Para clusters com menos de 7 átomos, o valor adotado foi de 300 gerações e para clusters maiores, 400 gerações. Neste caso a convergência da população para um único indivíduo não é atingida. Para facilitar a nossa exposição a seguir o algoritmo genético descrito será designado pelo acrônimo QGA (*Quantum Genetic Algorithm*).

### 5.3 Cálculos *ab initio* e reotimizações das estruturas

Todos os cálculos de estrutura eletrônica deste trabalho foram realizados com o pacote GAMESS-US (SCHMIDT et al., 1993). Para cálculos que envolvam átomos de potássio é importante que a correlação eletrônica caroço-valência seja considerada, e absolutamente fundamental para cálculos com átomos de sódio, tal como recomendado no estudo por Iron et al. (2003). Contudo, explorar a superfície de energia estocasticamente pode requerer facilmente milhares de cálculos de energia, o que torna a adoção da correlação eletrônica

total proibitivo. Neste trabalho a execução do QGA é acoplado a cálculos *ab initio* com o nível de teoria MP2, com funções de base do tipo LANL2DZ e com a inclusão dos efeitos do caroço nas camadas eletrônicas de valência através do potencial efetivo de caroço — ECP (*effective core potential*). A combinação MP2/ECP resulta ser bastante eficiente em termos de tempo de cálculo e viabiliza, por conseguinte, a exploração da superfície de energia de clusters com dezenas de átomos através de AGs. Enfatizamos que só recentemente alguns trabalhos começaram a empregar AGs acoplados a cálculos de estrutura eletrônica, a grande maioria com cálculos ao nível DFT. Tanto quanto seja do nosso conhecimento, este trabalho representa a primeira tentativa de realizar um AG exclusivamente *ab initio* do tipo MP2 (ver revisão por Heiles e Johnston (2013)).

Após a obtenção do mínimo global putativo da superfície de energia potencial no nível MP2/ECP para um dado cluster, a sua estrutura é reavaliada através da reotimização das suas coordenadas com níveis de teoria pós-Hartree-Fock. Todas as reotimizações são realizadas com as funções de base do tipo Def2-TZVPP (WEIGEND; AHLRICH, 2005). Numa primeira etapa, a confirmação das estruturas obtidas com o QGA é realizada novamente ao nível MP2, mas sem empregar pseudopotenciais, isto é, com todos os elétrons. As reotimizações ao nível DFT são executadas utilizando os funcionais de troca e correlação B3LYP (STEPHENS et al., 1994b; HERTWIG; KOCH, 1997; BECKE, 1993; SLATER, 1951; VOSKO et al., 1980) e SVWN5 (SLATER, 1951; VOSKO et al., 1980). Em alguns casos particulares, quando possível, cálculos num nível de teoria mais elevado, nomeadamente do tipo *Coupled-Cluster* com excitações simples, duplas e triplas perturbativo, CCSD(T) (WATTS et al., 1993), foram também empregados para avaliar e comparar estruturas específicas. Para evitar o efeito indesejado de contaminação por spin, a função de onda de referência empregada para os cálculos pós-Hartree-Fock foi do tipo RHF (*restricted Hartree-Fock*) para os clusters de camada fechada e do tipo ROHF (*restricted open shell Hartree-Fock*) para os clusters de camada aberta. Todos os cálculos foram realizados no cluster computacional do LCC-CENAPAD-MG com 107 nodos computacionais, cada um com dois processadores Quad-core Intel Xeon X5355 e 16GB de memória <sup>1</sup>.

## 5.4 “Benchmarks” do algoritmo QGA

O objetivo desta seção é de avaliar objetivamente a eficiência do novo algoritmo genético (QGA) quando comparado com as outras formulações que foram utilizadas no passado, nomeadamente nos trabalhos por Guimarães et al. (2002b), Lordeiro et al. (2003a), Rodrigues et al. (2008), Silva et al. (2014). Para medir o custo-benefício do QGA, é medida a sua capacidade de encontrar os mesmos mínimos que os outros algoritmos, mas à custa de um esforço computacional menos oneroso. A variável tempo de CPU não é o melhor discriminante, uma vez que isso depende do nível de teoria usado, isto é, se foi

<sup>1</sup> <<http://www.cenapad.ufmg.br>>

usado um potencial empírico ou um cálculo *ab initio*, e do tipo de recurso computacional (hardware) utilizado. O melhor parâmetro para analisar a eficiência é o número total de cálculos de energia que foram necessários para encontrar a estrutura com energia mínima.

No trabalho anterior de nanoligas sódio-potássio (SILVA et al., 2014) o algoritmo genético fez uso dos operadores padrão de cruzamento e mutação, com a adição de mais duas etapas, designadas por aniquilação e história, desenhadas para evitar a convergência prematura da população (GUIMARÃES et al., 2002b; LORDEIRO et al., 2003a), isto é o possível aprisionamento do algoritmo em regiões limitadas da superfície de energia. Para a nossa finalidade aqui, iremos usar esse algoritmo, designado por GA-1, como termo de comparação do QGA, que devemos lembrar não aplica os operadores história e aniquilação. O GA-1 tem se revelado particularmente bem sucedido na exploração de superfícies de energia de clusters de moléculas de água (GUIMARÃES et al., 2002b) e nanoligas de cobre-ouro (LORDEIRO et al., 2003a; RODRIGUES et al., 2008). Pode-se sempre objectar de que o GA-1 não constitui termo de comparação, porque o operador história acarreta sempre uma operação dispendiosa, e por esta razão, uma versão do GA-1 sem este operador (designado por GA-1b) também foi considerada. Adicionalmente, para que a comparação entre as versões do GA-1 e o QGA seja idônea é necessário que ambos utilizem o mesmo nível de teoria para o cálculo das energias e forças, no nosso caso, para facilitar a comparação, que ambos usem o mesmo potencial analítico que descreve as interações da liga Na-K (GUPTA, 1981; CLERI; ROSATO, 1993). A otimização das geometrias é feita também com o mesmo método, o BGFS (BROYDEN, 1970a; GOLDFARB, 1970; FLETCHER, 1970; SHANNO, 1970), e com o mesmo critério de convergência, ou seja, o BFGS termina quando a magnitude das forças é igual a  $1.0 \times 10^{-5}$  eV/Å.

Dez clusters com composição distinta foram selecionados para análise. Em todo os casos a população inicial contém 32 indivíduos e cada algoritmo genético foi executado duas vezes com sementes aleatórias iniciais distintas. Diferentemente do QGA, o algoritmo GA-1 realiza operações de mutação em 15% da população, tem o limite máximo de 200 gerações e não usa os operadores imigrante e *cut-and-splice* esférico (SILVA et al., 2014).

Ambos algoritmos encontraram o mesmo mínimo global putativo para todos casos, mas notoriamente o QGA tem provado ser mais eficiente. Na Tabela 7 verifica-se que o GA-1 precisa em média de 86 vezes mais cálculos de energia do que o QGA. Se o operador história é desabilitado (GA-1b), os mesmos mínimos continuam a ser achados, com o QGA precisando em média de quatro vezes menos cálculos de energia do que GA-1b. As razões de tal eficiência do QGA muito possivelmente provêm do seu uso do operador de cruzamento do tipo *cut-and-splice* esférico (CHEN et al., 2013) e da simplicidade do seu desenho, o que poderá revelar-se contra-produtivo quando utilizado para clusters maiores com um maior número de coordenadas. Devemos salientar aqui que não foi considerado para o QGA a variação do critério de convergência da otimização atômica, de mais relaxado nas gerações

iniciais para mais restritivo no estágio mais avançado do algoritmo, tal como descrito na página 85, o que poderia jogar mais a favor do QGA neste exercício de comparação.

Tabela 7: Comparação do número de cálculos de energia necessários para encontrar o mesmo mínimo global putativo para diferentes implementações do algoritmo genético.

Sistema	GA-1	GA-1b	QGA	GA-1/QGA	GA-1b/QGA
Na <sub>4</sub> K <sub>4</sub>	1519045	70613	18466	82.3	3.8
Na <sub>10</sub> K <sub>2</sub>	4027598	151216	20016	201.2	7.6
Na <sub>6</sub> K <sub>6</sub>	3059926	163930	44184	69.3	3.7
Na <sub>2</sub> K <sub>10</sub>	848785	6907	24376	34.8	0.3
Na <sub>14</sub> K <sub>2</sub>	4579327	220336	33778	135.6	6.5
Na <sub>8</sub> K <sub>8</sub>	4502303	221248	51880	86.8	4.3
Na <sub>2</sub> K <sub>14</sub>	295963	10142	71262	4.2	0.1
Na <sub>17</sub> K <sub>3</sub>	5618119	282086	53820	104.4	5.2
Na <sub>10</sub> K <sub>10</sub>	5240195	257227	48363	108.4	5.3
Na <sub>3</sub> K <sub>17</sub>	2996245	124827	87501	34.2	1.4
Média	3268751	150853	45365	86.1	3.8

Fonte: Silva et al. (2015).

## 5.5 Exploração da superfície de energia potencial de clusters de Na-K com o QGA

Para clusters com o número total de 4, 5 e 6 átomos é possível gerar manualmente e otimizar todos os possíveis *homotops* para uma dada configuração atômica, o que foi realizado para todas as possíveis composições com estas nuclearidades antes de executar o QGA. Desta forma podemos verificar se o QGA encontrou efetivamente o *homotop* correto. Para clusters maiores a situação é diferente, porque torna-se rapidamente muito difícil gerar manualmente todos os possíveis *homotops*, e ainda determinar as suas configurações espaciais, de modo que nesses casos temos que assumir o resultado do QGA como verdadeiro.

Para todas as composições e nuclearidades aqui exploradas, nós realizamos a procura pelo mínimo global repetindo a execução do QGA três vezes com condições iniciais distintas e aleatórias, isto é, com três sementes diferentes para o gerador aleatório de coordenadas. A estabilidade de todas as estruturas de energia mínima encontradas pelo QGA foram aferidas *a posteriori* através da análise vibracional. Começamos a análise do sistema Na-K com clusters de quatro átomos, para os quais a configuração planar em forma de losango (*diamond shape*) é esperado para as composições puras (um elemento

apenas) (KORNATH et al., 1998; CHANDRAKUMAR et al., 2004; BONAČIĆ-KOUTECKÝ et al., 1988; SOLOV'YOV et al., 2002) e para as ligas (SILVA et al., 2014) (ao contrário da estrutura tetraédrica favorecida pelo potencial empírico, como verificado em Silva et al. (2014)). O algoritmo QGA encontrou os mesmos resultados para as três execuções independentes para clusters com esta nuclearidade como mostrado na Figura 26.

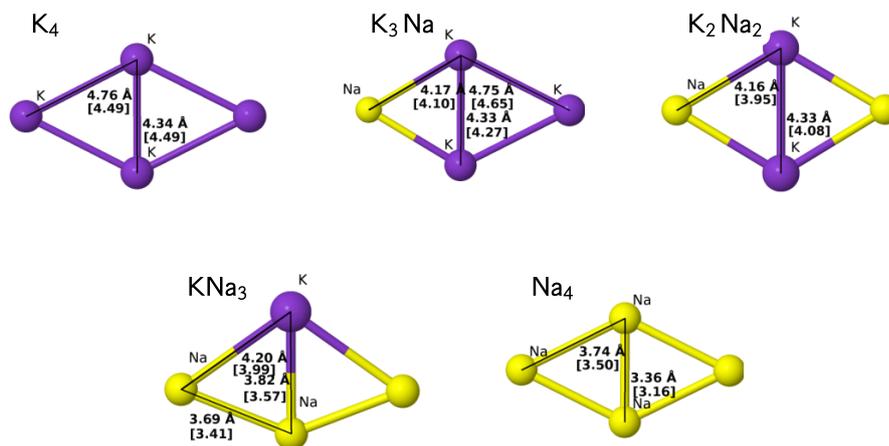


Figura 26: Estruturas de energia mínima de clusters Na-K (Na–amarelo; K–violeta) obtidas pelo QGA. Os comprimentos das ligações derivados dos cálculos CCSD(T) com todos os elétrons correlacionados estão representados entre parênteses (em angstroms). Os outros valores correspondem ao QGA.

Fonte: adaptado de Silva et al. (2015).

Para comparação, os comprimentos das ligações obtidos pelo nível de teoria CCSD(T) com todos os elétrons correlacionados são mostrados entre parênteses, onde se pode verificar uma boa concordância com a média das diferenças rondando os 6%. Para as nanoligas, o *homotop* foi corretamente obtido para todas as composições pelo QGA, entre os quais, os clusters  $\text{Na}_2\text{K}_2$  e  $\text{Na}_3\text{K}_1$  concordam bem com os cálculos CCSD(T) que foram apresentados anteriormente (SILVA et al., 2014). Como nesse trabalho o *homotop*  $\text{Na}_1\text{K}_3$  não foi reotimizado ao nível CCSD(T), nós procedemos aqui à realização desse cálculo e, de fato, uma vez mais o QGA encontrou o mesmo *homotop* de energia mínima (estado fundamental).

Para clusters com 5 átomos ( $\text{Na}_5$  e  $\text{K}_5$ ), uma estrutura planar com a simetria  $C_{2v}$  foi encontrada para ambas composições, de acordo com trabalhos anteriores (SILVA et al., 2014; CHANDRAKUMAR et al., 2004; BONAČIĆ-KOUTECKÝ et al., 1988; SOLOV'YOV et al., 2002). A mesma estrutura planar foi encontrada para as ligas também, embora ligeiramente distorcidas devido às diferenças dos raios atômicos. No cômputo geral o QGA previu corretamente os *homotops* mais estáveis para cada composição com 5 átomos, o que

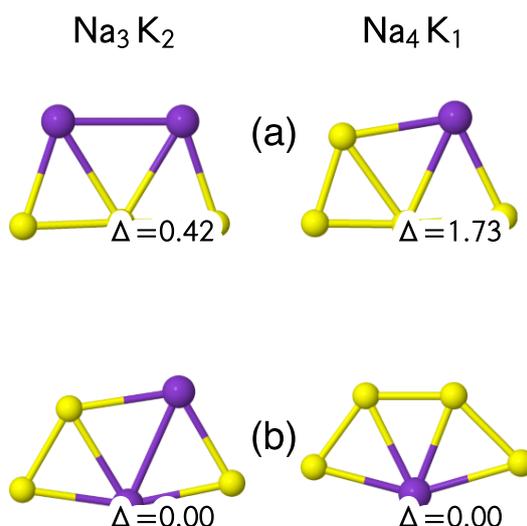


Figura 27: Estruturas encontradas pelo QGA para os clusters  $\text{Na}_3\text{K}_2$  e  $\text{Na}_4\text{K}_1$ : (a) para a primeira execução do QGA e (b) para as duas execuções seguintes. As últimas execuções (b) forneceram a estrutura correta dos *homotops*. Os valores de  $\Delta$  representam o excesso de energia dos isômeros, em Kcal/mol, com relação ao estado fundamental.

Fonte: adaptado de Silva et al. (2015).

é corroborado pela análise realizada em trabalho anterior (SILVA et al., 2014, Figura 11) com os níveis de teoria MP2 e DFT sobre os possíveis *homotops* do sistema Na-K com essa nuclearidade. Contudo devemos salientar a importância de o QGA ser executado mais do que uma vez, com condições iniciais diferentes, para aumentar o grau de confiabilidade das estruturas obtidas. O exemplo da Figura 27 ilustra esse ponto: as estruturas encontradas para  $\text{Na}_3\text{K}_2$  e  $\text{Na}_4\text{K}_1$  na primeira execução (Figura 27 a) revelaram-se isômeros de alta energia, enquanto que as duas execuções subsequentes (Figura 27 b) revelaram as verdadeiras configurações do estado fundamental. Todas as simulações deste trabalho foram portanto realizadas mais do que uma vez (3 vezes) para reduzir o número de resultados espúrios.

Uma característica interessante emerge das ligas de seis átomos. É conhecido o fato de que os clusters puros  $\text{Na}_6$  e  $\text{K}_6$  apresentam isômeros com configurações piramidal ( $C_{5v}$ ) e triangular planar ( $D_{3h}$ ), respectivamente (SOLOV'YOV et al., 2002; BANERJEE et al., 2008; KRONIK et al., 2001), que são energeticamente quase-degeneradas e que possivelmente podem ser obtidos em condições moderadas de temperatura (KRONIK et al., 2001). Propomos então explorar todas as composições químicas das ligas com este tamanho, o que constitui um bom desafio para o QGA, uma vez que é de esperar que vários *homotops* quase degenerados com estruturas planares e piramidais (distorcidas) surjam. Depois de gerar

manualmente e otimizar todos os possíveis *homotops*, procedemos à verificação se o QGA encontra as estruturas corretas. A Figura 28 mostra a estrutura mais estável para cada composição. O QGA apenas falhou em encontrar a estrutura do *homotop* correto para a composição  $\text{Na}_3\text{K}_3$ : em todas as execuções encontrou uma estrutura isomérica piramidal, que excede em 3 Kcal/mol a estrutura correta, que é triangular plana. Uma

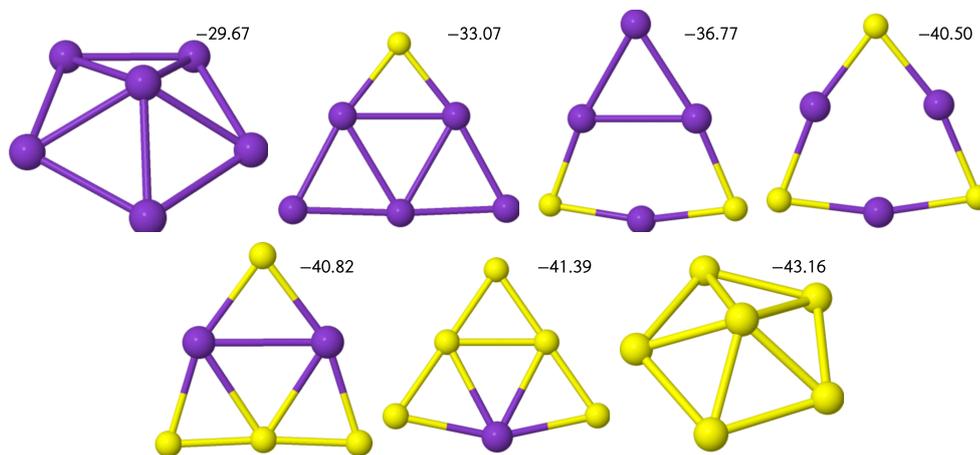


Figura 28: Estrutura mais estável para cada composição de clusters com seis átomos:  $\text{K}_{6-x}\text{Na}_x$  com  $x = 0 \dots 6$  da esquerda para a direita e de cima para baixo. Os valores no canto superior direito de cada figura correspondem às energias de ligação da estrutura, em Kcal/mol, calculadas com MP2/ECP e considerando a energia de ponto zero. Todos os *homotops* foram reexaminados individualmente para confirmar os resultados do QGA.

Fonte: adaptado de Silva et al. (2015).

tendência curiosa que se observa na Figura 28 é de que clusters puros possuem configurações tridimensionais (piramidal) enquanto que todas as ligas são planares. Esta é uma tendência muito diferente daquela observada, por exemplo, para as nanoligas com os átomos de valência isoeletrônica Au-Ag, onde se verifica uma transição de estruturas bidimensionais para estruturas tridimensionais quando se percorre as nanoligas de  $\text{Au}_8$  até  $\text{Ag}_8$  (HEILES et al., 2012). Num extremo temos um cluster puro com uma configuração planar ( $\text{Au}_8$ ), noutra extremo ( $\text{Ag}_8$ ) uma configuração tridimensional, com o ponto de virada numa composição intermediária. Possivelmente efeitos relativísticos nas nanoligas Au-Ag poderão explicar estas diferenças.

Dado que as diferenças de energia entre os vários isômeros são geralmente menores ou da mesma ordem de grandeza que a precisão dos cálculos *ab initio*, existe a possibilidade de que estas estruturas não representem os verdadeiros estados fundamentais, e que portanto a ordenação energética dos *homotops* pode variar se tentarmos a solução exata de Born–Oppenheimer. Assim sendo, para termos uma maior segurança nos resultados da Figura 28, foi escolhida uma estrutura, o cluster  $\text{Na}_2\text{K}_4$ , e todos os seu isômeros conhe-

cidos foram otimizados com três métodos distintos de estrutura eletrônica: o CCSD(T), o método mais preciso, MP2 e o DFT, com o funcional de troca e correlação SVWN, com e sem o potencial de caroço ECP. A estabilidade dos isômeros foi também verificada com a análise vibracional em todos os métodos, com exceção do CCSD(T) que é muito dispendioso em tempo computacional. Os resultados estão ilustrados na Figura 29: apenas um único isômero, o de mais alta energia, exibe uma frequência imaginária num único nível de teoria. Como pode ser observado existem três isômeros piramidais (não-equivalentes) e

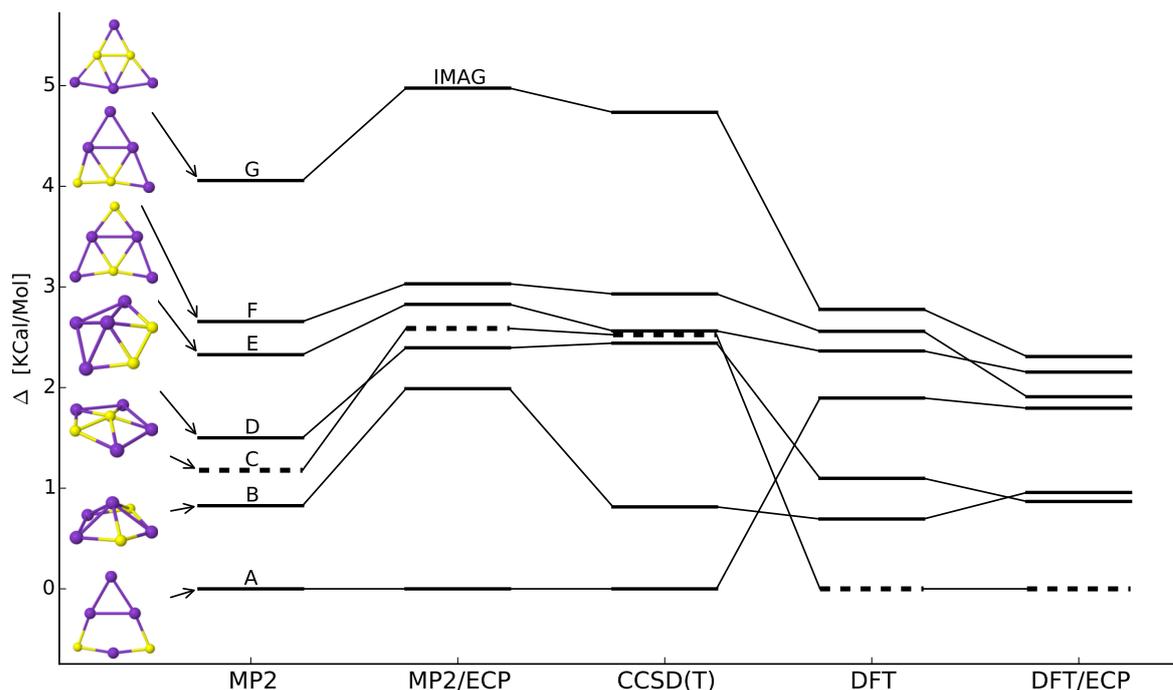


Figura 29: Diagrama de energias de todos os isômeros de  $\text{Na}_2\text{K}_4$ , determinadas com vários níveis de teoria. As energias ( $\Delta$ ) são relativas ao isômero mais estável. As estruturas à esquerda foram encontradas pelo QGA (MP2/ECP). Os cálculos que envolvem o potencial de caroço ECP foram realizados com o auxílio das funções de base do tipo LANL2DZ, enquanto que os cálculos sem ECP usaram as funções do conjunto Def2-TZVPP. A barras tracejadas correspondem a um isômero particular (ver texto). A única estrutura com frequência imaginária (ponto de sela) está devidamente assinalada (barra de maior energia).

Fonte: adaptado de Silva et al. (2015).

quatro estruturas planares. A estrutura de menor energia da superfície MP2/ECP prevista pelo QGA é de fato a mais estável nos níveis de teoria CCSD(T) e MP2 sem ECP. Só as otimizações com DFT (com e sem ECP) é que revelaram um outro mínimo: uma pirâmide pentagonal com um átomo de sódio central. Embora a configuração espacial das estruturas à esquerda do diagrama da Figura 29 variem pouco de método para método, o caso particular do isômero assinalado com barras tracejadas apresenta uma variação maior:

nos cálculos sem ECP o resultado da otimização é uma estrutura planar anelada, embora continue a ser uma pirâmide com DFT/ECP e onde é classificada como mínimo global.

Certamente, deve existir um número significativo de outros funcionais de troca e correlação no DFT que fornecem uma descrição mais realista do sistema Na-K do que foi adotado neste trabalho, mas convém salientar que os resultados dos cálculos com MP2, com demanda computacional semelhante ao DFT, pelo menos para clusters deste tamanho, comparam mais favoravelmente com os resultados do CCSD(T), que é o mais preciso de todos os métodos. A superioridade do método MP2 em relação ao DFT pode não ser sempre assim, como mostra o estudo com o Au<sub>8</sub> (SERAPIAN et al., 2013). A maioria dos algoritmos genéticos acoplados a métodos de estrutura eletrônica têm focado no DFT, exatamente pela sua capacidade de tratar sistemas com dezenas a centenas de átomos, sem nunca terem explorado a possibilidade do MP2 (HEILES; JOHNSTON, 2013). Todavia, este método *ab initio* é relativamente simples e correlacionado o que pode constituir uma alternativa interessante para o estudo de aglomerados, em particular os clusters atômicos.

## 5.6 Exploração da superfície de energia MP2 de clusters grandes

Tal como anteriormente, foram realizadas três explorações da superfície de energia MP2 com o QGA (com condições iniciais distintas) para todas as composições de clusters com sete ou mais átomos, com a ressalva de que não foi feita a verificação dos resultados com o procedimento auxiliar de gerar manualmente todos os possíveis *homotops* acompanhados de otimização posterior. Como já foi verificado anteriormente, existem *homotops* que tem energias relativamente muito próximas, o que indica que é razoavelmente difícil obter o mínimo dos *homotops* numa única execução do QGA. Em termos práticos, tal pode não constituir um problema, já que é factível a possibilidade de muitos serem relevantes em aplicações tecnológica e existirem nas condições experimentais (em estados metaestáveis). Finalmente, para clusters cada vez maiores fica difícil, e crescentemente impraticável, verificar todos os possíveis *homotops*. A única alternativa é confiar nos resultados do QGA e explorar as propriedades dos clusters obtidos para depois comparar com resultados experimentais.

### 5.6.1 Clusters com sete átomos

Para clusters com sete átomos, observa-se na Figura 30 que todas as composições conduzem à mesma geometria que consiste numa bipirâmide pentagonal. Para as composições puras (Na<sub>7</sub> e K<sub>7</sub>) as suas estruturas pertencem ao grupo pontual de simetria D<sub>5h</sub>, o que já tinha sido relatado na literatura (CHANDRAKUMAR et al., 2004; SOLOV'YOV et al., 2002). Condições iniciais diferentes (sementes diferentes para o gerador aleatório) levaram ao QGA por vezes a encontrar diferentes *homotops*, mas como nos casos anteriores, as

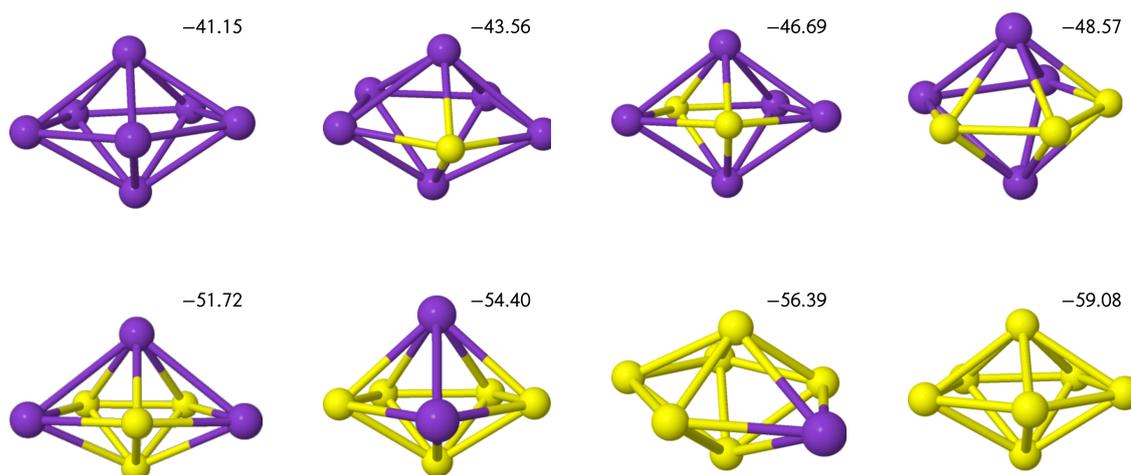


Figura 30: Estrutura mais estável para cada composição de clusters com sete átomos:  $K_{7-x}Na_x$  com  $x = 0 \dots 7$  da esquerda para a direita e de cima para baixo. Os valores no canto superior direito de cada figura correspondem às energias de ligação da estrutura, em Kcal/mol, calculadas com MP2/ECP e considerando a energia de ponto zero.

Fonte: adaptado de Silva et al. (2015).

diferenças de energias são pequenas, inferiores à precisão do método *ab initio* utilizado.

## 5.6.2 Clusters com oito átomos

Os clusters puros com oito átomos revelam uma estrutura tridimensional que consiste num poliedro triangular, com simetria  $D_{2d}$ , classificado como um sólido de Johnson e designado por *snub disphenoid* (ver, e.g., <<http://mathworld.wolfram.com/SnubDisphenoid.html>>). Todas as ligas restantes exibem versões distorcidas deste poliedro, sendo que as composições  $Na_2K_6$ ,  $Na_4K_4$  e  $Na_6K_2$  exibem estruturas mais simétricas, com os grupos pontuais  $C_{2v}$ ,  $D_{2d}$  e  $C_2$ , respectivamente. Embora a Figura 31 mostra o mesmo formato geral para todas as composições, o algoritmo QGA descobriu um isômero novo para  $Na_1K_7$ , ainda não reportado na literatura, e que é praticamente degenerado no nível MP2/ECP (com um excesso de energia de apenas 0.64 Kcal/mol), como mostrado na Figura 32.

Esta estrutura é possivelmente a menor estrutura estável da liga Na-K a exibir a tendência que é observada experimentalmente (TCHAPLYGUINE et al., 2009), a saber, a segregação dos átomos de potássio que tendem a migrar para a superfície, enquanto os átomos de sódio ocupam o caroço. Este cluster parece-se com um composto de coordenação com sete ligantes (ligação metal-ligante).

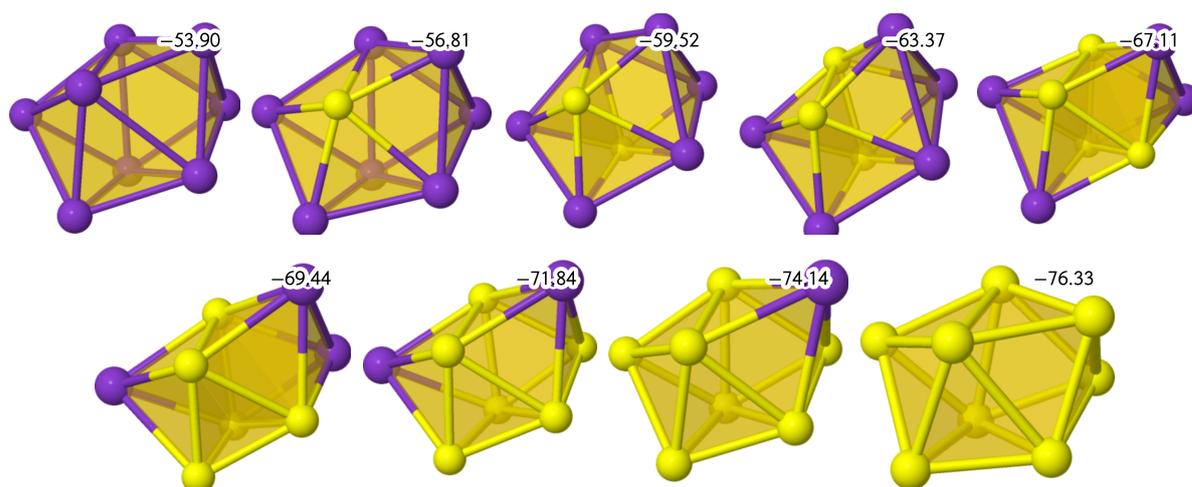


Figura 31: Estrutura mais estável para cada composição de clusters com oito átomos:  $K_{8-x}Na_x$  com  $x = 0 \dots 8$  da esquerda para a direita e de cima para baixo. Os valores no canto superior direito de cada figura correspondem às energias de ligação da estrutura, em Kcal/mol, calculadas com MP2/ECP e considerando a energia de ponto zero. As estruturas  $K_8$  e  $Na_8$  exibem o grupo de simetria pontual  $D_{2d}$ .

Fonte: adaptado de Silva et al. (2015).

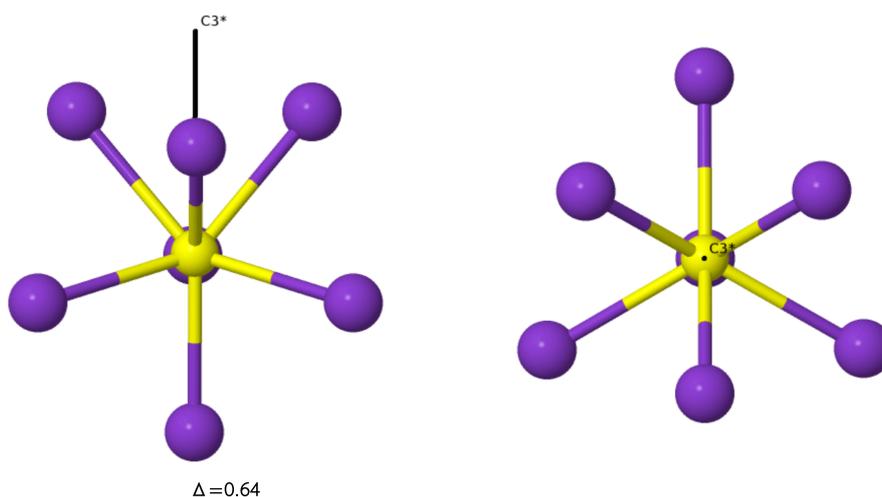


Figura 32: O novo isômero da composição  $Na_1K_7$  quase-degenerado com a respectiva estrutura mostrada na Figura 31. A figura da esquerda mostra o eixo de simetria  $C_3$  (grupo pontual  $C_{3v}$ ), enquanto na figura da direita o mesmo eixo é perpendicular ao plano da página.

Fonte: adaptado de Silva et al. (2015).

É possível que este isômero seja um resultado espúrio da superfície de energia ao nível MP2/ECP, por isso verificamos a estabilidade desta estrutura com cálculos DFT usando os funcionais de troca-correlação B3LYP e SVWN5, e com MP2 sem o potencial de caroço (pseudopotencial) ECP. Todos os cálculos usaram o conjunto de funções de base Def2-TZVPP. Este novo isômero provou ser um mínimo local real e praticamente degenerado com a estrutura da Figura 31 em todos os cálculos com níveis de energia diferentes. Na verdade, para o cálculo MP2 com correlação total dos elétrons (sem ECP), a estrutura da Figura 32 é mais estável que a da Figura 31 com diferença relativa de energia de 0.03 Kcal/mol. Ambos os funcionais do DFT previram a estrutura com uma energia ligeiramente acima: 1.7 Kcal/mol para B3LYP e 1.1 Kcal/mol para SVWN5. Deve-se salientar que esta estrutura dificilmente poderia ser descoberta por outros métodos, sem que houvesse algum conhecimento químico prévio, e que não foi encontrada em estudos com potenciais empíricos. Isto prova a superioridade de algoritmos genéticos acoplados com métodos *ab initio* na procura de estados metaestáveis (mínimos locais) de clusters atômicos.

### 5.6.3 Clusters com nove átomos

O caso mais interessante resulta da composição  $\text{Na}_1\text{K}_8$ , onde o mínimo global (putativo) apresenta uma estrutura dissimilar das estruturas dos clusters puros  $\text{Na}_9$  e  $\text{K}_9$  encontrados anteriormente com o GA acoplado a um potencial de Gupta (SILVA et al., 2014). Como mostra a Figura 33, o cluster  $\text{Na}_1\text{K}_8$  no seu estado fundamental apresenta uma estrutura de gaiola constituída por átomos de potássio encerrando no seu interior um átomo de sódio. A disposição dos átomos segue o padrão da Figura 32 (átomo de sódio no interior), mas o cluster apresenta um grau de simetria menor. Na mesma figura são mostrados dois isômeros com energia maior. Verifica-se que a estrutura do isômero do meio ( $\Delta = 1.3$  Kcal/mol) aproxima-se da configuração do poliedro abaixo (Figura 33 b), com simetria  $D_{3h}$ , mas como um dos vértices é ocupado por um átomo de sódio, é plausível que tensões internas anisotrópicas tendem a distorcer a estrutura. O outro isômero (direita da Figura 33 a) é parecido com a bipirâmide pentagonal, mas com uma protuberância que resulta da presença extra de dois átomos.

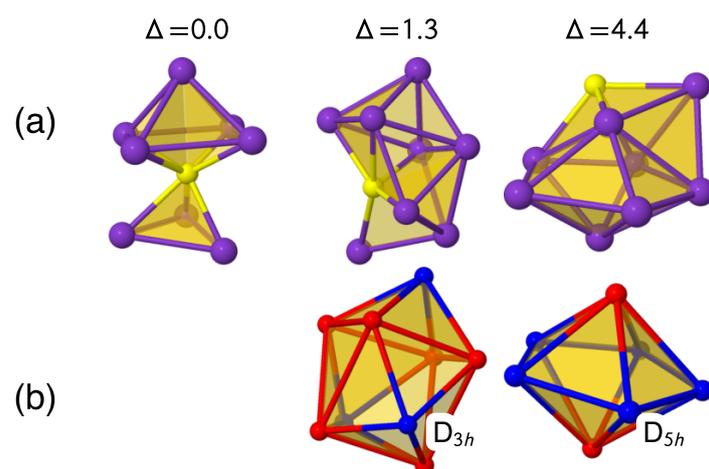


Figura 33: (a) Estrutura mais estável do cluster  $\text{Na}_1\text{K}_8$  ( $\Delta = 0$ ) e seus dois isômeros mais próximos (centro e direita). As diferenças de energia  $\Delta$  são em Kcal/mol. (b) Exemplos de poliedros perfeitamente simétricos, com seus respectivos grupos pontuais, para comparação direta com os isômeros imediatamente acima. Os vértices dos poliedros que são simetricamente equivalentes têm a mesma cor.

Fonte: elaborado pelo autor.

## 5.7 Conclusões

Foi desenvolvido um novo algoritmo genético, designado por QGA, com novos operadores e que busca por estruturas estáveis, ou meta-estáveis, de clusters atômicos em superfícies de energia (*energy landscapes*) descritas por primeiros princípios. O algoritmo permitiu com sucesso uma análise superior de pequenos aglomerados de ligas metálicas, em particular do sistema Na-K. Com a finalidade de comparar desempenho, o novo algoritmo QGA foi empregado com um potencial interatômico analítico e demonstrou um desempenho superior do que o seu antecessor (GA-1) na busca de aglomerados pequenos de ligas Na-K para várias composições (partindo das mesmas condições iniciais). O acoplamento entre o algoritmo genético e cálculos *ab initio*, ao nível DFT e MP2, das energias e de otimização das coordenadas dos clusters provou ser muito útil na descoberta de estruturas mais realistas, e seguramente mais confiáveis como condições iniciais para tratamento *à posteriori* com métodos mais sofisticados, e.g. *Coupled-Cluster*. Como o QGA inclui os efeitos quânticos na sua busca por estruturas estáveis, sua superioridade com relação a outros algoritmos similares foi evidenciada quando forneceu estruturas muito próximas daquelas determinadas por métodos de *Coupled-Cluster* (com pequenas diferenças quantitativas), mesmo partindo de condições iniciais absolutamente aleatórias.

Contudo, o algoritmo sofre de uma deficiência grande quando aplicada a nanoligas, nomeadamente o aumento rápido de possíveis estruturas (*homotops*) devido à permutação dos átomos, mesmo tratando-se de sistemas razoavelmente pequenos. Para sistemas com múltiplas espécies o algoritmo genético, ou qualquer outro algoritmo com o mesmo fim, precisa não só de buscar as configurações espaciais atômicas mais estáveis, como também encontrar, entre várias possibilidades, a melhor atribuição de átomos de diferentes tipos às posições individuais da estrutura. Como resultado geral, o crescimento exponencial de mínimos locais não-degenerados na superfície de energia, terá mais um fator multiplicativo derivado da análise combinatória local dos diferentes tipos atômicos. Resumindo, trata-se de um problema de otimização simultâneo em dois domínios métricos: (a) o domínio das coordenadas espaciais (com a distância Euclidiana) e (b) o domínio das permutações de tipos atômicos, onde exemplos de métricas podem ser encontrados em (SCHIAVINOTTO; STÜTZLE, 2007). Existem alguns trabalhos recentes na literatura que propõem novas metodologias para resolver este problema de “bi-otimização” (SCHEBARCHOV; WALES, 2015; SCHEBARCHOV; WALES, 2014; SCHEBARCHOV; WALES, 2013; LAI et al., 2011). Em geral, são estratégias de resolução com um custo computacional significativo, porque na busca da permutação ótima dos tipos atômicos (mínimo local), vários cálculos de energia são realizados toda a vez que dois tipos diferentes de átomos são trocados de posição entre si. Isso é algo a ser ponderado na sua implementação em algoritmos genéticos do tipo *ab initio*. Uma proposta alternativa consiste no cálculo da variação da energia, que resulta do reordenamento dos tipos atômicos nas coordenadas da estrutura otimizada, através

da teoria perturbativa de primeira ordem (WEIGEND, 2014). Contudo, pela sua natureza perturbativa, essa metodologia só pode ser aplicada a sistemas bimetálicos com números atômicos próximos entre si.

# 6 Aplicação de algoritmos genéticos para a determinação de condições experimentais ideais de sistemas de liberação de fármacos.

## 6.1 Introdução

Tem havido recentemente um interesse crescente em estudos de liberação controlada de drogas a partir de formas farmacêuticas sólidas. Sistemas de liberação de drogas devem ser desenvolvidos tendo em conta os aspetos económicos quando escalados à produção industrial, ou seja, a razão custo-benefício deverá ser sempre um item presente na formulação farmacêutica, mas sem nunca, claro, comprometer o objetivo terapêutico da droga. Isto impulsionou a pesquisa, desenvolvimento e inovação na área farmacêutica no sentido de buscar novas matérias primas de baixo custo para a manufatura de sistemas eficientes de liberação, como também na formulação de novas técnicas de encapsulamento (ZHANG et al., 2013, e referências nele contidas). Contrariamente ao que acontecia no passado, quando a formulação de medicamentos era baseado mais no método de erro e tentativa, fundamentado no conhecimento e experiência até então adquiridos (*educated guess*), mas com um alto custo económico e logístico, as abordagens modernas empregam metodologias mais sistemáticas e baseadas na otimização e exploração de grandes intervalos de valores possíveis dos parâmetros da formulação (SINGH et al., 2005; ALGAHTANI et al., 2014). O elemento-chave deste tipo de metodologias, designadas genericamente por Planejamento de Experimentos, (em inglês *Design of Experiments*, DOE), é sem dúvida a modelagem e a simulação do fenómeno de liberação da droga de um dado excipiente (HUANG et al., 2013). Daqui decorre então a importância crucial de se poder quantificar a dependência dos mecanismos de transporte envolvidos na liberação do fármaco das propriedades físico-químicas do material que constitui o excipiente. Em geral, os tratamentos terapêuticos consistem na aplicação de um fármaco em alguma região específica do corpo, ou mais especificamente ao nível da célula, o que significa que a liberação desse fármaco deve ser feita de forma controlada e sustentável de modo a conservar a sua concentração na corrente sanguínea dentro dos limites de segurança aceitáveis. Uma liberação controlada e eficiente reduz potencialmente efeitos secundários indesejáveis. Devido ao seu baixo custo e facilidade de produção, o procedimento usual consiste na dispersão do fármaco num excipiente hidrofóbico ou hidrofílico (MADERUELO et al., 2011, e.g. hidroxipropilmetilcelulose, HPMC, um derivado da celulose) de modo que o processo de liberação controlada no meio biológico

seja conseguido. Frequentemente a designação genérica que esta forma farmacêutica (i.e., fármaco-excipiente) recebe na literatura especializada é de matriz. Em geral a liberação de qualquer fármaco de uma dada matriz (fabricado a partir de uma biocerâmica ou de um polímero biodegradável) pode envolver, separadamente ou combinados, os fenômenos físicos de dissolução, erosão e difusão. Uma vez que o comprimido que carrega o princípio ativo entra em contato com a água ou com um fluido fisiológico, ocorre o fenômeno de embebição: o fluido é absorvido pelo material poroso da matriz, provocando o aumento do seu volume e iniciando a etapa da dissolução da droga. Uma vez que a droga esteja parcialmente dissolvida, dá-se a sua difusão devido ao gradiente de concentração na região que separa o comprimido do meio externo. No caso de polímeros insolúveis, a transferência de massa por difusão dá-se após clivagem das cadeias poliméricas (erosão). Vários modelos com diversos graus de sofisticação têm sido propostos para descrever a liberação de fármacos em função do tempo através de fórmulas matemáticas simples e compactas (para uma revisão recente ver Peppas e Narasimhan (2014)), mas uma modelagem mais completa dos mecanismos de transporte só é possível com um tratamento numérico. Nos casos em que não existem os processos de erosão da matriz ou embebição (ou ocorrem em escalas de tempo curtos, quase instantaneamente) e moléculas da droga não interagem entre si, a liberação é basicamente controlada pelo mecanismo de difusão estacionária cujo fluxo é dado pela primeira lei de Fick, um processo bem compreendido, com uma formulação matemática precisa para qualquer geometria do excipiente e enraizado em primeiros princípios (CRANK, 1975). Contudo, ainda assim soluções analíticas simples só são obtidas quando em regimes bastante restritos, nomeadamente difusividade do fármaco constante, condições de contorno perfeitas do tipo sumidouro, fronteiras fixas e um meio externo tido como infinito. Quando a dissolução ou a erosão tornam-se relevantes, o tratamento matemático pode tornar-se, conseqüentemente, complicado já que a difusão passa a depender de vários parâmetros, nomeadamente, a composição da matriz (proporção droga/excipiente), geometria, volume da expansão devido à embebição, erosão, dissolução do polímero, concentração inicial do fármaco (*drug loading*) e o limite de solubilidade da droga na matriz. Deste modo, dependendo do grau de simplificação da cinética que está por detrás do processo de liberação, pode-se obter uma relação analítica, implícita ou explícita, entre as variáveis independentes, como a fração da massa liberada em função do tempo, e as variáveis dependentes do problema, tais como as propriedades físico-químicas da matriz. Do ponto de vista estritamente teórico, deseja-se que as fórmulas matemáticas sejam explícitas e o mais simples possível de modo que os testes de viabilidade de diferentes rotas de manufatura de matrizes sejam rápidos, bem como os processos de controle de qualidade. Vários métodos estatísticos têm sido propostos para verificar a similaridade entre os perfis de liberação de matrizes de teste e os de referência para decidir qual o melhor modelo que descreve a dissolução e difusão da droga (COSTA; LOBO, 2001). Contudo, devido ao elevado número de parâmetros que podem influenciar os mecanismos de transporte, é usual fazer

um corte no espaço de parâmetros e, posteriormente, uma análise de regressão não-linear para ajustar um determinado tipo de modelo aos dados experimentais (FU et al., 1976, por exemplo).

Muito recentemente, uma abordagem complementar a estes métodos estatísticos tradicionais foi promovida com base no uso de redes neurais artificiais (do inglês *artificial neural networks*, ANN; para uma revisão no assunto ver Sun et al., 2003, e suas referências). Redes neurais artificiais são modelos computacionais capazes de realizar o aprendizado de máquina e o reconhecimento de padrões nos dados. Esta abordagem tem provado ser relevante na predição de parâmetros de experimentos ideais para uma dada liberação controlada. A rede neural utiliza o conjunto dos dados experimentais disponíveis para treinamento e correlaciona-os com os parâmetros de entrada de uma dada formulação de teste através da otimização dos valores dos pesos da rede com alguma técnica de minimização. Esta metodologia funciona sem a necessidade de estabelecer *a priori* uma relação funcional entre as variáveis dependentes e independentes, embora na prática é por vezes utilizado um modelo de aceitação geral apenas para simular um número maior de experimentos para o treinamento da rede (quando o número de experimentos reais é pequeno). Após a etapa de treinamento, a rede neural permite prever rapidamente parâmetros de uma nova hipotética formulação (parâmetros tais como a geometria e propriedades físico-químicas da matriz) para qualquer perfil de liberação de fármaco que seja proposto (assumindo que as condições experimentais sejam aquelas durante o treinamento da rede). O uso das redes neurais tem contudo algumas desvantagens, a saber, o fato de tratar-se apenas de um modelo computacional de ajuste (*fitting*) que não permite nenhum *insight* acerca dos mecanismos de dissolução e difusão da droga. Foi neste contexto que (REIS et al., 2004) demonstrou a aplicabilidade da metodologia de redes neurais a sistemas experimentais reais, nomeadamente a formulação sólida de hidrocortisona numa matriz biodegradável e de complexos de ródio (II) (e.g., o butirato como ligante) em matrizes de biocerâmica. O conjunto de dados usado para a fase de treinamento da rede neural (fracção de massa de fármaco liberado versus tempo) consistiu na união de dados reais provenientes do trabalho de (FU et al., 1976) com dados que foram criados “artificialmente” através da aplicação da equação de Higuchi (HIGUCHI, 1963), previamente ajustada aos experimentos de FU et al., 1976. Após a fase de treinamento, os autores mostraram que com a submissão de dados experimentais novos, tanto para curtos como para longos períodos de tempo de liberação, a rede neural era capaz de prover os parâmetros de entrada da formulação, tais como a solubilidade do fármaco, sua carga inicial na matriz, e o raio e espessura da matriz. Contudo, os mesmos autores notaram que este problema inverso (que consiste em partir das curvas de liberação para chegar nos parâmetros da matriz) é um problema que admite múltiplas soluções e que por isso as redes neurais, bem como outros métodos de análise de regressão, só podem dar uma resposta razoavelmente correta, mas incompleta.

Sendo assim, é desejável do ponto de vista experimental e tecnológico possuir um espectro amplo de valores para os parâmetros físico-químicos de uma matriz com uma dada composição, que quando combinados reproduzem, com erros pequenos, as frações pré-estipuladas de massa de fármaco liberadas em determinados instantes de tempo. A posse deste conjunto de parâmetros irá permitir a exploração de novas rotas eficientes de formulação de novas composições e geometrias de matrizes que podem se revelar mais viáveis economicamente. Nas próximas secções iremos mostrar como o problema inverso de inferência dos parâmetros do modelo de liberação do fármaco de uma dada matriz pode surgir e como pode ser formalizado. Iremos mostrar também que se trata de um problema mal-colocado que exhibe múltiplas soluções (i.e. múltiplos conjuntos de parâmetros), que pode ser traduzido como um problema de exploração de mínimos locais de uma hipersuperfície. Na sequência descreveremos a metodologia utilizada para explorar todas as soluções possíveis, e que é uma variante do algoritmo genético padrão baseado num modelo arquétipo de liberação de fármaco. O modelo utilizado neste trabalho é o modelo semi-empírico de Higuchi (HIGUCHI, 1961; HIGUCHI, 1963), e cuja motivação é devida sobretudo à sua simplicidade analítica e da sua ampla utilização na área farmacêutica. Outros modelos de liberação serão também discutidos. Em principio nosso algoritmo proposto é independente do grau de sofisticação do modelo de liberação adotado, embora possa incorrer em alguma penalidade em termos de alto custo computacional.

## 6.2 Metodologia

Um dos processos farmacêuticos disponíveis para alcançar uma liberação sustentada de fármaco é por meio de excipientes poliméricos hidrofílicos comprimidos juntamente com os princípios ativos para formar a forma farmacêutica sólida: comprimidos, pastilhas, drágeas e cápsulas. O seu desenho experimental é bastante desafiador e muitas vezes de difícil previsibilidade uma vez que durante o processo de manufatura desenvolvem-se relações não-lineares complexas entre as diversas variáveis, nomeadamente a composição da matriz, as condições experimentais da manufatura e as características finais da curva de liberação, o que pode muitas vezes resultar em produtos finais com curvas de liberação muito distintas das curvas que teriam sido planejadas.

Tradicionalmente a exploração deste espaço enorme de possibilidades tem sido feito através da utilização de uma multiplicidade de métodos de várias variáveis enraizados ora na inteligência artificial ora nos métodos estatísticos, a saber, análise de superfícies de resposta (CHOI et al., 2014; CHATZIZACHARIA; HATZIAVRAMIDIS, 2014; NAZZAL; KHAN, 2006; KIKUCHI; TAKAYAMA, 2010, RSM, do inglês, *response surface analysis*); redes neurais artificiais (SUN et al., 2003); modelos de árvores de decisão (SHAO et al., 2007; HUANG et al., 2009, do inglês, *model decision trees*); projeções ortogonais a estruturas latentes (O2-PLS, do inglês, *orthogonal projections to latent structures*), um método estatístico de

projeção multivariada de dados que tenta capturar a covariância máxima entre as variáveis observadas e as variáveis preditoras ou independentes (TRYGG; WOLD, 2003; DUMAREY et al., 2015); sistemas neuro-fuzzy baseados na lógica neuro-fuzzy (LANDÍN et al., 2009; SHAO et al., 2006); métodos de aprendizado de máquina (GAMS et al., 2014); e outros métodos robustos menos popularizados por serem mais especializados (SHIN et al., 2014, Tabela 1, p. 1019). A maioria das técnicas enunciadas acima tentam modelar ou inferir situações de liberação bastante complexas, otimizando as variáveis de resposta (fração massa liberada de fármaco) em função dos diversos parâmetros não-lineares que caracterizam o mecanismo de liberação : carga de fluido externo capturado pela matriz (embebição); perda de massa; constante de difusão; índice de gelificação; e a compressibilidade e dissolução da forma farmacêutica sólida (comprimidos, drágeas, cápsulas). Por esta razão, apesar de serem técnicas de inferência valiosas, elas são simultaneamente limitadas no seu escopo. É, portanto, importante delimitar o espaço de possibilidades de formulação de matrizes dentro do que é já conhecido (*educated guesses*), sobretudo se o conhecimento só pode ser adquirido com experimentos de alto custo (FACCO et al., 2015).

Assim, propomos neste trabalho um método simples de delinear este espaço de possibilidades através da otimização das variáveis básicas que caracterizam uma dada matriz (e.g., carga inicial do fármaco, solubilidade do fármaco na matriz, e geometria) para projetar sistemas farmacêuticos matriciais com taxas de liberação controlada que fiquem dentro dos limites terapêuticos. Como já foi referido anteriormente, este tipo de problema constitui um problema inverso mal-colocado: ele admite uma multiplicidade de conjuntos de parâmetros, ou seja, diferentes matrizes, que levam à mesma, ou próxima, curva de liberação de fármaco. Contudo, sob o ângulo de visão econômico, esta indeterminação pode constituir uma vantagem, uma vez que oferece a possibilidade de explorar as melhores soluções do ponto vista econômico e logístico. Especificamente, a nossa proposta é de utilizar algoritmos genéticos (AG, doravante) com regras especialmente desenhadas, que iremos discutir em breve, para resolver este problema de otimização. Uma das etapas chave da nossa metodologia é a adoção de um modelo teórico que descreva a liberação de fármaco de uma dada matriz ao longo do tempo, e que tenha sido devidamente ajustada com dados experimentais. Podemos assumir um modelo com uma descrição analítica, o que pode facilitar todo o procedimento, mas nada impede que possa ter uma descrição complementar numérica. Numa analogia muito próxima com a metodologia estatística de análise de superfície de resposta, podemos explorar subsequentemente a relação entre a variação da curva de liberação (variável dependente) e os parâmetros da matriz correspondente. Vamos em primeiro lugar introduzir o conceito de liberação de fármaco fracionária no instante  $t$ ,  $f(t) = M(t)/M_\infty$ , onde  $M(t)$  é a massa do soluto (fármaco) que foi liberada no instante  $t$  e  $M_\infty$  seria a massa total (formal) liberada no tempo infinito. O perfil de liberação  $f(t)$  depende parametricamente da geometria da matriz, se é plana, esférica ou cilíndrica, e das suas propriedades, isto é, se está no estado vítreo ou no estado “borrachoso” (elastômero;

do inglês, *rubbery state*). Adicionalmente, poderá depender também da forma como o fármaco está distribuído na matriz. Quando estes parâmetros variam em magnitude, vários perfis de liberação,  $f(t)$ , são obtidos. Uma vez eleita a curva alvo de liberação para o sistema farmacêutico em estudo, seja  $f_{ref}(t)$  o perfil de referência, podemos definir um índice, que passamos a designar por índice de similaridade, que quantifica o quão diferentes são as outras curvas possíveis quando comparadas com a curva de referência. O índice, ou coeficiente, de similaridade que nós adotamos foi o chamado fator de diferença (do inglês, *difference factor*)  $\mathcal{F}_1$  definido na literatura (COSTA; LOBO, 2001) como

$$\mathcal{F}_1 = \frac{\sum_{j=1}^N (f(t_j) - f_{ref}(t_j))}{\sum_{j=1}^N f(t)}, \quad (6.1)$$

onde  $t_j$  representa os instantes de tempo da amostragem.

Por extensão, a funcional  $\mathcal{F}_1$  depende também parametricamente da geometria e propriedades da matriz em estudo, e subsequentemente define uma hipersuperfície com estes parâmetros. Tendo isto em mente, nós podemos associar o problema inverso de encontrar múltiplas soluções com o problema dual de explorar a hipersuperfície de  $\mathcal{F}_1$  e mapear todos os mínimos locais, onde os perfis  $f(t)$  estariam muito próximos da curva de referência  $f_{ref}$ . Um exemplo de hipersuperfície é mostrada na Figura 34.

Este exemplo particular resulta da modelagem da liberação por difusão de um soluto, inicialmente disperso num sistema farmacêutico monolítico (não heterogêneo) cilíndrico, num meio externo assumido infinito (KHAMENE; ABDEKHODAIE, 2015). Os parâmetros deste modelo são a carga inicial do fármaco (concentração inicial),  $A$ , o limite de solubilidade do fármaco na matriz,  $C_s$ , o coeficiente de difusão,  $D$ , assumido independente da concentração do fármaco, e o raio cilíndrico da matriz,  $S_0$ . Além disso, o modelo pressupõe que a quantidade de fármaco inicialmente presente na matriz ( $A$ ) é substancialmente maior do que a sua solubilidade na matriz ( $C_s$ ), a dissolução é instantânea (não há tempo para embebição da matriz), o que implica que a difusão do fármaco é o mecanismo que limita a taxa de liberação, e finalmente a difusão no topo e base da forma cilíndrica é desprezível. Durante a liberação do fármaco a matriz adota uma configuração heterogênea, isto é, duas fases distintas: na região central (caroço) o fármaco ainda está na fase sólida, não-dissolvido, enquanto que na camada externa o soluto encontra-se totalmente dissolvido. A frente de difusão, com raio  $R(t) < S_0$ , e que separa as duas fases distintas, desloca-se na direção do centro da matriz até eventualmente todo o fármaco se dissolver. Para mais detalhes ver o Apêndice D. A concentração do fármaco na camada externa, onde ocorreu a dissolução, é função do raio e do tempo, e é determinada pela difusão no regime transiente (não estacionário) que é governada pela segunda lei de Fick (CRANK, 1975). Esta é uma equação diferencial parcial que pode ser transformada em uma equação diferencial ordinária após uma mudança de variáveis adequada (KHAMENE; ABDEKHODAIE, 2015). Uma vez obtida a função  $R(t)$ , o *front* da difusão, a determinação

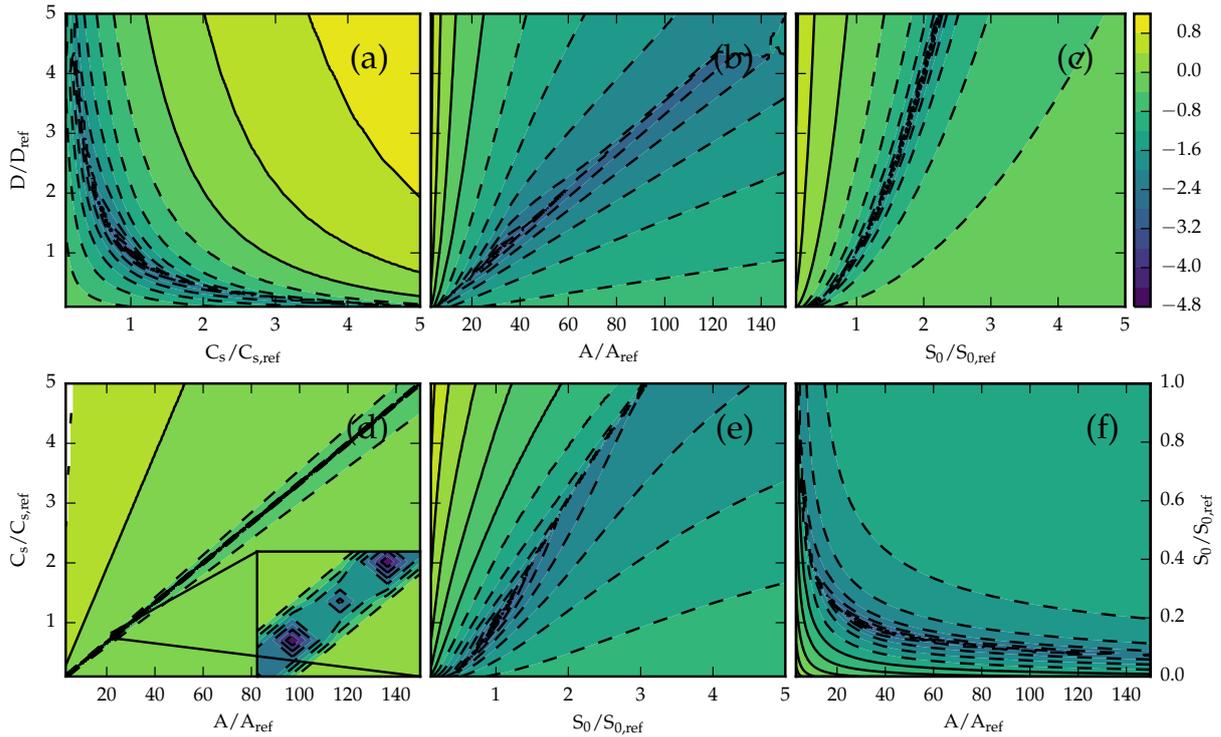


Figura 34: Mapas de contorno das seções de corte da hipersuperfície quadridimensional  $\log_{10}(\mathcal{F}_1)$  de um sistema farmacêutico cilíndrico (comprimido). Em cada mapa dois parâmetros variam, enquanto que os outros dois permanecem constantes com os seus valores de referência (no caso, o valor unitário). A definição de cada um dos parâmetros está no texto. As figuras do topo, da esquerda para a direita, compartilham o mesmo eixo vertical, a saber,  $D/D_{ref}$ , enquanto que as figuras embaixo compartilham a mesma coordenada vertical,  $C/C_{ref}$ , com exceção da figura (f). A figura (f) tem o seu eixo vertical situado à direita, a fim de preservar a proporção da altura versus largura das outras figuras. Linhas de nível tracejadas delimitam regiões onde  $\log_{10} \mathcal{F}_1$  é negativo, ou seja, regiões de parâmetros onde a curva de liberação  $f(t)$  é muito próxima da curva de referência. A legenda à direita da figura (c) mostra a gradação da cor em função dos valores da função  $\log_{10} \mathcal{F}_1$ .

Fonte: elaborado pelo autor.

da fração de massa de fármaco liberada com o tempo,  $f(t)$ , é automática. Para maiores detalhes técnicos direcionamos o leitor para o trabalho de Khamene e Abdekhodaie (2015). Se este cálculo numérico for repetido várias vezes para várias combinações dos parâmetros da matriz, podemos obter a hipersuperfície  $\mathcal{F}_1$  (Equação 6.1) como mostrada na Figura 34. Nesta figura mostramos todos os mapas correspondentes às variações simultâneas de pares do conjunto  $\{ A, C_s, D, S_0 \}$ . Em cada mapa pares de parâmetros variam enquanto os restantes são mantidos constantes com seus respectivos valores de referência. Sem perda de generalidade tomamos o perfil de referência  $f_{ref}$  com todos os seus parâmetros  $\{ A_{ref}, C_{s,ref}, D_{ref}, S_{0,ref} \}$  fixos com valores unitários. Os gráficos da Figura 34 mostram curvas

de nível com graduação de cores <sup>1</sup> onde as linhas tracejadas delimitam regiões onde  $\log_{10} \mathcal{F}_1$  tende assintoticamente para  $-\infty$ . É interessante notar que se ampliarmos uma pequena região do vale central, como ilustrado na Figura 34 (d), encontramos um conjunto alinhado de regiões disjuntas que são mínimos locais de  $\log_{10} \mathcal{F}_1$ . Este é um padrão que se repete para todas os mapas da Figura 34. Estas observações permite-nos lançar a hipótese de que o padrão de mínimos locais pode aparecer para outras matrizes com outras geometrias, e de facto ele é observado para o caso esférico (Figura 35) e planar (Figura 36).

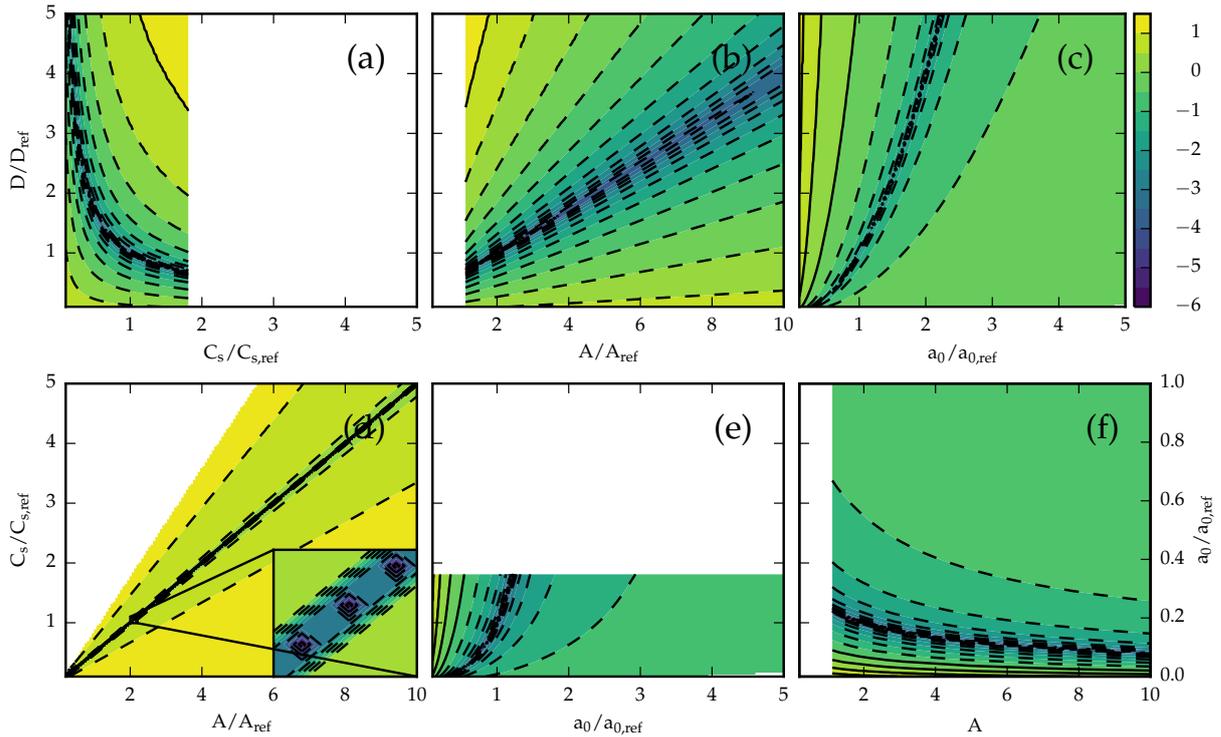


Figura 35: Mapas com curvas de nível para as seções de corte da hipersuperfície quadridimensional  $\log_{10}(\mathcal{F}_1)$  de um sistema farmacêutico esférico. As regiões em branco correspondem a curvas de liberação que são inválidas, isto é, com  $A/C_s < 1$ . Todos os parâmetros têm a mesma definição que no caso cilíndrico da Figura 34, exceto  $a_0$  que representa o raio da matriz esférica.

Fonte: elaborado pelo autor.

Para o caso da liberação por difusão de um fármaco disperso numa matriz esférica, com a condição de contorno externa de um sumidouro perfeito, a equação diferencial que descreve a cinética da liberação (com a frente de difusão deslocando-se para o centro) é resolvida através da técnica *refined integral method*, onde é assumido um perfil analítico para a concentração do fármaco na região onde está dissolvido (LEE, 1980). Esta metodologia tem sido utilizada com sucesso em problemas gerais de difusão com condições fronteiras

<sup>1</sup> Esta técnica de visualização é semelhante à técnica de representação de um terreno em cartografia, denominada hipsometria.

móveis (VOLKOV; LI-ORLOV, 1970 apud LEE, 1980). A descrição matemática deste problema de transferência de massa resulta numa expressão analítica para a massa fracionária liberada  $f(t)$  embora a expressão da distância do *front* de difusão em função do tempo é uma equação implícita que só pode ser resolvida numericamente (ver detalhes no Apêndice C).

Com tudo o que foi dito acima, fica claro que o problema inverso de encontrar combinações múltiplas de parâmetros, ou no fundo, diferentes matrizes, que reproduzem uma dada curva de liberação de fármaco pode ser resolvido com o problema dual de localizar os mínimos locais da hipersuperfície definido pela funcional  $\mathcal{F}_1$ . Este problema de otimização multimodal pode ser abordado pelos algoritmos heurísticos de inteligência artificial baseados em populações. O que propomos aqui é um algoritmo genético com os operadores padrão de cruzamento (*crossover*) e de mutação complementados com um método de *niching* para promover a formação de múltiplas sub-populações localizadas em regiões de busca dispares, uma vez que o que se pretende aqui é localizar vários mínimos locais e não apenas a solução única global. Como exemplo de uma aplicação real do algoritmo proposto, iremos utilizar o conjunto de dados do trabalho de Reis et al. (2004), onde foram usados para validar o modelo de rede neural com os experimentos de liberação de hidrocortisona em matrizes biodegradáveis (FU et al., 1976). Em particular o algoritmo genético será complementado com o modelo teórico de Higuchi (1961), Higuchi (1963), um modelo bem estabelecido na literatura e que foi originalmente proposto para explicar a liberação de fármacos em pomadas e cremes (matrizes planares). Sua aplicabilidade tem sido, contudo, bastante ampla e tem encontrado sucesso na descrição da curva de liberação de fármacos em agentes derivados da celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), especialmente nas fases iniciais da liberação onde são satisfeitas as restrições físicas do modelo (PEPPAS; NARASIMHAN, 2014; SIEPMANN; PEPPAS, 2012; PAUL, 2011; SIEPMANN; PEPPAS, 2011). Baseando-se numa aproximação de pseudo-estado estacionário, Higuchi (1961) conseguiu derivar uma expressão relativamente simples que descreve bem a cinética complexa de difusão do fármaco, e que prevê que a massa liberada acumulada é diretamente proporcional à raiz quadrada do tempo (ver detalhes no Apêndice E). Além disso, a constante de proporcionalidade tem um significado específico uma vez que envolve explicitamente as propriedades do veículo:

$$f(t) = \left[ \frac{8D}{Rh_0^2} \left( 1 - \frac{1}{2R} \right) \right]^{\frac{1}{2}} t^{1/2}, \quad (6.2)$$

onde  $R = A/C_s$ . O parâmetro  $h_0$  representa a espessura do excipiente na aproximação unidimensional (*slab approximation*; e.g., um comprimido muito fino), com todos os outros parâmetros já anteriormente definidos. É evidente que é possível regular a taxa de liberação do fármaco, variando  $A$ ,  $D$  e  $C_s$ . A solubilidade pode ser variada, por exemplo, modificando o pH efetivo do excipiente (veículo) para fármacos hidrofóbicos, diminuindo o tamanhos das partículas da droga ou através da complexação. Por sua vez,  $D$ , que é o coeficiente de difusão, é inversamente proporcional à viscosidade microscópica do veículo transportador,

e pode ser então modificado desta maneira.  $A$ , a concentração inicial da droga, pode ser mais facilmente susceptível a grandes variações. Interessante notar que na Equação 6.2 não aparece explicitamente a concentração do fármaco em função do tempo, o que seria razoável supor uma tal dependência. Seguindo o trabalho de Reis et al. (2004), nós iremos adotar o modelo de Higuchi com os parâmetros presentes na Tabela 8. A hipersuperfície correspondente de  $\mathcal{F}_1$  é mostrada na Figura 36 e apresenta características topográficas muito semelhantes às hipersuperfícies das outras duas geometrias.

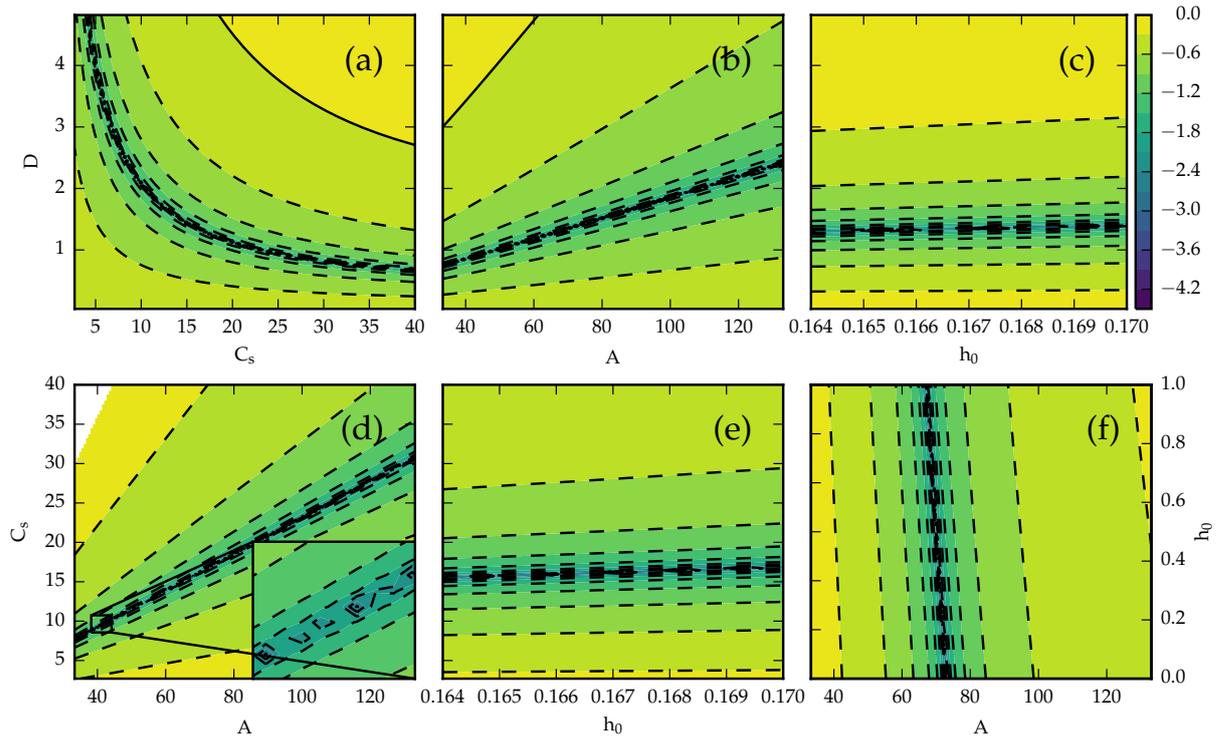


Figura 36: Mapas com curvas de nível para as seções de corte da hipersuperfície quadridimensional  $\log_{10}(\mathcal{F}_1)$  de um sistema farmacêutico planar de acordo com o modelo de Higuchi. Os limites inferior e superior de cada um dos parâmetros são provenientes da Tabela 8. A região ampliada do painel (c) revela a uma configuração espacial de mínimos locais semelhante ao observado para outras geometrias.

Fonte: elaborado pelo autor.

Iremos descrever na próxima seção a metodologia que propomos para resolver o problema inverso de encontrar as várias matrizes possíveis que dão origem à mesma (ou próxima da) curva de liberação (Equação 6.2) de um determinado fármaco.

### 6.2.1 O algoritmo genético na otimização de sistemas farmacêuticos

Os algoritmos genéticos são métodos meta-heurísticos que não dependem fortemente da solução inicial (ponto inicial) na otimização de um determinado problema, ao contrário

Tabela 8: Valores dos parâmetros de referência do modelo de Higuchi para a liberação da hidrocortisona dispersa em matrizes poliméricas de HPMC. O modelo é utilizado para fazer o *benchmark* do desempenho do algoritmo genético proposto no texto. Os limites inferior e superior de cada um dos parâmetros definem um envelope em torno da curva de liberação de referência cuja tamanho engloba as frações de fármaco liberadas nas quatro matrizes que foram analisadas por Fu et al. (1976, frações de  $\sim 30\% - 60\%$  ao fim de 100 dias.). Estes dados foram também utilizados na validação e análise da rede neural proposta por Reis et al. (2004).

Parâmetro	referência	limite inferior	limite superior
$A(mg/cm^3)$	70.0	33.3	133.1
$C_s(mg/cm^3)$	16.2	2.7	40.0
$D/10^{-5}(cm^2/day)$	1.35	0.042	4.82
$h_0(cm)$	0.167	0.164	0.170

Fonte: Reis et al. (2004)

das técnicas de otimização de primeira-ordem, tais como o método de descida mais íngreme (do inglês, *steepest descent*) ou o gradiente conjugado (do inglês, *gradient conjugate*), e os métodos de segunda-ordem, os chamados métodos de Newton. Uma das principais razões prende-se com o fato de que os algoritmos genéticos funcionam com uma população de possíveis candidatos (indivíduos) que evolui ao longo das gerações, produzindo novos candidatos, cada vez mais adaptados às características do problema, que são criados pela transformação dos seus predecessores com os chamados operadores genéticos. O objetivo final é fazer esta população evoluir para um estado de convergência onde apenas um ou alguns dos indivíduos do topo satisfazem os critérios pré-definidos e que por isso podem ser encarados como a solução final do problema de otimização. Esta proposição do algoritmo genético é na verdade uma tentativa de mimetizar o que se passa na natureza, através do mecanismo da seleção natural: numa população de organismos, de vez em quando alguns membros mudam suas características (fenótipo) por mutação, alguns são descartados por possuírem características menos favoráveis e a grande maioria sobrevive dando origem, por cruzamento, à geração seguinte de indivíduos com características mais adaptadas ao meio natural. No algoritmo genético é necessário quantificar o que se entende por indivíduo adaptado, ou então que apresenta características mais favoráveis à sua sobrevivência. Para isso é definida a figura de mérito denominada a função de *fitness* (GOLDBERG, 1989). Esta abordagem ao problema de otimização de uma hipersuperfície tem provado na prática ser muito eficiente na exploração de novas regiões do espaço de busca, em particular, na localização de regiões onde é grande a probabilidade de o mínimo global da função

nelas se encontrar (mesmo em *landscapes* irregulares onde vários mínimos locais podem dificultar a procura pelo mínimo global). A escolha apropriada dos parâmetros do algoritmo genético, a saber, o método de seleção dos indivíduos para as operações de cruzamento e mutação e suas taxas de ocorrência, determinam no geral o balanceamento entre a atividade relativa de duas estratégias: a exploração de novas áreas ainda desconhecidas do espaço de busca (*exploration*) versus aproveitar informações de pontos do espaço de busca visitados anteriormente (*exploitation*). Se qualquer uma das estratégias dominar, o algoritmo pode levar muito tempo para convergir, ou então ficar aprisionado em regiões pouco promissoras. Só os operadores de cruzamento e mutação podem ser insuficientes para trabalhar com problemas de otimização multimodais, como o problema inverso que é tema deste trabalho. O que encontramos e que é possível aumentar a eficiência do algoritmo com a simples introdução de um operador, a que passamos a designar por operador *habitat*, que identifica *clusters* disjuntos de pontos usando a distância euclidiana como métrica do espaço de busca. A segregação da população em sub-populações permite que sejam eliminados todos os indivíduos de cada sub-população, de acordo com algum critério a ser definido, com exceção do indivíduo mais otimizado (solução alfa). Com isto diminui-se a chance de o algoritmo ficar aprisionado em algum mínimo local, mas ainda pode ser insuficiente para preservar ou aumentar a diversidade no espaço de busca, e por isso é introduzido o operador imigrante que renova a população com a introdução de indivíduos aleatórios (migrantes). Este dois operadores são projetados para preservar a “especiação”, i.e., encontrar novos indivíduos que podem levar o algoritmos para regiões com outros mínimos locais, mas sem perder os mínimos que já foram identificados. Os outros operadores canônicos adotados, são o operador cruzamento de dois-pontos (do inglês, *two-point crossover*) e o operador mutação (*flip mutator*) (GOLDBERG, 1989).

Um fluxograma ilustrando a operação do algoritmo genético proposto é mostrado na Figura 37. A exploração começa com uma população de 200 curvas de liberação aleatórios (indivíduos), cada um representado pelo vetor quadridimensional  $\vec{\chi} = (A, C_s, D, h_0)$ . Tal como no algoritmo genético canônico, as componentes reais dos vetores  $\vec{\chi}$  (fenótipos) são codificadas em *strings* binárias (genótipo) e estas são concatenadas de modo a formar uma longa sequência de bits, designado no jargão da área por cromossomo. Cada uma das *strings* binárias tem o tamanho de 16 bits o que oferece precisão suficiente para a representação real (fenótipo) de cada parâmetro. O espaço de busca de cada uma das componentes dos vetores é delimitado pelo intervalo mostrado na Tabela 8 (página 114), e a sua medida de avaliação de cada vetor, a chamada função de *fitness*, é dada por  $\mathcal{F}_1$  (Equação 6.1), isto é, a solução mais adaptada da população tem o menor valor de  $\mathcal{F}_1$ . Em cada ciclo, ou geração, do algoritmo genético o tamanho da população é sempre aumentado temporariamente para além do seu tamanho original com a adição de indivíduos imigrantes aleatórios, com uma taxa de 10%. Se acontecer o fato de que a população tem um tamanho corrente inferior ao valor pré-fixado, talvez devido à ação do operador *habitat* na geração anterior, a parte

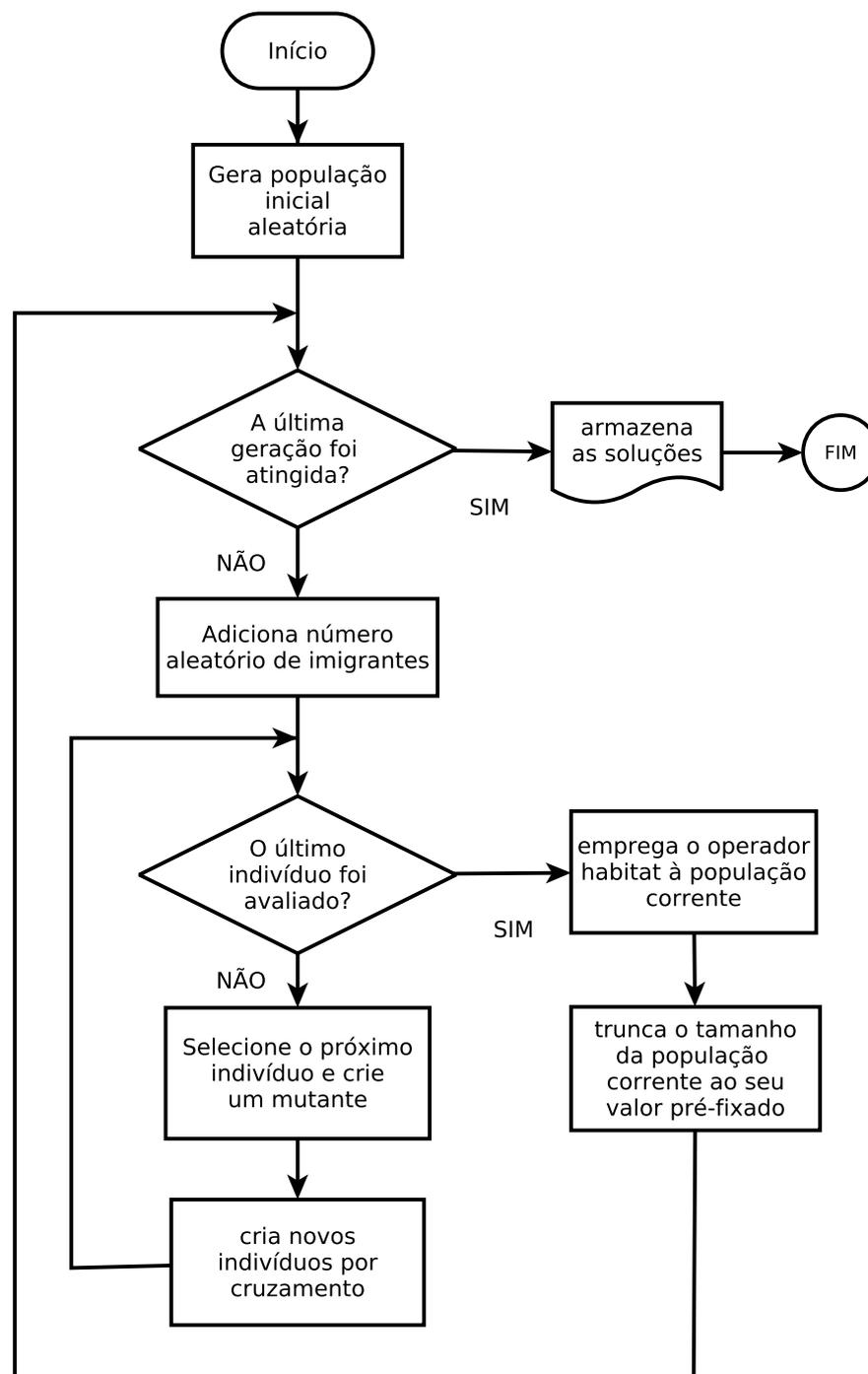


Figura 37: Fluxograma que mostra o ciclo completo correspondente a uma geração. Este algoritmo tenta localizar os mínimos locais da função  $\mathcal{F}_1$  da Figura 36. Ver o texto para mais detalhes.

Fonte: elaborado pelo autor.

que falta é também preenchida com indivíduos imigrantes. Cada membro da população é por sua vez sujeito à ação conjunta dos operadores mutação e de cruzamento. O operador

de mutação simplesmente inverte um bit aleatório do cromossomo e portanto cria um novo vetor  $\vec{\chi}$  com uma das componentes modificada. O cruzamento por sua vez combina o material genético do membro corrente com um outro membro aleatório, daqueles indivíduos que ainda não foram processados, criando dois filhos (*offspring*). Os novos indivíduos criados tanto pela mutação como pelo cruzamento são adicionados à população progenitora. Após uma avaliação da *fitness* de cada um dos seus membros, a população é ordenada: os indivíduos mais adaptados estão no topo da lista e têm os menores valores de  $\mathcal{F}_1$  encontrados. A próxima fase de operação consiste na identificação de *clusters* de indivíduos similares de acordo com a métrica euclidiana. O algoritmo de agrupamento (*clustering*) usa a distância euclidiana canônica de cada elemento com relação à centroide do grupo como critério de similaridade: todas as soluções  $\vec{\chi}_j$  com  $d_{\text{Euc}}(j, c) < 0.13$  pertencem ao mesmo *cluster* cujo centroide é  $\vec{\chi}_c$ . A distância euclidiana  $d_{\text{Euc}}$  é definida como se segue:

$$d_{\text{Euc}}(j, c) = \sqrt{\sum_k (\vec{\chi}_{c,k} - \vec{\chi}_{j,k})^2}, \quad (6.3)$$

onde  $\vec{\chi}_{j,k}$  é a componente  $k$  do vetor  $\vec{\chi}_j$ . O operador *habitat* começa por navegar a população ordenada, tomando cada indivíduo como o centroide de um putativo *cluster* e elimina todos os indivíduos que estão perto deste centroide de acordo com o critério definido acima. Estes centroides sobrevivem e passam para a geração seguinte e a população sofre conseqüentemente uma redução de tamanho. Se ainda depois desta fase o tamanho for maior do que o número de indivíduos estabelecido no começo do algoritmo (200), a população é devidamente truncada, eliminando-se todos os indivíduos menos adaptados. A convergência será atingida quando o número máximo de gerações for atingido.

### 6.3 Resultados e discussão

A hipersuperfície quadridimensional da função  $\mathcal{F}_1$  para o sistema farmacêutico planar mostrado na Figura 36 (página 113) foi sondado pelo algoritmo genético descrito na subseção 6.2.1 e todos os mínimos locais com os valores de  $\mathcal{F}_1$  dentro do intervalo  $[10^{-4}, 10^{-1}]$  foram identificados. O algoritmo genético foi programado para encontrar 200 soluções, ou seja, 200 possíveis matrizes com a mesma curva de liberação. Algumas das soluções (cerca de 24) tiveram que ser descartadas por violarem a premissa básica do modelo de Higuchi, a saber, a condição  $R = A/C_s > 1$ . Estas matrizes dão origem a perfis de liberação teóricos do hidrocortisona que praticamente se sobrepõem com a curva de referência. Isto não precisa ser necessariamente assim, ou seja, nada impede que possamos relaxar esta restrição dos perfis e permitir que sejam coletadas soluções que levam a outro perfis a ocuparem um envelope de maior tamanho em torno da curva de referência (dentro dos limites terapêuticos). As distribuições das soluções múltiplas que foram encontradas pelo algoritmo genético estão representadas nas Figuras 38, 39 e 40.

Na Figura 38 é possível visualizar rapidamente o centro, a extensão e a simetria da distribuição dos valores amostrados pelo algoritmo genético para cada parâmetro do modelo de Higuchi. Os diagramas de caixa (ver legenda da Figura 38 para uma descrição sobre este tipo de visualização, comum na área da estatística) mostram que no geral o algoritmo genético é capaz de amostrar soluções que cobrem bem o espaço de busca inicial, embora não homogêneas, já que o *bulk* da distribuição de valores, ver, por exemplo, o tamanho da caixa (amplitude interquartil), está mais concentrado à volta da mediana, especialmente no caso da constante de difusão,  $D$  (painel c). A mediana de cada distribuição segue de perto os valores dos parâmetros de referência, mas as distribuições são assimétricas. Com a única exceção do parâmetro  $C_s$  (painel b), todas as outras distribuições tendem a ser assimétricas positivas (*positively skewed*), i.e., os valores tendem a ser enviesados na direção dos baixos valores. Por outro lado a distribuição dos valores de  $C_s$  parece ser

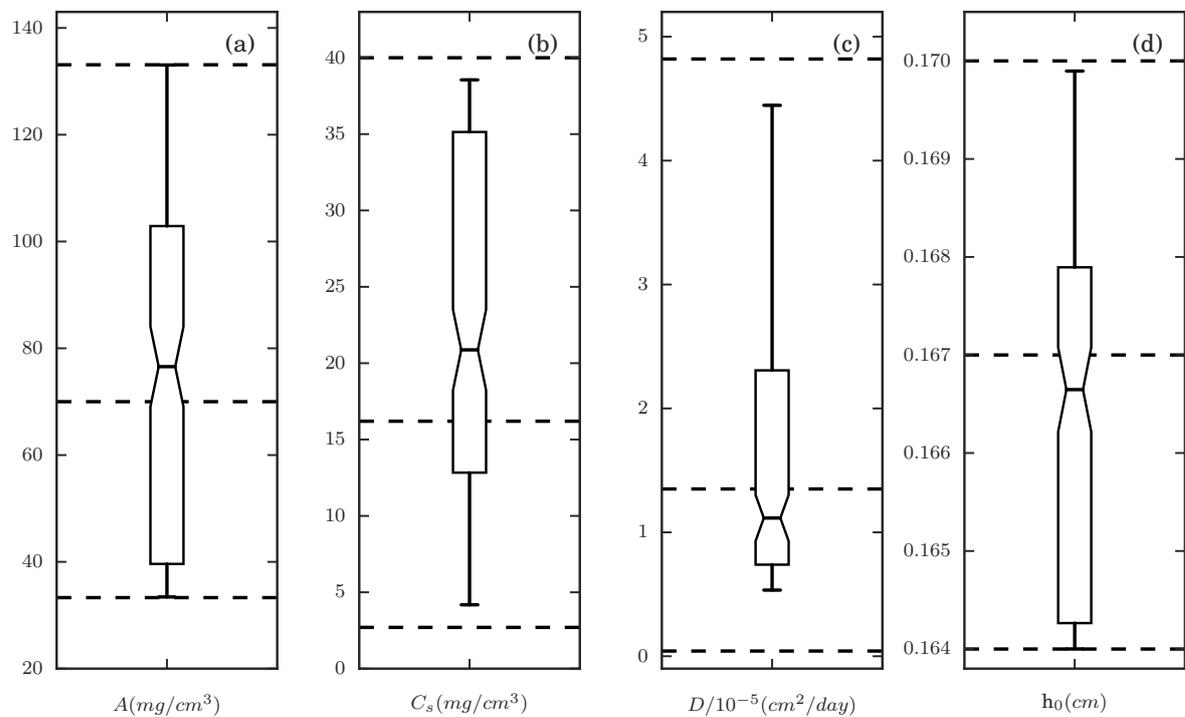


Figura 38: Distribuição estatística dos parâmetros do modelo de Higuchi encontrados pelo algoritmo genético. O gráfico de caixa (do inglês, *box-and-whisker*) para cada parâmetro sumariza a sua distribuição: a caixa é desenhada com início na posição do primeiro quartil (25th) até o terceiro quartil (75th). O traço dentro da caixa no meio da reentrância representa a mediana. Os segmentos que partem do topo e da base da caixa (“bigode”) encontram respectivamente o máximo e o mínimo da distribuição. As linhas horizontais tracejadas em cada painel estão localizadas no valor de referência do parâmetro e nos extremos do seu espaço de busca inicial (ver Tabela 8).

Fonte: elaborado pelo autor.

ligeiramente assimétrico negativo. Como veremos adiante na Figura 40, da página 121, estas observações são corroboradas pela forma geral dos histogramas e das curvas de estimação de densidade por *kernel* (KDE) mostrados nos painéis dispostos ao longo da diagonal dessa figura.

Passamos agora a explorar possíveis relações entre as distribuições dos valores dos parâmetros das matrizes-solução. Uma técnica de visualização que ajuda a interpretar hipersuperfícies e identificar possíveis agrupamentos de valores é o chamado gráfico de coordenadas paralelas (do inglês, *parallel coordinates plot*) mostrado na Figura 39. Segundo

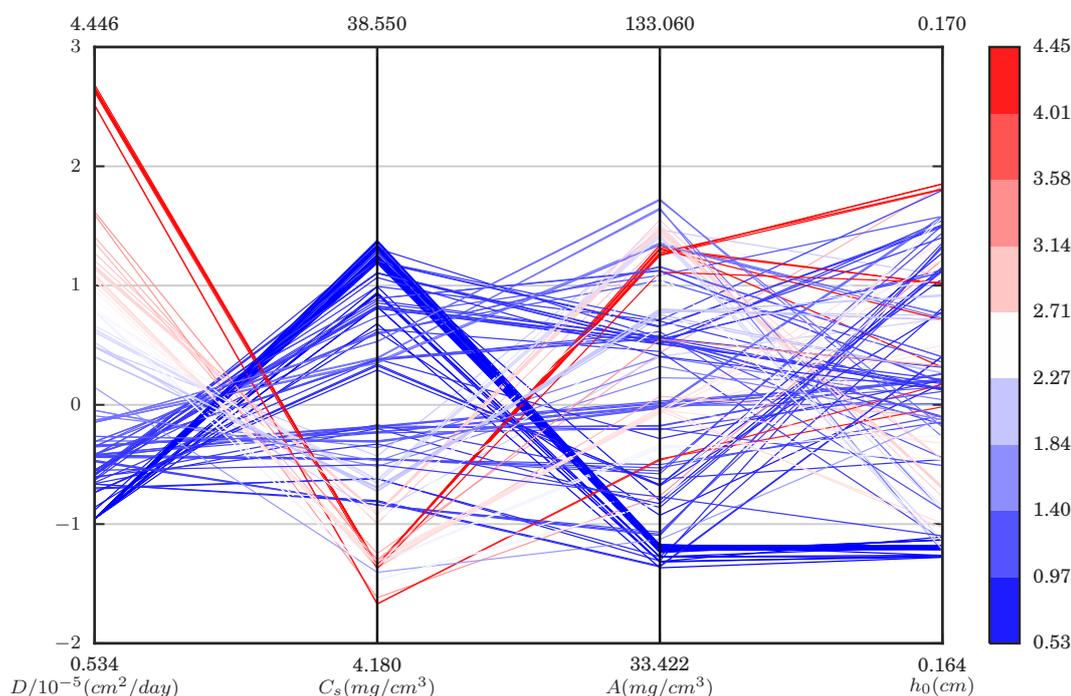


Figura 39: Gráfico de coordenadas paralelas para todas as soluções possíveis encontradas pelo algoritmo genético. Cada linha corresponde a uma possível matriz farmacêutica e conecta os parâmetros  $D/10^{-5}$ ,  $C_s$ ,  $A$  and  $h_0$  que a caracterizam. Devido ao fato de que os valores dos parâmetros são dispares entre si, eles foram normalizados de acordo com a normalização *z-scores* (ver Equação 6.4 no texto). Os valores dos limites originais de cada parâmetro são mostrados para referência no topo e na base dos eixos verticais da figura. A cor das linhas reflete o valor da constante de difusão,  $D/10^{-5}$ , de acordo com a escala indicada na barra de cor.

Fonte: elaborado pelo autor.

esta técnica, vários eixos verticais estão dispostos em pontos equidistantes em número igual ao número de variáveis: no nosso caso em particular, cada eixo representa o parâmetro do conjunto  $\{ D, C_s, A \text{ and } h \}$ . Cada matriz encontrada pelo algoritmo genético pode ser representada pela linha que resulta dos segmentos de linha reta que conectam os

valores dos diferentes parâmetros da mesma tupla. Os valores nos diferentes eixos paralelos precisam ser normalizados numa escala comum para facilitar a visualização e interpretação do gráfico. A normalização frequentemente utilizada é a chamada *z-score* e consiste na seguinte transformação:

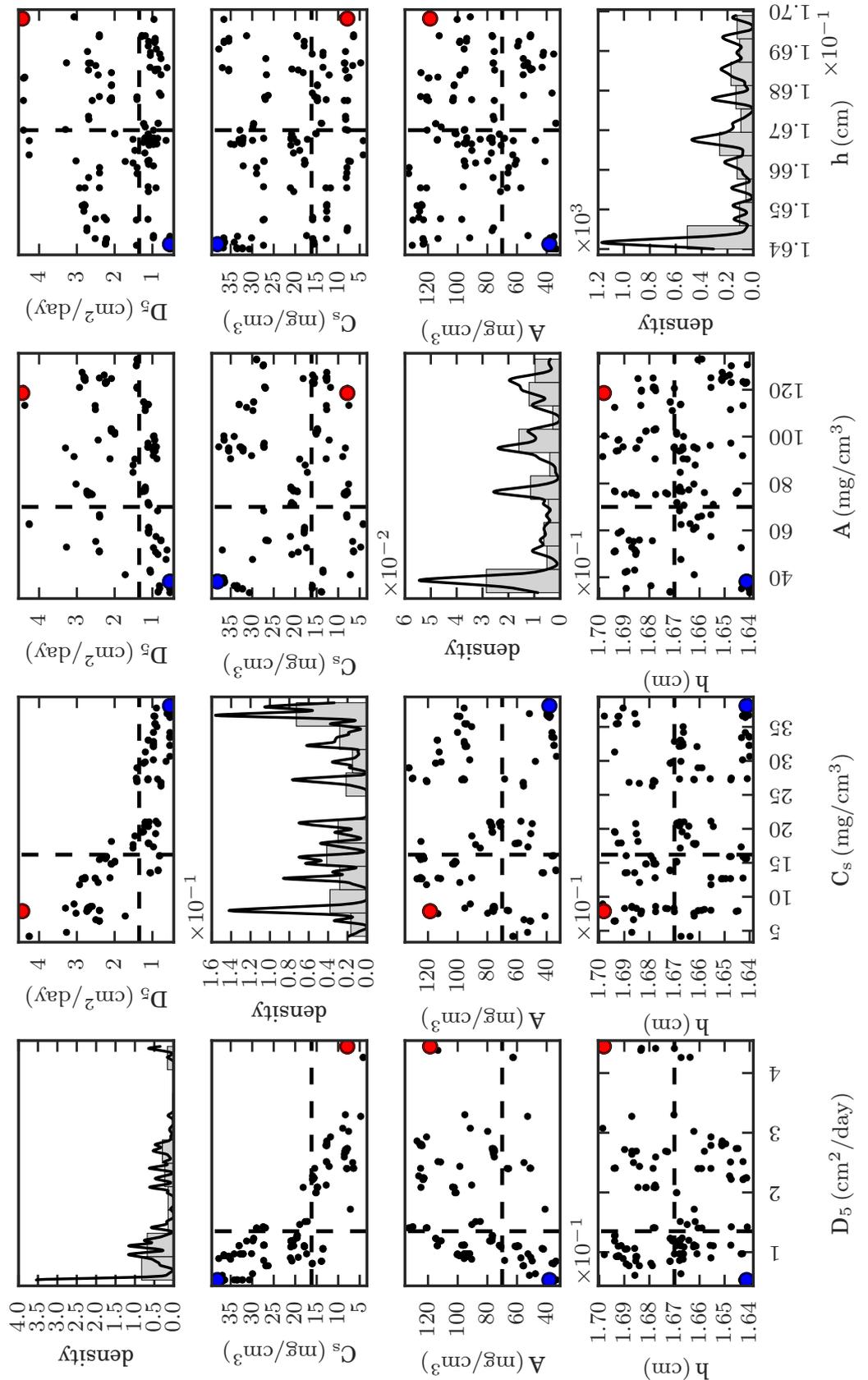
$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}, \quad (6.4)$$

onde  $\mu$  é a média da distribuição inicial,  $\sigma$  é o seu desvio padrão e  $x$  é um valor pertencente à distribuição inicial. Na Figura 39 as linhas têm cores diferentes de acordo com o valor da constante de difusão  $D/10^{-5}$ . A codificação das cores está indicada na barra de cor da figura. É imediatamente visível um agrupamento de linhas na faixa de valores baixos do coeficiente  $D$  (cor azul) que conecta com valores altos da solubilidade do fármaco,  $C_s$ , e com baixos valores da concentração inicial do fármaco  $A$ . Para as matrizes com constante de difusão na faixa dos valores altos (linhas vermelhas), por exemplo, matrizes com propriedades elásticas (borracha), só é possível obter curvas de liberação próximas à curva de referência se a solubilidade do fármaco for baixa e simultaneamente sua concentração inicial for alta.

Uma outra técnica útil de visualização de dados multidimensionais consiste nos chamados gráficos de dispersão ou de pontos (do inglês, *scatter plots*), como mostrado na Figura 40. Neste tipo de gráfico o objectivo é detectar quaisquer correlações que possam existir entre os pares de parâmetros. Uma correlação clara existe entre a constante de difusão  $D$  e a solubilidade do fármaco  $C_s$ , cujo padrão espacial segue de perto as curvas de nível do vale da função  $\mathcal{F}_1$  presente na Figura 36 (a). Por si só não é um resultado surpreendente, seria até de esperar, mas pelo menos dá indicações de que o algoritmo genético identificou corretamente os pontos mínimos da hipersuperfície. A relação entre a constante de difusão,  $D$ , e a espessura da matriz,  $h_0$ , revela que os pontos estão agrupados (*clustered*) em volta do valor de referência de  $h_0$ , uma característica que já é discernível na Figura 39. Isto dá uma indicação de que para sistemas farmacêuticos onde é possível assumir uma aproximação planar em camadas (*slab model*), existe pouca liberdade na escolha do valor da espessura da matriz quando se procura construir matrizes com valores baixo de constantes de difusão. Para soluções com valores altos de  $D$  o número de escolhas para  $h_0$  decai ainda mais. Deve-se contudo lembrar que este não é um parâmetro significativo, já que neste caso de estudo o espaço de busca para este parâmetro é relativamente pequeno (ver Tabela 8, página 114). Para outras aproximações não-planares é bem possível que a situação seja diferente.

Na Figura 40 as figuras ao longo da diagonal contêm histogramas, acompanhados de curvas de estimação de densidade por *kernel*, para cada parâmetro individual do modelo de Higuchi. Os histogramas proveem em primeira mão uma descrição útil da distribuição de valores, mas diferentes tamanhos dos intervalos *bins*, a posição inicial do primeiro intervalo e o número total de intervalos podem influenciar na omissão de importantes características

Figura 40: Gráficos de pontos (*scatter-plots*) para cada par de parâmetros da 4-tupla  $(A, C_s, D_5, h_0)$ , com  $D_5 = D/1 \times 10^{-5}$ , mostrando a dispersão dos valores. A distribuição de cada parâmetro está representada nos histogramas ao longo da diagonal da matriz de sub-figuras. Juntamente com os histogramas estão representadas as curvas (linha cheia) da estimativa de densidade por *kernel* (do inglês, *kernel density estimation*, KDE) que visam estimar, de forma não-paramétrica, a densidade de probabilidade dos valores. As contagens em cada um dos histogramas estão normalizadas de modo a que o seu integral seja igual a 1. O retículo de mira (linhas tracejadas) presente nos gráficos de dispersão está centrado nos valores de referência dos parâmetros (Tabela 8). Duas soluções com os valores mínimo (pontos vermelhos) e máximo (pontos azuis) de  $D$  estão assinalados: (38.181, 38.097, 0.534, 0.164) e (118.597, 7.882, 4.446, 0.170), respectivamente. Fonte: elaborado pelo autor.



da distribuição subjacente. Por isso histogramas têm sempre um carácter preliminar nos estudos estatísticos. Estimação de densidade por *kernel* é uma técnica alternativa ao histograma. Ela fornece uma estimativa contínua da densidade da distribuição de dados através da suavização dos dados discretos. A suavização é feita com um estimador *kernel* (função peso), normalmente uma gaussiana. Neste método não se constrói as bandas ou intervalos a partir de um ponto qualquer, mas usam-se os próprios dados como o centro dos intervalos de tamanho  $\sim 2h$ , onde  $h$  é a largura de banda. Uma escolha judiciosa da largura de banda da gaussiana evita uma excessiva suavização dos dados e geralmente o ajuste fino deste parâmetro é feita por validação cruzada dos dados (PEDREGOSA et al., 2011, <[http://scikit-learn.org/stable/modules/cross\\_validation.html](http://scikit-learn.org/stable/modules/cross_validation.html)>). No geral, estes gráficos dizem-nos que a distribuição das soluções encontradas pelo GA concentram-se na faixa de baixos valores para todos os valores, ou seja, concentram-se mais no limite inferior do espaço de busca inicial, com a excepção de  $C_s$  que parece ter uma distribuição bimodal.

Encerramos esta secção fazendo menção a um protótipo de uma ferramenta de visualização interativa que foi construído para seleccionar e visualizar quaisquer tuplas de parâmetros seleccionados a partir de uma tabela fornecida pelo algoritmo genético. A ferramenta consiste numa *widget* de tabela acompanhado de uma grade de *widgets* de gráficos de dispersão, semelhantes à Figura 40, com conectividade entre si, isto é, a seleção de soluções quer da tabela ou diretamente a partir de qualquer um dos gráficos de dispersão os pontos seleccionados são visíveis nos outros gráficos. A ferramenta consiste num documento estático do tipo HTML (pode ser aberto em qualquer *browser*) e foi criada com a ajuda de uma biblioteca de visualização para web (TEAM, 2014).

## 6.4 Observações finais

Este é um trabalho fundamentalmente de desenvolvimento de metodologia. Em particular, nós argumentamos sobre a importância de enumerar as possíveis combinações de valores das propriedades físico-químicas de sistemas farmacêuticos que levam à mesma, ou muito próximo, dada curva de liberação do fármaco. Esta etapa poderá constituir uma etapa preliminar no estudo de viabilidade de possíveis rotas de fabricação do sistema farmacêutico tendo em conta o objetivo terapêutico da droga, o meio fisiológico e celular onde a droga deverá atuar efetivamente, bem como os níveis de toxicidade do próprio fármaco. Isto significa que existem restrições na forma da curva de liberação do fármaco ao longo do tempo, o que por sua vez também implica restrições nas características da matriz ou excipiente. O que constatamos é que mesmo com estas restrições ainda existem múltiplos sistemas farmacêuticos possíveis para uma dada curva de liberação. Nós formulamos este problema inverso, mal-colocado (i.e., com múltiplas soluções), fazendo uso de um modelo matemático que descreve a curva de liberação do fármaco para uma dada matriz e de um coeficiente de similaridade, o chamado fator de diferença, que mede quantitativamente a

diferença entre duas curvas de liberação. É precisamente quando expressamos este fator de diferença como uma função multivariada das propriedades geométricas e químicas do excipiente/fármaco que torna-se possível mapear o problema inverso como um problema de otimização na hipersuperfície desta função.

Entre várias abordagens possíveis, os algoritmos genéticos são particularmente apropriados para resolver este problema de otimização, mas neste caso nós estamos interessados em encontrar todos os mínimos locais e não só o mínimo global da função de *fitness*. Para tanto nós desenvolvemos uma variante do algoritmo genético padrão usando um operador de agrupamento (*clustering*) junto com os operadores canônicos de seleção, cruzamento, imigração e mutação. Esta metodologia é aplicável a qualquer modelo de liberação de fármaco, mesmo considerando fenômenos complicados de dissolução, intumescência da matriz, que resulta da embebição, erosão parcial ou total da matriz, efeitos de um meio externo finito, excipientes heterogêneos e outros efeitos importantes (SIEPMANN; PEPPAS, 2000; SIEPMANN et al., 2002, e referências internas). Em geral, a maioria destes estudos envolve um grande número de parâmetros que só podem ser tratados numericamente, de modo que é expectável algum impacto negativo no desempenho em CPU do algoritmo genético, mas isso é algo perfeitamente admissível no contexto atual de grandes recursos computacionais e da existência de vários *frameworks* de paralelização. O modelo de liberação que mostramos na seção 6.2 para a matriz cilíndrica é um exemplo onde foi necessária a integração numérica de uma equação diferencial, contudo a tarefa de produzir os mapas da Figura 34 (uma curva de liberação para cada pixel da hipersuperfície) foi executado em um intervalo de tempo da ordem de alguns minutos, sem qualquer tentativa de otimização do desempenho.

Desde os tempos onde a formulação de sistemas farmacêuticos ainda eram na essência uma tarefa de erro e tentativa, com base na experiência e conhecimento do pesquisador, tem havido um grande progresso com a introdução de metodologias estatísticas modernas e com o planejamento sistemático de experimentos (DOE). Nós esperamos que a abordagem complementar introduzida neste trabalho possa melhorar o processo de *screening* dos parâmetros mais importantes dos sistemas farmacêuticos de modo que o planejamento de experimentos possa ser mais efetivo e bem sucedido.

## 7 Conclusões e perspectivas.

A previsão das estruturas atômicas de materiais é de suma importância. Isto se aplica com mais propriedade no caso de nanoclusters já que estes sistemas exibem propriedades químicas e físicas substancialmente diferentes quando comparados com o *bulk*. Uma compreensão plena das transformações estruturais que o cluster exhibe em função do seu tamanho pode levar à descoberta de novos materiais com propriedades potencialmente úteis para determinadas aplicações tecnológicas. Por exemplo, é conhecido o fato de que as propriedades óticas de clusters puros, tal como o perfil do espectro de absorção ótica, parecem depender do elemento químico, do tamanho do cluster e da sua estrutura (BARCARO et al., 2015). A compreensão detalhada desta dependência pode sugerir métodos de manipulação ao nível atômico (*fine tuning*) que constituem alternativas viáveis aos métodos convencionais de dopagem das estruturas de *bulk*. Obter informações estruturais dos clusters diretamente a partir dos experimentos é ainda um processo bastante difícil e por isso é necessário, por enquanto, combinar resultados experimentais com modelagem teórica.

A proposição principal do trabalho desta tese é de que explorar a superfície de energia potencial de clusters atômicos, na busca das suas estruturas estáveis e meta-estáveis, tende a ser mais produtivo com a utilização de algoritmos genéticos. Com isso, queremos dizer que esta categoria de algoritmos de busca, com base no conceito de população, tende a explorar regiões mais extensas da superfície de energia, aumentando assim a chance de encontrar estruturas meta-estáveis interessantes e, quiçá, a estrutura global de energia mínima. Isso, no nosso entender, é mais difícil de se conseguir com algoritmos do tipo Monte-Carlo, como o *basin-hopping* ou o *simulated annealing*, que são essencialmente técnicas de busca local probabilística (com regras derivadas por analogia com a termodinâmica), mais propensos a ficar aprisionados em estruturas de mínimo local.

O caminho inicial que procuramos seguir foi a determinação das estruturas de clusters neutros de carbono com o auxílio de um potencial interatômico semi-empírico, isto é, um potencial ajustado para um conjunto de propriedades de moléculas orgânicas e de estruturas cristalinas de carbono (diamante e grafite). Esta abordagem, que nós designamos por *pre-screening*, traz benefícios em termos computacionais, porque permite explorar estruturas de clusters com tamanho razoável (várias dezenas de átomos), mas a exploração da superfície de energia é feita com um nível de aproximação “grosseiro”. Uma forma de preencher esta lacuna consiste na reotimização das estruturas com um nível de teoria quântica, como, por exemplo, o DFT. Nós realizamos este procedimento com duas implementações do método: a implementação mais comumente utilizada em química teórica, isto é, os orbitais de Kohn-Sham são descritos com o auxílio do conjunto

de funções de base, e a implementação segundo a qual os orbitais são discretizados numa malha de pontos, método esse que designamos pelo acrônimo RS-DFT (*real space DFT*). Verificamos que as propriedades estruturais dos clusters obtidos com potencial empírico foram razoavelmente confirmadas pelos estudos de reotimização com DFT. Em particular, nós verificamos que as propriedades estruturais, eletrônicas e vibracionais dos clusters de carbono são muito semelhantes entre as duas implementações do DFT, o que dá credibilidade ao uso de técnicas de RS-DFT. Por se tratar de um método pouco conhecido na química teórica, seria interessante fazer uma comparação mais exaustiva entre as duas metodologias. Contudo, quando os nossos resultados são confrontados com a literatura, subsistem algumas discrepâncias nas propriedades estruturais. Embora haja um acordo total quanto à existência global dos diferentes tipos estruturais, como sejam, as estruturas lineares; as estruturas policíclicas (aneladas e do tipo grafeno), e os fulerenos, a discrepância está nos detalhes, mais propriamente, quais os tamanhos críticos (número de átomos) onde se dá a transformação de um tipo morfológico para outro, à medida que o tamanho do cluster aumenta. Uma das fraquezas da nossa metodologia de *pre-screening* é precisamente o uso de potenciais interatômicos na exploração inicial da superfície de energia. Por isso é importante desenvolver um algoritmo de busca onde a otimização das estruturas seja feita ao nível quântico. Isso leva-nos ao algoritmo QGA *quantum genetic algorithm* que foi testado com clusters de metais alcalinos (sódio-potássio). Nesse trabalho, mostramos que o nível de teoria MP2 é competitivo em termos de desempenho computacional com o DFT na busca de estruturas de energia mínima. Contudo o nosso estudo ficou ainda restrito a clusters de tamanho pequeno ( $\leq 9$ ), por isso continua sendo imperativo melhorar a eficiência do algoritmo genético.

Um dos problemas dos algoritmos genéticos utilizados no trabalho desta tese é o fato destes utilizarem a estratégia do tipo geracional, onde toda uma geração de indivíduos é substituída na fase de reprodução e mutação por novos indivíduos. Do ponto de vista computacional isto introduz um gargalo serial porque o algoritmo tem que aguardar que todas as estruturas dos membros da população sejam localmente relaxadas (um passo bastante caro) para depois prosseguir para a próxima geração. Uma forma de aumentar a eficiência computacional do algoritmo seria otimizar as estruturas de forma distribuída (paralela), mas o gargalo serial acima referido continua a ser impactante. Existe, no entanto, um outro tipo de algoritmo genético mais apropriado para o paralelismo, designado por algoritmo genético de estado estacionário (AGEE), onde há coabitação de indivíduos de gerações diversas, ou seja, é eliminado o conceito de geração única em cada passo do algoritmo (LUKE, 2013). Uma vez que um indivíduo é gerado (possivelmente acompanhado de mutação) ocorre uma decisão sobre a sobrevivência do novo indivíduo e algum da população atual. Várias estratégias poderão ser seguidas, desde o novo indivíduo substituir o pior da população, ou então substituir um indivíduo escolhido aleatoriamente da população; executar o torneio, onde um grupo de indivíduos é selecionado aleatoriamente

e o pior indivíduo deste grupo é substituído. Outro exemplo seria substituir o indivíduo mais antigo da população, mas esta estratégia tem o inconveniente de ter a probabilidade alta de substituir um dos indivíduos mais adaptados da população. As estratégias acima podem usar o elitismo para preservar ao máximo os melhores indivíduos já encontrados. O algoritmo pode ser construído de modo a manter o tamanho da população (“pool”) constante e o seu critério de parada pode ser estabelecido quando a energia mínima do “pool” variar menos do que um valor pré-definido de diferença de energia dentro de um certo número sucessivo de otimizações de estrutura. Na área da físico-química a primeira sugestão de aplicação deste tipo de algoritmo foi feita por Bandow e Hartke (2006). Seguiram-se outros trabalhos onde foram implementadas variantes deste conceito: Dieterich e Hartke (2010b), Shayeghi et al. (2015). O interessante a notar aqui é que os operadores genéticos podem ser aplicados aos indivíduos do “pool”, juntamente com as otimizações das suas estruturas, de uma forma completamente distribuída, independente e assíncrona, como mostra a Figura 41. Com isto é possível obter em tese ganhos computacionais substanciais que cobrem o tempo gasto com cálculos quânticos caros de otimização.

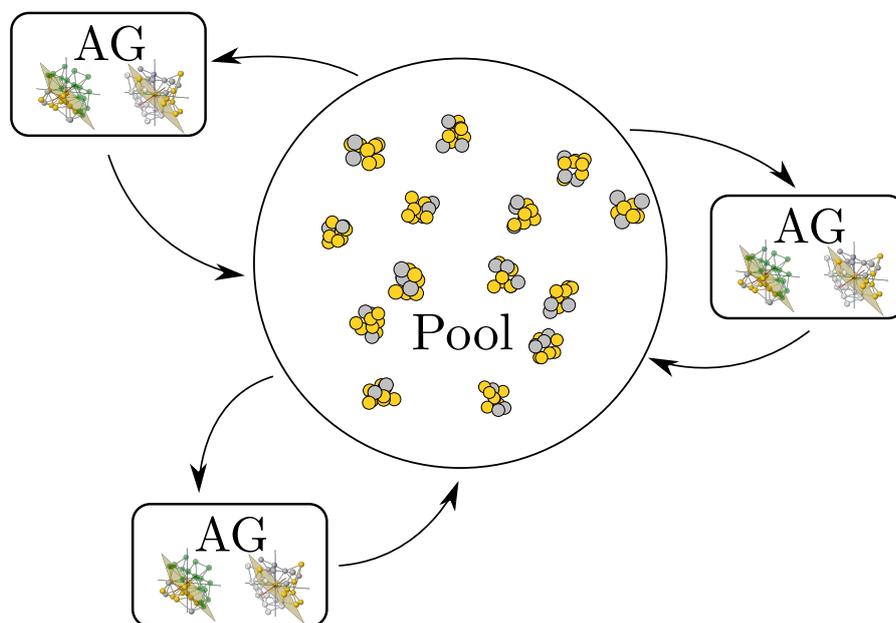


Figura 41: Diagrama esquemático do novo conceito de algoritmo genético paralelo, designado no texto por algoritmo genético de estado estacionário, AGEE. Um grupo de processos (*workers*) aplica de forma independente e assíncrona os operadores genéticos nos  $N$  indivíduos do “pool”. Um processo adicional (*master*) pode monitorar a convergência da população e garantir a constância do seu tamanho.

Fonte: adaptado de Bandow e Hartke (2006)

## Referências

- AGUADO, A.; LÓPEZ, J. M. Structure determination in 55-atom Li-Na and Na-K nanoalloys. *J Chem Phys*, v. 133, p. 094302–094302, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.3479396>>. Citado na página 85.
- AGUADO, A.; LÓPEZ, J. M. Identifying structural and energetic trends in isovalent core-shell nanoalloys as a function of composition and size mismatch. *J Chem Phys*, v. 135, n. 13, p. 134305–134305, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.3645105>>. Citado na página 85.
- ALEMANY, M. et al. Efficient first-principles calculations of the electronic structure of periodic systems. *Comput Phys Commun*, v. 177, p. 339–347, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpc.2007.04.003>>. Citado na página 38.
- ALEXANDROVA, A. N.; BOLDYREV, A. I. Search for the  $\text{Li}_n^{0/+1/-1}$  ( $n = 5-7$ ) Lowest-Energy Structures Using the ab Initio Gradient Embedded Genetic Algorithm (GEGA). Elucidation of the Chemical Bonding in the Lithium Clusters. *J Chem Theory Comput*, v. 1, p. 566–580, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ct050093g>>. Citado na página 84.
- ALEXANDROVA, A. N. et al. Structure of the  $\text{Na}_x \text{Cl}_{x+1}^-$  ( $x = 1-4$ ) clusters via ab initio genetic algorithm and photoelectron spectroscopy. *J Chem Phys*, v. 121, n. 12, p. 5709–5719, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1783276>>. Citado na página 84.
- ALEXANDROVA, A. N. et al. Structure of the  $\text{Na}_x \text{Cl}_{x+1}^-$  ( $x = 1-4$ ) clusters via ab initio genetic algorithm and photoelectron spectroscopy. *J Chem Phys*, v. 121, p. 5709–5719, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1783276>>. Citado na página 41.
- ALGAHTANI, M. S. et al. High throughput screening for biomaterials discovery. *J Control Release*, v. 190, p. 115–126, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.045>>. Citado na página 104.
- AN, W. et al. Ab initio calculation of carbon clusters. II. Relative stabilities of fullerene and nonfullerene  $\text{C}_{24}$ . *J Chem Phys*, v. 128, p. 084301–084301, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.2831917>>. Citado na página 59.
- APRÀ, E. et al. NWChem for materials science. *Comp. Mater. Sci.*, v. 28, p. 209–221, 2003. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0927-0256\(03\)00108-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0927-0256(03)00108-3)>. Citado na página 56.
- ARULMOZHIRAJA, S.; OHNO, T. CCSD calculations on  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{18}$ , and  $\text{C}_{22}$  carbon clusters. *J Chem Phys*, v. 128, p. 114301–114301, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.2838200>>. Citado na página 59.
- AUTSCHBACH, J.; SREBRO, M. Delocalization Error and “Functional Tuning” in Kohn–Sham Calculations of Molecular Properties. *Accounts Chem Res*, v. 47, n. 8, p. 2592–2602, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ar500171t>>. Citado na página 62.

AVALTRONI, F.; CORMINBOEUF, C. Efficiency of random search procedures along the silicon cluster series:  $\text{Si}_n$  ( $n = 5-10, 15,$  and  $20$ ). *J Comput Phys*, v. 32, p. 1869–1875, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.21769>>. Citado na página 8.

AVALTRONI, F.; CORMINBOEUF, C. Identifying clusters as low-lying minima-efficiency of stochastic and genetic algorithms using inexpensive electronic structure levels. *J Comput Phys*, v. 33, p. 502–508, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.22882>>. Citado na página 8.

BANDOW, B.; HARTKE, B. Larger water clusters with edges and corners on their way to ice: structural trends elucidated with an improved parallel evolutionary algorithm. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 110, n. 17, p. 5809–22, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp060512l>>. Citado na página 126.

BANERJEE, A.; GHANTY, T. K.; CHAKRABARTI, A. Ab Initio Studies of Properties of Small Potassium Clusters. *J Phys Chem A*, v. 112, n. 48, p. 12303–12311, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp807571a>>. Citado na página 94.

BARANOVSKI, V. I. Electron structure, geometry and thermochemistry of the cyclic carbon clusters  $\text{C}_n$  ( $n = 8, 10, 12$ ). *Chem Phys Lett*, v. 408, p. 429–432, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2005.04.078>>. Citado 2 vezes nas páginas 58 e 59.

BARCARO, G.; FORTUNELLI, A. A Magic Pd-Ag Binary Cluster on the  $\text{F}_s$ -Defected  $\text{MgO}(100)$  Surface. *J Phys Chem C*, v. 111, n. 30, p. 11384–11389, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp072263m>>. Citado na página 84.

BARCARO, G. et al. Optical properties of nanoalloys. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 27952–27967, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP00498E>>. Citado 2 vezes nas páginas 4 e 124.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A: At. Mol. Opt. Phys.*, v. 38, p. 3098–3100, 1988. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physreva.38.3098>>. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 57.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys*, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.464913>>. Citado na página 90.

BELAU, L. et al. Ionization thresholds of small carbon clusters: tunable VUV experiments and theory. *J Am Chem Soc*, v. 129, p. 10229–10243, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ja072526q>>. Citado 3 vezes nas páginas 3, 58 e 59.

BERA, P. P. et al. Mindless Chemistry. *J. Phys. Chem. A*, v. 110, p. 4287–4290, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp057107z>>. Citado na página 8.

BERNÉ, O.; TIELENS, A. G. G. M. Formation of buckminsterfullerene ( $\text{C}_{60}$ ) in interstellar space. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 109, p. 401–406, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1114207108>>. Citado na página 41.

BLACKMORE, C. E.; REES, N. V.; PALMER, R. E. Modular construction of size-selected multiple-core Pt-TiO<sub>2</sub> nanoclusters for electro-catalysis. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 28005–28009, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP00285K>>. Citado na página 4.

- BLÖCHL, P. E. Projector augmented-wave method. *Phys Rev B*, v. 50, p. 1545531–1517979, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.50.17953>>. Citado na página 35.
- BOGUSLAVSKIY, A. E.; DING, H.; MAIER, J. P. Gas-phase electronic spectra of  $C_{18}$  and  $C_{22}$  rings. *J Chem Phys*, v. 123, p. 034305–034305, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b613109c>>. Citado na página 59.
- BOGUSLAVSKIY, A. E.; MAIER, J. P. Gas-phase electronic spectrum of the  $C_{14}$  ring. *Phys Chem Chem Phys*, v. 9, n. 1, p. 127–130, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b613109c>>. Citado na página 59.
- BOLDYREV, A. I.; WANG, L.-S. All-Metal Aromaticity and Antiaromaticity. *Chem Rev*, v. 105, p. 3716–3757, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/cr030091t>>. Citado na página 1.
- BONAČIĆ-KOUTECKÝ, V.; FANTUCCI, P.; KOUTECKÝ, J. Systematic abinitio configuration-interaction study of alkali-metal clusters. II. Relation between electronic structure and geometry of small sodium clusters. *Phys Rev B*, v. 37, n. 9, p. 4369–4374, 1988. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.37.4369>>. Citado na página 93.
- BOTSCHWINA, P. On the equilibrium structures and the IR active bending vibrations of linear  $C_{13}$  and  $C_{15}$ : results of large-scale coupled cluster calculations. *Theor Chem Acc*, v. 114, p. 350–356, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00214-005-0690-8>>. Citado na página 59.
- BOTSCHWINA, P. Coupled cluster study of the linear carbon chains  $C_{2n+1}$  ( $n = 5-9$ ). *J Phys Chem A*, v. 111, n. 31, p. 7431–7436, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp070922p>>. Citado na página 59.
- BRENNER, D. W. et al. A second-generation reactive empirical bond order (REBO) potential energy expression for hydrocarbons. *J Phys : Condens Matter*, v. 14, p. 783–802, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/0953-8984/14/4/312>>. Citado na página 42.
- BROYDEN, C. G. The Convergence of a Class of Double-rank Minimization Algorithms: 1. General Considerations. *IMA J Appl Math*, v. 6, n. 1, p. 76–90, 1970. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/imamat/6.1.76>>. Citado 2 vezes nas páginas 86 e 91.
- BROYDEN, C. G. The Convergence of a Class of Double-rank Minimization Algorithms: 2. The new algorithm. *IMA J Appl Math*, v. 6, n. 3, p. 222–231, 1970. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/imamat/6.3.222>>. Citado na página 86.
- CAI, W. et al. Structural analysis of carbon clusters by using a global optimization algorithm with Brenner potential. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, v. 678, p. 113–122, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.theochem.2004.03.017>>. Citado 5 vezes nas páginas viii, xvi, 43, 44 e 46.
- CALL, S. T.; ZUBAREV, D. Y.; BOLDYREV, A. I. Global minimum structure searches via particle swarm optimization. *J Comput Phys*, v. 28, p. 1177–1186, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.20621>>. Citado na página 10.

CANISIUS, J.; HEMMEN, J. L. v. Localisation of phonons. *J Physics C*, v. 18, n. 25, p. 4873–4884, 1985. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/0022-3719/18/25/007>>. Citado na página 72.

CAO, Z. Study of possible photodissociation channels in linear carbon clusters  $C_n$  ( $n = 4-6$ ). *Chem Phys Lett*, v. 351, p. 327–334, 2002. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(01\)01373-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(01)01373-2)>. Citado na página 58.

CAO, Z. et al. Ab initio multireference configuration interaction study of the electronic spectra of carbon chain anions  $C_{2n+1}^-$  ( $n = 2-5$ ). *J Chem Phys*, v. 115, p. 2062–2068, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1385364>>. Citado na página 58.

CAPELLE, K. A Bird's-Eye View of Density-Functional Theory. *Braz J Phys*, v. 36, p. 1318–1343, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-97332006000700035>>. Citado na página 18.

CASIDA, M. E.; HUIX-ROTLLANT, M. Progress in time-dependent density-functional theory. *Annu Rev Phys Chem*, v. 63, p. 287–323, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/annurev-physchem-032511-143803>>. Citado na página 75.

CASTLEMAN, A. W. From Elements to Clusters: The Periodic Table Revisited. *J. Phys. Chem. Lett.*, v. 2, n. 9, p. 1062–1069, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jz200215s>>. Citado 2 vezes nas páginas 1 e 2.

CASTLEMAN, A. W.; KHANNA, S. N. Clusters, Superatoms, and Building Blocks of New Materials. *J Phys Chem C*, v. 113, p. 2664–2675, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp806850h>>. Citado 2 vezes nas páginas 1 e 2.

CEPERLEY, D. M.; ALDER, B. J. Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method. *Phys Rev Lett*, v. 45, p. 566–569, 1980. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.45.566>>. Citado na página 27.

CHANDRAKUMAR, K. R. S.; GHANTY, T. K.; GHOSH, S. K. Static dipole polarizability and binding energy of sodium clusters  $Na_n$ , ( $n = 1-10$ ): A critical assessment of all-electron based post Hartree-Fock and density functional methods. *J Chem Phys*, v. 120, n. 14, p. 6487–6494, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1665350>>. Citado 2 vezes nas páginas 93 e 97.

CHATZIZACHARIA, K. A.; HATZIAVRAMIDIS, D. T. Design Space Approach for Pharmaceutical Tablet Development. *Ind Eng Chem Res*, v. 53, n. 30, p. 12003–12009, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ie5005652>>. Citado na página 107.

CHELIKOWSKY, J. et al. Higher-order finite-difference pseudopotential method: An application to diatomic molecules. *Phys Rev B*, v. 50, p. 11355–11364, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.50.11355>>. Citado 2 vezes nas páginas 36 e 37.

CHELIKOWSKY, J. R.; KRONIK, L.; VASILIEV, I. Time-dependent density-functional calculations for the optical spectra of molecules, clusters, and nanocrystals. *J. Phys. Condens. Matter*, v. 15, p. 1517–1547, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/0953-8984/15/35/201>>. Citado na página 37.

CHELIKOWSKY, J. R.; TROULLIER, N.; SAAD, Y. Finite-difference-pseudopotential method: Electronic structure calculations without a basis. *Phys Rev Lett*, v. 72, p. 1240–1243, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.72.1240>>. Citado 2 vezes nas páginas 36 e 37.

CHEN, Z. et al. A sphere-cut-splice crossover for the evolution of cluster structures. *J Chem Phys*, v. 138, n. 21, p. 214303–214303, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.4807091>>. Citado 3 vezes nas páginas 87, 89 e 91.

CHOI, D. H. et al. A novel experimental design method to optimize hydrophilic matrix formulations with drug release profiles and mechanical properties. *J Pharm Sci*, v. 103, n. 10, p. 3083–3094, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.24080>>. Citado na página 107.

CHUVILIN, A. et al. Direct transformation of graphene to fullerene. *Nat Chem*, v. 2, p. 450–453, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nchem.644>>. Citado na página 41.

CLEMMER, D. E.; JARROLD, M. F. Ion Mobility Measurements and their Applications to Clusters and Biomolecules. *J Mass Spectrom*, v. 32, n. 6, p. 577–592, 1997. Citado na página 3.

CLERI, F.; ROSATO, V. Tight-binding potentials for transition metals and alloys. *Phys Rev B*, v. 48, n. 1, p. 22–33, 1993. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.48.22>>. Citado na página 91.

COHEN, A. J.; MORI-SÁNCHEZ, P.; YANG, W. Insights into current limitations of density functional theory. *Science*, v. 321, p. 792–794, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1158722>>. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 62.

COHEN, A. J.; MORI-SÁNCHEZ, P.; YANG, W. Challenges for Density Functional Theory. *Chem Rev*, v. 112, p. 289–320, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/cr200107z>>. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 62.

COOPER, D. R. et al. Experimental Review of Graphene. *ISRN Cond. Matter Phys.*, v. 2012, p. 1–56, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5402/2012/501686>>. Citado na página 64.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci*, v. 13, n. 2, p. 123–133, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)>. Citado 2 vezes nas páginas 105 e 109.

CRANK, J. *The Mathematics of Diffusion*. [S.l.]: Clarendon Press, 1975. ISBN 0198533446. Citado 4 vezes nas páginas 105, 109, 165 e 168.

DEAVEN, D. M.; HO, K. M. Molecular Geometry Optimization with a Genetic Algorithm. *Phys Rev Lett*, v. 75, p. 288–291, 1995. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.75.288>>. Citado na página 13.

DELEUZE, M. S.; GIUFFREDA, M. G.; FRANÇOIS, J.-P. Valence One-Electron and Shake-Up Ionization Bands of Carbon Clusters. III. The  $C_n$  ( $n = 5, 7, 9, 11$ ) Rings. *J Phys Chem A*, v. 106, n. 23, p. 5626–5637, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp014260u>>. Citado na página 58.

- DELEUZE, M. S. et al. Valence one-electron and shake-up ionization bands of carbon clusters. I. The  $C_n$  ( $n = 3, 5, 7, 9$ ) chains. *J Chem Phys*, v. 111, p. 5851–5865, 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.479880>>. Citado na página 58.
- DELEUZE, M. S. et al. Valence one-electron and shake-up ionization bands of carbon clusters. II. The  $C_n$  ( $n = 4, 6, 8, 10$ ) rings. *J Chem Phys*, v. 112, p. 5325–5338, 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.481125>>. Citado na página 58.
- DELSANTE, S. et al. Synthesis and thermodynamics of Ag-Cu nanoparticles. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 28387–28393, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP02058A>>. Citado na página 4.
- DÍAZ-TENDERO, S.; MARTÍN, F.; ALCAMÍ, M. Structure, Dissociation Energies, and Harmonic Frequencies of Small Doubly Charged Carbon Clusters  $C_n^{2+}$  ( $n = 3-9$ ). *J Phys Chem A*, v. 106, n. 45, p. 10782–10789, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp0257956>>. Citado na página 58.
- DIETERICH, J. M.; HARTKE, B. OGOLEM: Global cluster structure optimisation for arbitrary mixtures of flexible molecules. A multiscaling, object-oriented approach. *Mol Phys*, v. 108, p. 279–291, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00268970903446756>>. Citado na página 84.
- DIETERICH, J. M.; HARTKE, B. OGOLEM: Global cluster structure optimisation for arbitrary mixtures of flexible molecules. A multiscaling, object-oriented approach. *Molecular Physics*, v. 108, p. 279–291, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00268970903446756>>. Citado na página 126.
- DRESNER, L. Similarity solutions of nonlinear partial differential equations invariant to a family of affine groups. *Math Comput Model*, v. 11, p. 531–534, 1988. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0895-7177\(88\)90550-X](http://dx.doi.org/10.1016/0895-7177(88)90550-X)>. Citado na página 173.
- DREUW, A.; HEAD-GORDON, M. Single-reference ab initio methods for the calculation of excited states of large molecules. *Chem Rev*, v. 105, n. 11, p. 4009–4037, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/cr0505627>>. Citado 2 vezes nas páginas 75 e 76.
- DUBOIS, S. M.-M. et al. Electronic properties and quantum transport in Graphene-based nanostructures. *Eur Phys J B*, v. 72, p. 1–24, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1140/epjb/e2009-00327-8>>. Citado na página 64.
- DUGAN, N.; ERKOÇ, Ş. Genetic algorithm–Monte Carlo hybrid geometry optimization method for atomic clusters. *Comp Mater Sci*, v. 45, p. 127–132, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.commatsci.2008.03.045>>. Citado 5 vezes nas páginas viii, xvi, 44, 46 e 47.
- DUMAREY, M.; GOODWIN, D. J.; DAVISON, C. Multivariate modelling to study the effect of the manufacturing process on the complete tablet dissolution profile. *Int J Pharm*, v. 486, n. 1-2, p. 112–120, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.040>>. Citado na página 108.
- DUNCAN, M. A. Invited review article: laser vaporization cluster sources. *Rev Sci Instrum*, v. 83, p. 041101–041101, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.3697599>>. Citado 2 vezes nas páginas 3 e 41.

DUPUIS, V. et al. Intrinsic magnetic properties of bimetallic nanoparticles elaborated by cluster beam deposition. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 27996–28004, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP00943J>>. Citado na página 4.

ECKART, C. Some Studies Concerning Rotating Axes and Polyatomic Molecules. *Phys Rev*, v. 47, p. 552–558, 1935. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrev.47.552>>. Citado na página 70.

FACCO, P. et al. Bracketing the Design Space within the Knowledge Space in Pharmaceutical Product Development. *Ind Eng Chem Res*, v. 54, n. 18, p. 5128–5138, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/acs.iecr.5b00863>>. Citado na página 108.

FARROW, M. R.; CHOW, Y.; WOODLEY, S. M. Structure prediction of nanoclusters; a direct or a pre-screened search on the DFT energy landscape? *Phys Chem Chem Phys*, v. 16, n. 39, p. 21119–21134, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c4cp01825g>>. Citado na página 84.

FERRANDO, R.; JELLINEK, J.; JOHNSTON, R. L. Nanoalloys: From Theory to Applications of Alloy Clusters and Nanoparticles. *Chem Rev*, v. 108, p. 845–910, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/cr040090g>>. Citado na página 83.

FERRANDO, R.; JOHNSTON, R. L.; LOUIS, C. Recent advances in the chemical physics of nanoalloys. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 27920–27921, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP90142A>>. Citado na página 3.

FLETCHER, R. A new approach to variable metric algorithms. *The Computer Journal*, v. 13, n. 3, p. 317–322, 1970. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/comjnl/13.3.317>>. Citado 2 vezes nas páginas 86 e 91.

FORCK, R. M. et al. Structural diversity in sodium doped water trimers. *Phys Chem Chem Phys*, v. 14, n. 25, p. 9054–9057, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c2cp41066d>>. Citado na página 84.

FORNBERG, B.; SLOAN, D. M. A review of pseudospectral methods for solving partial differential equations. *Acta Numerica*, v. 3, p. 203–267, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/s0962492900002440>>. Citado na página 37.

FREDIANI, L.; SUNDHOLM, D. Real-space numerical grid methods in quantum chemistry. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 31357–31359, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP90198G>>. Citado na página 5.

FU, J. C.; HAGEMMEIR, C.; MOYER, D. L. A unified mathematical model for diffusion from drug-polymer composite tablets. *J Biomed Mater Res*, v. 10, n. 5, p. 743–758, 1976. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbm.820100507>>. Citado 4 vezes nas páginas xvii, 106, 112 e 114.

GALHENAGE, R. P. et al. Platinum-ruthenium bimetallic clusters on graphite: a comparison of vapor deposition and electroless deposition methods. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 28354–28363, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP00075K>>. Citado na página 4.

- GAMS, M. et al. Integrating artificial and human intelligence into tablet production process. *Aaps Pharmscitech*, v. 15, n. 6, p. 1447–1453, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1208/s12249-014-0174-z>>. Citado na página 108.
- GAO, J. et al. Graphene nucleation on transition metal surface: structure transformation and role of the metal step edge. *J Am Chem Soc*, v. 133, p. 5009–5015, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ja110927p>>. Citado na página 41.
- GAO, J. et al. Formation of Carbon Clusters in the Initial Stage of Chemical Vapor Deposition Graphene Growth on Ni(111) Surface. *J Phys Chem C*, v. 115, p. 17695–17703, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp2051454>>. Citado na página 41.
- GARCÍA-HERNÁNDEZ, D. A. et al. The Formation of Fullerenes: Clues from New C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub>, and (Possible) Planar C<sub>24</sub> Detections in Magellanic Cloud Planetary Nebulae. *Astrophys J Lett*, v. 737, p. 30–37, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/2041-8205/737/2/l30>>. Citado na página 41.
- GILLERY, C. et al. A theoretical study of the electronically excited states in linear and cyclic C<sub>6</sub><sup>+</sup>. *Mol Phys*, v. 102, p. 2227–2236, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00268970410001734314>>. Citado na página 58.
- GIUFFREDA, M. G.; DELEUZE, M. S.; FRANÇOIS, J.-P. Structural, Rotational, Vibrational, and Electronic Properties of Ionized Carbon Clusters C<sub>n</sub><sup>+</sup> (n = 4–19). *J Phys Chem A*, v. 103, p. 5137–5151, 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp984757c>>. Citado na página 58.
- GIUFFREDA, M. G.; DELEUZE, M. S.; FRANÇOIS, J.-P. Structural, Rotational, Vibrational, and Electronic Properties of Carbon Cluster Anions C<sub>n</sub><sup>-</sup> (n = 3–13). *J Phys Chem A*, v. 106, p. 8569–8582, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp0211436>>. Citado na página 58.
- GIUFFREDA, M. G. et al. Theoretical study of the vertical electron excitation of linear carbon clusters C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, and C<sub>7</sub>. *Int J Quantum Chem*, v. 85, p. 475–491, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/qua.1512>>. Citado na página 58.
- GOEDECKER, S. Minima hopping: An efficient search method for the global minimum of the potential energy surface of complex molecular systems. *J Chem Phys*, v. 120, p. 9911–9917, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1724816>>. Citado na página 9.
- GOLDBERG, D. *Genetic Algorithms in Search, Optimization, and Machine Learning*. [S.l.]: Addison-Wesley Professional, 1989. ISBN 0201157675. Citado 2 vezes nas páginas 114 e 115.
- GOLDFARB, D. A family of variable-metric methods derived by variational means. *Math Comput*, v. 24, n. 109, p. 23–23, 1970. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1090/S0025-5718-1970-0258249-6>>. Citado 2 vezes nas páginas 86 e 91.
- GONZÁLEZ, D. J.; GONZÁLEZ, L. E.; STOTT, M. J. Liquid-Vapor Interface in Liquid Binary Alloys: An Ab Initio Molecular Dynamics Study. *Phys Rev Lett*, v. 94, n. 7, p. 077801–077801, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.94.077801>>. Citado na página 85.

GONZE, X.; KÄCKELL, P.; SCHEFFLER, M. Ghost states for separable, norm-conserving, ab initio pseudopotentials. *Phys Rev B*, v. 41, p. 74340–12267, 1990. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.41.12264>>. Citado na página 34.

GONZE, X.; STUMPF, R.; SCHEFFLER, M. Analysis of separable potentials. *Phys Rev B*, v. 44, p. 8503–8513, 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.44.8503>>. Citado na página 51.

GOODMAN, T. R. Application of Integral Methods to Transient Nonlinear Heat Transfer. In: *Advances in Heat Transfer Volume 1*. [s.n.], 1964, (Advances in Heat Transfer, v. 1). p. 51–122. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2717\(08\)70097-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2717(08)70097-2)>. Citado na página 168.

GREIN, F. et al. Theoretical studies on the electronic spectra of cyclic  $C_6$ , in  $D_{3h}$  and  $D_{6h}$  symmetries. *Chem Phys*, v. 263, p. 55–60, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0104\(00\)00343-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0104(00)00343-8)>. Citado na página 58.

GRIMME, S.; MÜCK-LICHTENFELD, C. Structural Isomers of  $C_{20}$  Revisited: The Cage and Bowl Are Almost Isoenergetic. *ChemPhysChem*, v. 3, p. 207–209, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 59 e 62.

GROSSMAN, J. C.; MITAS, L.; RAGHAVACHARI, K. Structure and stability of molecular carbon: Importance of electron correlation. *Phys Rev Lett*, v. 75, p. 3870–3873, 1995. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.75.3870>>. Citado na página 62.

GRÜNING, M.; MARINI, A.; GONZE, X. Exciton-Plasmon States in Nanoscale Materials: Breakdown of the Tamm-Dancoff Approximation. *Nano Lett*, v. 9, n. 8, p. 2820–2824, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/nl803717g>>. Citado na página 80.

GUIMARÃES, F. F. et al. Global optimization analysis of water clusters  $(H_2O)_n$  ( $11 \leq n \leq 13$ ) through a genetic evolutionary approach. *J Chem Phys*, v. 116, p. 8327–8333, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1471240>>. Citado na página 12.

GUIMARÃES, F. F. et al. Global optimization analysis of water clusters  $(H_2O)_n$  ( $11 \leq n \leq 13$ ) through a genetic evolutionary approach. *J Chem Phys*, v. 116, p. 8327–8333, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1471240>>. Citado 2 vezes nas páginas 90 e 91.

GUPTA, R. P. Lattice relaxation at a metal surface. *Phys Rev B*, v. 23, n. 12, p. 6265–6270, 1981. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.23.6265>>. Citado na página 91.

HÄKKINEN, H. Atomic and electronic structure of gold clusters: understanding flakes, cages and superatoms from simple concepts. *Chem Soc Rev*, v. 37, p. 1847–1859, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b717686b>>. Citado na página 2.

HAMANN, D. R.; SCHLÜTER, M.; CHIANG, C. Norm-Conserving Pseudopotentials. *Phys Rev Lett*, v. 43, p. 1494–1497, 1979. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.43.1494>>. Citado na página 32.

- HANH, D. T.; NAKANO, T.; NOZUE, Y. Strong dependence of ferrimagnetic properties on Na concentration in Na–K alloy clusters incorporated in low-silica X zeolite. *J Phys Chem Solids*, v. 71, n. 4, p. 677–680, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpcs.2009.12.064>>. Citado na página 85.
- HANRATH, M. Theoretical studies on the electronic spectrum of linear C<sub>6</sub>. *Chem Phys*, v. 249, p. 121–128, 1999. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0104\(99\)00273-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0104(99)00273-6)>. Citado na página 58.
- HANSON, R. M. Jmol – a paradigm shift in crystallographic visualization. *J. Appl. Crystallogr.*, v. 43, n. 5 Part 2, p. 1250–1260, 2010. Software disponível em <<http://www.jmol.org/>>. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1107/S0021889810030256>>. Citado na página 71.
- HARTKE, B. Global optimization. *WIREs Comput Mol Sci*, v. 1, p. 879–887, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/wcms.70>>. Citado 3 vezes nas páginas 7, 8 e 12.
- HAUBRICH, J.; MÜHLHÄUSER, M.; PEYERIMHOFF, S. D. The electronic spectrum of linear and cyclic C<sub>6</sub><sup>+</sup>. A theoretical study. *Phys Chem Chem Phys*, v. 4, p. 2891–2896, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b200805j>>. Citado na página 58.
- HAUBRICH, J.; MÜHLHÄUSER, M.; PEYERIMHOFF, S. D. A comparative MRD-CI study of the electronic spectrum of linear and cyclic C<sub>8</sub><sup>+</sup> clusters. *J. Mol. Spectrosc.*, v. 228, p. 31–37, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jms.2004.05.018>>. Citado na página 58.
- HEATON-BURGESS, T.; YANG, W. Structural manifestation of the delocalization error of density functional approximations: C<sub>4N+2</sub> rings and C<sub>20</sub> bowl, cage, and ring isomers. *J Chem Phys*, v. 132, p. 234113–234113, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.3445266>>. Citado 3 vezes nas páginas 59, 61 e 62.
- HEER, W. A. de. The physics of simple metal clusters: experimental aspects and simple models. *Rev Mod Phys*, v. 65, p. 611–676, 1993. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/revmodphys.65.611>>. Citado na página 3.
- HEILES, S.; JOHNSTON, R. L. Global optimization of clusters using electronic structure methods. *Int J Quantum Chem*, v. 113, n. 18, p. 2091–2109, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/qua.24462>>. Citado 5 vezes nas páginas 61, 84, 86, 90 e 97.
- HEILES, S. et al. Dopant-induced 2D-3D transition in small Au-containing clusters: DFT-global optimisation of 8-atom Au-Ag nanoalloys. *Nanoscale*, v. 4, n. 4, p. 1109–1115, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c1nr11053e>>. Citado 2 vezes nas páginas 84 e 95.
- HERTWIG, R. H.; KOCH, W. On the parameterization of the local correlation functional. What is Becke-3-LYP? *Chem Phys Lett*, v. 268, n. 5-6, p. 345–351, 1997. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00207-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00207-8)>. Citado na página 90.
- HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci-us*, v. 50, n. 10, p. 874–875, 1961. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600501018>>. Citado 4 vezes nas páginas 107, 112, 175 e 176.

- HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci*, v. 52, p. 1145–1149, 1963. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600521210>>. Citado 3 vezes nas páginas 106, 107 e 112.
- HIRATA, S.; HEAD-GORDON, M. Time-dependent density functional theory within the Tamm–Dancoff approximation. *Chem Phys Lett*, v. 314, p. 291–299, 1999. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(99\)01149-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(99)01149-5)>. Citado 2 vezes nas páginas 76 e 80.
- HOBDAY, S.; SMITH, R. Optimisation of carbon cluster geometry using a genetic algorithm. *J Chem Soc , Faraday Trans*, v. 93, p. 3919–3926, 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/a702961f>>. Citado 5 vezes nas páginas viii, xvi, 43, 44 e 46.
- HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys Rev*, v. 136, p. 864–871, 1964. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrev.136.b864>>. Citado na página 20.
- HUANG, J. et al. Quality by design case study: an integrated multivariate approach to drug product and process development. *Int J Pharm*, v. 382, n. 1-2, p. 23–32, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.031>>. Citado na página 107.
- HUANG, S.-M. et al. The utility of modeling and simulation in drug development and regulatory review. *J Pharm Sci-us*, v. 102, n. 9, p. 2912–2923, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.23570>>. Citado na página 104.
- HUANG, W. et al. Isomer identification and resolution in small gold clusters. *J Chem Phys*, v. 132, p. 054305–054305, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.3299292>>. Citado na página 84.
- HUTTER, J.; LUETHI, H. P.; DIEDERICH, F. Structures and vibrational frequencies of the carbon molecules C<sub>2</sub>–C<sub>18</sub> calculated by density functional theory. *J Am Chem Soc*, v. 116, p. 750–756, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ja00081a041>>. Citado na página 58.
- IRLE, S. et al. The C<sub>60</sub> formation puzzle “solved”: QM/MD simulations reveal the shrinking hot giant road of the dynamic fullerene self-assembly mechanism. *J Phys Chem B*, v. 110, p. 14531–14545, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp061173z>>. Citado na página 41.
- IRON, M. A.; OREN, M.; MARTIN, J. M. L. Alkali and Alkaline Earth Metal Compounds: Core-Valence Basis Sets and Importance of Subvalence Correlation. *Mol Phys*, v. 101, p. 1345–1361, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/0026897031000094498>>. Citado na página 89.
- JANAK, J. F. Proof that  $\frac{\partial e}{\partial n_i} = \epsilon_i$  in density-functional theory. *Phys Rev B*, v. 18, p. 7165–7168, 1978. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.18.7165>>. Citado na página 25.
- JELLINEK, J.; KRISINEL, E. Ni<sub>n</sub>Al<sub>m</sub> alloy clusters: analysis of structural forms and their energy ordering. *Chem Phys Lett*, v. 258, n. 1-2, p. 283–292, 1996. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(96\)00636-7](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(96)00636-7)>. Citado na página 83.

- JENA, P.; CASTLEMAN, A. W. Clusters: A bridge across the disciplines of physics and chemistry. *P Natl Acad Sci Usa*, v. 103, p. 10560–10569, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0601782103>>. Citado na página 1.
- JOHNSTON, R. L. *Atomic & Molecular Clusters*. London: Taylor & Francis, 2002. ISBN 978-0-7484-0931-0. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1201/9781420055771>>. Citado na página 83.
- JOHNSTON, R. L. Evolving better nanoparticles: Genetic algorithms for optimising cluster geometries. *Dalton T*, p. 4193–4207, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/B305686D>>. Citado 4 vezes nas páginas 9, 13, 86 e 87.
- JONES, R. O. Density functional study of carbon clusters  $C_{2n}$  ( $2 \leq n \leq 16$ ). I. Structure and bonding in the neutral clusters. *J Chem Phys*, v. 110, p. 5189–5200, 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.478414>>. Citado 5 vezes nas páginas ix, 48, 57, 58 e 59.
- JONES, R. O.; SEIFERT, G. Structure and Bonding in Carbon Clusters  $C_{14}$  to  $C_{24}$ : Chains, Rings, Bowls, Plates, and Cages. *Phys Rev Lett*, v. 79, p. 443–446, 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.79.443>>. Citado 4 vezes nas páginas ix, 48, 57 e 58.
- KAMECHE, F. et al. Role of the nanocrystallinity on the chemical ordering of  $Co_xPt_{100-x}$  nanocrystals synthesized by wet chemistry. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 28162–28170, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP01062D>>. Citado na página 4.
- KENNEDY, J.; EBERHART, R. C. A discrete binary version of the particle swarm algorithm. In: *Systems, Man, and Cybernetics, 1997 Computational Cybernetics and Simulation, 1997 IEEE International Conference on*. [s.n.], 1997. v. 5, p. 4104–4108. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1109/icsmc.1997.637339>>. Citado na página 10.
- KERTESZ, M.; YANG, S. Energetics of linear carbon chains in one-dimensional restricted environment. *Phys Chem Chem Phys*, v. 11, p. 425–430, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b812635f>>. Citado na página 59.
- KHAMENE, Z. M.; ABDEKHODAIE, M. J. Diffusional release of a dispersed solute from a cylindrical polymeric matrix into an infinite external volume. *Appl Math Comput*, v. 259, p. 676–685, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amc.2015.02.063>>. Citado 4 vezes nas páginas 109, 110, 171 e 172.
- KIEN, L. M. et al. Ferromagnetism of Na-K Alloy Clusters Incorporated in Zeolite Low-Silica X. *J Phys Soc Jpn*, v. 84, n. 6, p. 064718–064718, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7566/JPSJ.84.064718>>. Citado na página 85.
- KIKUCHI, S.; TAKAYAMA, K. Multivariate statistical approach to optimizing sustained-release tablet formulations containing diltiazem hydrochloride as a model highly water-soluble drug. *Int J Pharm*, v. 386, n. 1-2, p. 149–155, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.11.008>>. Citado na página 107.
- KIRKPATRICK, S.; GELATT, C. D.; VECCHI, M. P. Optimization by simulated annealing. *Science*, v. 220, n. 4598, p. 671–680, 1983. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.220.4598.671>>. Citado na página 8.

- KLEINMAN, L.; BYLANDER, D. M. Efficacious Form for Model Pseudopotentials. *Phys Rev Lett*, v. 48, p. 1425–1428, 1982. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.48.1425>>. Citado 3 vezes nas páginas 30, 33 e 34.
- KNIGHT, W. D. et al. Electronic Shell Structure and Abundances of Sodium Clusters. *Phys Rev Lett*, v. 52, p. 2141–2143, 1984. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.52.2141>>. Citado na página 2.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys Rev*, v. 140, p. 1133–1138, 1965. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrev.140.a1133>>. Citado na página 24.
- KORNATH, A.; LUDWIG, R.; ZOERMER, A. Small Potassium Clusters. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 37, n. 11, p. 1575–1577, 1998. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980619\)37:11<1575::AID-ANIE1575>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980619)37:11<1575::AID-ANIE1575>3.0.CO;2-Y)>. Citado na página 93.
- KOSIMOV, D. P.; DZHURAKHALOV, A. A.; PEETERS, F. M. Theoretical study of the stable states of small carbon clusters  $C_n$  ( $n = 2-10$ ). *Phys Rev B*, v. 78, p. 235433–235433, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.81.195414>>. Citado 6 vezes nas páginas viii, xvi, 43, 44, 46 e 47.
- KOSIMOV, D. P.; DZHURAKHALOV, A. A.; PEETERS, F. M. Carbon clusters: From ring structures to nanographene. *Phys Rev B*, v. 81, p. 195414–195414, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.81.195414>>. Citado 6 vezes nas páginas viii, xvi, 43, 44, 46 e 47.
- KRONIK, L. et al. Excitation Gaps of Finite-Sized Systems from Optimally Tuned Range-Separated Hybrid Functionals. *J Chem Theory Comput*, v. 8, p. 1515–1531, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ct2009363>>. Citado na página 64.
- KRONIK, L. et al. Ab initio structures and polarizabilities of sodium clusters. *J Chem Phys*, v. 115, p. 4322–4332, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.1390524>>. Citado na página 94.
- KURTH, S.; PERDEW, J. P.; BLAHA, P. Molecular and solid-state tests of density functional approximations: LSD, GGAs, and meta-GGAs. *Int J Quantum Chem*, v. 75, p. 889–909, 1999. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-461X\(1999\)75:4/5<889::AID-QUA54>3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-461X(1999)75:4/5<889::AID-QUA54>3.0.CO;2-8)>. Citado na página 28.
- LAI, X.; XU, R.; HUANG, W. Geometry optimization of bimetallic clusters using an efficient heuristic method. *J Chem Phys*, v. 135, n. 16, p. 164109–164109, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.3656766>>. Citado na página 102.
- LANDÍN, M.; ROWE, R. C.; YORK, P. Advantages of neurofuzzy logic against conventional experimental design and statistical analysis in studying and developing direct compression formulations. *Eur J Pharm Sci*, v. 38, n. 4, p. 325–331, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2009.08.004>>. Citado na página 108.
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B*, v. 37, p. 785–789, 1988. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.37.785>>. Citado na página 28.

- LEE, P. Diffusional release of a solute from a polymeric matrix - approximate analytical solutions. *Journal of Membrane Science*, v. 7, n. 3, p. 255–275, 1980. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0376-7388\(00\)80472-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-7388(00)80472-X)>. Citado 5 vezes nas páginas 111, 112, 165, 166 e 169.
- LEONE, S. R.; AHMED, M.; WILSON, K. R. Chemical dynamics, molecular energetics, and kinetics at the synchrotron. *Phys Chem Chem Phys*, v. 12, p. 6564–6578, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c001707h>>. Citado na página 3.
- LÉPINE, F. et al. Computed Electron Affinity of Carbon Clusters  $C_n$  up to  $n = 20$  and Fragmentation Energy of Anions. *J Phys Chem A*, v. 106, n. 31, p. 7177–7183, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp014701+>>. Citado na página 58.
- LEVY, M. Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the v-representability problem. *P Natl Acad Sci Usa*, v. 76, n. 12, p. 6062–6065, 1979. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.76.12.6062>>. Citado na página 22.
- LEVY, M.; PERDEW, J. The Constrained Search Formulation of Density Functional Theory. In: DREIZLER, R.; PROVIDÊNCIA, J. da (Ed.). *Density Functional Methods In Physics*. Springer US, 1985, (NATO ASI Series, v. 123). p. 11–30. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-0818-9\\_2](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-0818-9_2)>. Citado na página 22.
- LIANG, C.; SCHAEFER, H. F. Carbon clusters: The structure of  $C_{10}$  studied with configuration interaction methods. *J Chem Phys*, v. 93, p. 8844–8849, 1990. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.459223>>. Citado na página 58.
- LIANG, C.; SCHAEFER, H. F. Electronic structures of linear  $C_4$ ,  $C_6$ ,  $C_8$ , and  $C_{10}$  carbon clusters and a symmetry breaking phenomenon. *Chem Phys Lett*, v. 169, p. 150–160, 1990. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(90\)85180-k](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(90)85180-k)>. Citado 2 vezes nas páginas 58 e 64.
- LIEB, E. H. Density Functionals for Coulomb Systems. In: DREIZLER, R.; DA PROVIDÊNCIA, J. (Ed.). *Density Functional Methods In Physics*. Springer US, 1985, (NATO ASI Series, v. 123). p. 31–80. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-0818-9\\_3](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-0818-9_3)>. Citado na página 22.
- LÓPEZ-URÍAS, F. et al. Magnetic properties of individual carbon clusters, clusters inside fullerenes and graphitic nanoribbons. *J Mater Chem*, v. 18, p. 1535–1541, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b716752k>>. Citado 2 vezes nas páginas 49 e 59.
- LORDEIRO, R. A. et al. Determination of main structural compositions of nanoalloy clusters of  $Cu_xAu_y$  ( $x + y \leq 30$ ) using a genetic algorithm approach. *Int J Quantum Chem*, v. 95, n. 2, p. 112–125, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/qua.10660>>. Citado 2 vezes nas páginas 90 e 91.
- LORDEIRO, R. A. et al. Determination of main structural compositions of nanoalloy clusters of  $Cu_xAu_y$  ( $x + y \leq 30$ ) using a genetic algorithm approach. *Int J Quantum Chem*, v. 95, n. 2, p. 112–125, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/qua.10660>>. Citado na página 12.
- LUKE, S. *Essentials of Metaheuristics*. Second. [S.l.]: Lulu, 2013. ISBN 9781300549628. Citado na página 125.

- LV, J. et al. Particle-swarm structure prediction on clusters. *J Chem Phys*, v. 137, n. 8, p. 084104–084104, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.4746757>>. Citado na página 10.
- MADERUELO, C.; ZARZUELO, A.; LANAO, J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release*, v. 154, n. 1, p. 2–19, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.04.002>>. Citado na página 104.
- MAEDA, S.; OHNO, K. Conversion pathways between a fullerene and a ring among  $C_{20}$  clusters by a sphere contracting walk method: Remarkable difference in local potential energy landscapes around the fullerene and the ring. *J Chem Phys*, v. 124, p. 174306–174306, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.2192784>>. Citado na página 59.
- MAGERS, D. H.; HARRISON, R. J.; BARTLETT, R. J. Isomers and excitation energies of  $C_4$ . *J Chem Phys*, v. 84, p. 3284–3290, 1986. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.450259>>. Citado na página 58.
- MALOLEPSZA, E.; WITEK, H. A.; IRLE, S. Comparison of Geometric, Electronic, and Vibrational Properties for Isomers of Small Fullerenes  $C_{20}$ – $C_{36}$ . *J Phys Chem A*, v. 111, p. 6649–6657, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp068529r>>. Citado na página 59.
- MARQUES, J.; PEREIRA, F. An evolutionary algorithm for global minimum search of binary atomic clusters. *Chem Phys Lett*, v. 485, n. 1-3, p. 211–216, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2009.11.059>>. Citado na página 89.
- MARQUES, J.; PEREIRA, F. Colloidal clusters from a global optimization perspective. *J Mol Liq*, v. 210, p. 51–63, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2015.03.009>>. Citado na página 89.
- MARQUES, M. A.; GROSS, K. Time-dependent density functional theory. In: FIOLEHAIS, C.; NOGUEIRA, F.; MARQUES, M. A. (Ed.). *A Primer in Density Functional Theory*. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2003, (Lecture Notes in Physics, v. 620). p. 1–55. ISBN 978-3-540-03083-6. Citado na página 75.
- MARTIN, J. M. L.; EL-YAZAL, J.; FRANÇOIS, J.-P. Structure and vibrational spectra of carbon clusters  $C_n$  ( $n = 2 - 10, 12, 14, 16, 18$ ) using density functional theory including exact exchange contributions. *Chem Phys Lett*, v. 242, p. 570–579, 1995. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(95\)00801-a](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(95)00801-a)>. Citado 2 vezes nas páginas 58 e 59.
- MARTIN, J. M. L.; EL-YAZAL, J.; FRANÇOIS, J.-P. Structure and relative energetics of  $C_{2n+1}$  ( $n = 2-7$ ) carbon clusters using coupled cluster and hybrid density functional methods. *Chem Phys Lett*, v. 252, p. 9–18, 1996. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(96\)80005-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(96)80005-4)>. Citado 2 vezes nas páginas 58 e 59.
- MARTIN, J. M. L.; FRANÇOIS, J. P.; GIJBELS, R. Note on the vibrational spectrum of  $C_4$  and  $C_5$ . *J Chem Phys*, v. 90, p. 3403–3405, 1989. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.455846>>. Citado na página 58.

- MARTIN, J. M. L.; FRANCOIS, J. P.; GIJBELS, R. Ab initio study of the infrared spectra of linear  $C_n$  clusters ( $n = 6-9$ ). *J Chem Phys*, v. 93, p. 8850–8861, 1990. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.459224>>. Citado na página 58.
- MARTIN, J. M. L.; FRANÇOIS, J. P.; GIJBELS, R. On the geometrical structure of the  $C_3^+$  cation—an ab initio study. *J Chem Phys*, v. 93, p. 5037–5045, 1990. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.458641>>. Citado na página 58.
- MARTIN, J. M. L.; FRANCOIS, J. P.; GIJBELS, R. Ab initio study of the structure, infrared spectra, and heat of formation of  $C_4$ . *J Chem Phys*, v. 94, p. 3753–3761, 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.459747>>. Citado na página 58.
- MARTIN, J. M. L.; FRANÇOIS, J. P.; GIJBELS, R. On the heat of formation of  $C_5$  and higher carbon clusters. *J Chem Phys*, v. 95, p. 9420–9421, 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.461173>>. Citado na página 58.
- MARTIN, J. M. L. et al. Is there evidence for detection of cyclic  $C_4$  in IR spectra? An accurate ab initio computed quartic force field. *J Chem Phys*, v. 104, p. 4657–4663, 1996. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.471212>>. Citado na página 58.
- MARTIN, J. M. L.; TAYLOR, P. R. Accurate ab initio total atomization energies of the  $C_n$  clusters ( $n = 2-10$ ). *J Chem Phys*, v. 102, p. 8270–8273, 1995. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.468957>>. Citado na página 58.
- MARTIN, J. M. L.; TAYLOR, P. R. On the vibrational spectrum of  $C_9$ ,  $C_{11}$  and  $C_{13}$ . *Chem Phys Lett*, v. 240, p. 521–525, 1995. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(95\)00582-o](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(95)00582-o)>. Citado na página 58.
- MARTIN, J. M. L.; TAYLOR, P. R. Structure and Vibrations of Small Carbon Clusters from Coupled-Cluster Calculations. *J Phys Chem*, v. 100, p. 6047–6056, 1996. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp952471r>>. Citado na página 58.
- MASSÓ, H.; SENENT, M. L. Ab Initio Characterization of  $C_6$ . *J Phys Chem A*, v. 113, p. 12404–12410, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp902083c>>. Citado na página 58.
- MASSÓ, H. et al. Ab initio characterization of  $C_5$ . *J Chem Phys*, v. 127, p. 154318–154318, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.2759206>>. Citado na página 58.
- MEDEL, V. M. et al. Hund’s rule in superatoms with transition metal impurities. *P Natl Acad Sci Usa*, v. 108, n. 25, p. 10062–10066, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1100129108>>. Citado na página 2.
- MICELOTTA, E. R. et al. The Formation of Cosmic Fullerenes from Aromatic Clusters. *Astrophys J*, v. 761, p. 35–43, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/0004-637X/761/1/35>>. Citado na página 41.
- MITCHELL, M. *An introduction to genetic algorithms*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1996. ISBN 9780262631853. Citado na página 84.
- MITCHELL, S. L.; MYERS, T. G. Application of Standard and Refined Heat Balance Integral Methods to One-Dimensional Stefan Problems. *SIAM Rev*, v. 52, n. 1, p. 57–86, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1137/080733036>>. Citado na página 168.

- MONTOYA, A.; TRUONG, T. N.; SAROFIM, A. F. Spin Contamination in Hartree-Fock and Density Functional Theory Wavefunctions in Modeling of Adsorption on Graphite. *J Phys Chem A*, v. 104, p. 6108–6110, 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp000534m>>. Citado na página 56.
- MÜHLHÄUSER, M.; FROUDAKIS, G.; PEYERIMHOFF, S. MRD-CI study of the electronic spectrum of linear C<sub>9</sub>. *Chem Phys Lett*, v. 336, p. 171–176, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(01\)00098-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(01)00098-7)>. Citado na página 58.
- MÜHLHÄUSER, M. et al. The electronic spectrum of linear and rhombic C<sub>4</sub>. *Chem Phys Lett*, v. 324, n. 1-3, p. 195–200, 2000. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(00\)00576-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(00)00576-5)>. Citado na página 58.
- MÜHLHÄUSER, M.; FROUDAKIS, G. E.; PEYERIMHOFF, S. D. The electronic spectrum of C<sub>11</sub> in its linear and cyclic conformation. *Phys Chem Chem Phys*, v. 3, p. 3913–3916, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b103528m>>. Citado 2 vezes nas páginas 58 e 59.
- NAKADA, K. et al. Edge state in graphene ribbons: Nanometer size effect and edge shape dependence. *Phys Rev B*, v. 54, p. 96596–17961, 1996. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.54.17954>>. Citado na página 64.
- NAM, N. H. et al. Magnetic properties of Na-K clusters in low-silica X zeolite doped by pressure loading. *J Phys Conf Ser*, v. 200, p. 012062–012062, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/200/1/012062>>. Citado na página 85.
- NATAN, A. et al. Real-space pseudopotential method for first principles calculations of general periodic and partially periodic systems. *Phys Rev B*, v. 78, p. 075109–075109, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.78.075109>>. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 38.
- NAZZAL, S.; KHAN, M. A. Controlled release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage form: stability assessment and optimization of some processing parameters. *Int J Pharm*, v. 315, n. 1-2, p. 110–121, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.02.019>>. Citado na página 107.
- NOËL, Y. et al. Structural, electronic and energetic properties of giant icosahedral fullerenes up to C<sub>6000</sub>: insights from an ab initio hybrid DFT study. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, v. 16, n. 26, p. 13390–13400, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c4cp01442a>>. Citado na página 64.
- NOGUEIRA, F.; MARTINS, J. L.; FIOLEAIS, C. A plane-wave pseudopotential description of charged clusters. *Eur Phys J D*, v. 9, p. 229–233, 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s100530050431>>. Citado na página 39.
- OHNO, M. et al. Theoretical study of the valence ionization energies and electron affinities of linear C<sub>2n+1</sub> (n = 1–6) clusters. *J Chem Phys*, v. 106, p. 3258–3269, 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.473064>>. Citado na página 58.
- ORDEN, A. V.; SAYKALLY, R. J. Small Carbon Clusters: Spectroscopy, Structure, and Energetics. *Chem Rev*, v. 98, n. 6, p. 2313–2358, 1998. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/cr970086n>>. Citado 2 vezes nas páginas 43 e 59.

ORLOVA, G. Is density functional theory free of spatial symmetry breaking? The case of the linear carbon radical cations:  $C_3^+$ ,  $C_5^+$ ,  $C_7^+$ , and  $C_9^+$ . *Chem Phys Lett*, v. 363, p. 486–491, 2002. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(02\)01236-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(02)01236-8)>. Citado na página 58.

ORTIZ, J. V.; ZAKRZEWSKI, V. G. Electron binding energies of linear  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_7$ , and  $C_9$  clusters. *J Chem Phys*, v. 100, p. 6614–6619, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.467071>>. Citado na página 58.

OTT, A. K. et al. Raman spectra and calculated vibrational frequencies of size-selected  $C_{16}$ ,  $C_{18}$ , and  $C_{20}$  clusters. *J Chem Phys*, v. 109, p. 9652–9655, 1998. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.477632>>. Citado na página 59.

PARASUK, V.; ALMLÖF, J. The electronic and molecular structure of  $C_6$ : Complete active space self-consistent-field and multireference configuration interaction. *J Chem Phys*, v. 91, p. 1137–1141, 1989. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.457186>>. Citado na página 58.

PAUL, D. R. Elaborations on the Higuchi model for drug delivery. *Int J Pharm*, v. 418, n. 1, p. 13–17, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.037>>. Citado na página 112.

PEACH, M. J. G.; TOZER, D. J. Overcoming Low Orbital Overlap and Triplet Instability Problems in TDDFT. *J Phys Chem A*, v. 116, n. 39, p. 9783–9789, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp308662x>>. Citado na página 80.

PEACH, M. J. G.; WILLIAMSON, M. J.; TOZER, D. J. Influence of Triplet Instabilities in TDDFT. *J Chem Theory Comput*, v. 7, n. 11, p. 3578–3585, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ct200651r>>. Citado na página 80.

PEDREGOSA, F. et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *J Mach Learn Res*, v. 12, p. 2825–2830, 2011. Disponível em: <<http://scikit-learn.org/stable/>>. Citado na página 122.

PEPPAS, N. A.; NARASIMHAN, B. Mathematical models in drug delivery: how modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. *J Control Release*, v. 190, p. 75–81, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.041>>. Citado 2 vezes nas páginas 105 e 112.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys Rev Lett*, v. 77, p. 3865–3868, 1996. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.77.3865>>. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 48.

PERDEW, J. P.; KURTH, S. Density Functionals for Non-relativistic Coulomb Systems in the New Century. In: FIOLEHAIS, C.; NOGUEIRA, F.; MARQUES, M. A. (Ed.). *A Primer in Density Functional Theory*. Springer Berlin Heidelberg, 2003, (Lecture Notes in Physics, v. 620). p. 1–55. ISBN 978-3-540-03083-6. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1007/3-540-37072-2\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/3-540-37072-2_1)>. Citado na página 28.

PERDEW, J. P.; LEVY, M. Comment on “Significance of the highest occupied Kohn-Sham eigenvalue”. *Phys Rev B*, v. 56, p. 16021–16028, 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.56.16021>>. Citado 2 vezes nas páginas 63 e 64.

- PERDEW, J. P. et al. Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy. *Phys Rev B*, v. 49, p. 1691–1694, 1982. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevlett.49.1691>>. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 64.
- PERDEW, J. P.; RUZSINSZKY, A. Fourteen easy lessons in density functional theory. *Int J Quantum Chem*, v. 110, p. 2801–2807, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/qua.22829>>. Citado 3 vezes nas páginas ix, 57 e 64.
- PERDEW, J. P.; ZUNGER, A. Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. *Phys Rev B*, v. 23, p. 5048–5079, 1981. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.23.5048>>. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 29.
- PICKARD, C. J.; NEEDS, R. J. Ab initio random structure searching. *J. Phys. Condens. Matter*, v. 23, p. 053201–053201, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/0953-8984/23/5/053201>>. Citado 3 vezes nas páginas 6, 7 e 8.
- PIETRUCCHI, F.; CARAVATI, S.; BERNASCONI, M. TeO<sub>2</sub> glass properties from first principles. *Phys Rev B*, v. 78, p. 064203–064203, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.78.064203>>. Citado na página 72.
- PRUNIER, H. et al. New insights into the mixing of gold and copper in a nanoparticle from a structural study of Au-Cu nanoalloys synthesized via a wet chemistry method and pulsed laser deposition. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 28339–28346, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP01491C>>. Citado na página 4.
- QUINTELLA, C. M. Feixes Moleculares supersônicos em Química. *Química Nova*, v. 19, n. 6, p. 660–667, 1996. Citado na página 3.
- RAGHAVACHARI, K.; BINKLEY, J. S. Structure, stability, and fragmentation of small carbon clusters. *J Chem Phys*, v. 87, p. 2191–2197, 1987. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.453145>>. Citado na página 58.
- RAGHAVACHARI, K.; WHITESIDE, R. A.; POPLÉ, J. A. Structures of small carbon clusters: Cyclic ground state of C<sub>6</sub>. *J Chem Phys*, v. 85, p. 6623–6628, 1986. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.451444>>. Citado na página 58.
- RECHTSTEINER, G. A. et al. Raman and Fluorescence Spectra of Size-Selected, Matrix-Isolated C<sub>14</sub> and C<sub>18</sub> Neutral Carbon Clusters. *J Phys Chem A*, v. 105, p. 3029–3033, 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp003615r>>. Citado na página 59.
- REIS, C. L.; PACHECO, J. M.; MARTINS, J. L. First-principles norm-conserving pseudopotential with explicit incorporation of semicore states. *Phys Rev B*, v. 68, p. 155111–155111, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.68.155111>>. Citado na página 35.
- REIS, M. A.; SINISTERRA, R. D.; BELCHIOR, J. C. An alternative approach based on artificial neural networks to study controlled drug release. *J Pharm Sci-us*, v. 93, n. 2, p. 418–430, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.10569>>. Citado 5 vezes nas páginas xvii, 106, 112, 113 e 114.

- RODRIGUES, D. D. C. et al. Global optimization analysis of  $\text{Cu}_n\text{Au}_m$  ( $n + m = 38$ ) clusters: Complementary ab initio calculations. *Chem Phys*, v. 349, p. 91–97, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemphys.2008.02.069>>. Citado 3 vezes nas páginas 12, 90 e 91.
- ROY, S.; GOEDECKER, S.; HELLMANN, V. Bell-Evans-Polanyi principle for molecular dynamics trajectories and its implications for global optimization. *Phys Rev E: Stat Nonlinear Soft Matter Phys*, v. 77, p. 056707–056707, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physreve.77.056707>>. Citado na página 7.
- SAAD, Y. et al. Diagonalization methods in PARSEC. *Phys Status Solidi B*, v. 243, p. 2188–2197, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/pssb.200666816>>. Citado na página 37.
- SAITO, M.; OKAMOTO, Y. Second-order Jahn-Teller effect on carbon  $4N + 2$  member ring clusters. *Phys Rev B*, v. 60, p. 8939–8942, 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.60.8939>>. Citado 2 vezes nas páginas ix e 60.
- SASLOW, W.; BERGSTRESSER, T. K.; COHEN, M. L. Band Structure and Optical Properties of Diamond. *Phys. Rev. Lett.*, v. 16, p. 354–356, 1966. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.16.354>>. Citado na página 64.
- SAUNDERS, M. Stochastic search for isomers on a quantum mechanical surface. *J Comput Phys*, v. 25, p. 621–626, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.10407>>. Citado na página 8.
- SCARAMUZZA, S.; AGNOLI, S.; AMENDOLA, V. Metastable alloy nanoparticles, metal-oxide nanocrescents and nanoshells generated by laser ablation in liquid solution: influence of the chemical environment on structure and composition. *Phys Chem Chem Phys*, The Royal Society of Chemistry, v. 17, p. 28076–28087, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C5CP00279F>>. Citado na página 4.
- SCHEBARCHOV, D.; WALES, D. Structure Prediction for Multicomponent Materials Using Biminima. *Phys Rev Lett*, v. 113, n. 15, p. 156102–156102, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.113.156102>>. Citado na página 102.
- SCHEBARCHOV, D.; WALES, D. J. Communication: a new paradigm for structure prediction in multicomponent systems. *J Chem Phys*, v. 139, n. 22, p. 221101–221101, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.4843956>>. Citado na página 102.
- SCHEBARCHOV, D.; WALES, D. J. Quasi-combinatorial energy landscapes for nanoalloy structure optimisation. *Phys Chem Chem Phys*, v. 17, n. 42, p. 28331–28338, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c5cp01198a>>. Citado na página 102.
- SCHIAVINOTTO, T.; STÜTZLE, T. A review of metrics on permutations for search landscape analysis. *Computers & Operations Research*, v. 34, n. 10, p. 3143–3153, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cor.2005.11.022>>. Citado na página 102.
- SCHMATZ, S.; BOTSCHWINA, P. A theoretical investigation of four electronic states of  $\text{C}_6^-$  and the ground state of linear  $\text{C}_6$ . *Chem Phys Lett*, v. 235, p. 5–12, 1995. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(95\)00081-e](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(95)00081-e)>. Citado na página 58.

- SCHMATZ, S.; BOTSCHWINA, P. Large-scale coupled cluster calculations for the linear carbon anions  $C_3^-$ ,  $C_4^-$ ,  $C_7^-$  and  $C_{10}^-$ . *Int J Mass Spectrom*, v. 149, p. 621–629, 1995. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0168-1176\(95\)04296-w](http://dx.doi.org/10.1016/0168-1176(95)04296-w)>. Citado na página 58.
- SCHMIDT, M. W. et al. General atomic and molecular electronic structure system. *J Comput Chem*, v. 14, n. 11, p. 1347–1363, 1993. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcc.540141112>>. Citado 2 vezes nas páginas 86 e 89.
- SCHNELL, M. et al. Ab initio CCSD(T) and MRD-CI study of excited states and the electronic spectrum of linear  $C_5^+$ . *Chem Phys Lett*, v. 340, p. 559–564, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(01\)00392-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(01)00392-x)>. Citado na página 58.
- SCOTT, A. P.; RADOM, L. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. *J Phys Chem*, v. 100, p. 16502–16513, 1996. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp960976r>>. Citado na página 71.
- SCUSERIA, G. E. The open-shell restricted Hartree-Fock singles and doubles coupled-cluster method including triple excitations CCSD(T): application to  $C_3^+$ . *Chem Phys Lett*, v. 176, p. 27–35, 1991. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614\(91\)90005-t](http://dx.doi.org/10.1016/0009-2614(91)90005-t)>. Citado na página 58.
- SERAPIAN, S. A.; BEARPARK, M. J.; BRESME, F. The shape of  $Au_8$ : gold leaf or gold nugget? *Nanoscale*, v. 5, n. 14, p. 6445–6457, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c3nr01500a>>. Citado na página 97.
- SHANNO, D. F. Conditioning of quasi-Newton methods for function minimization. *Math Comput*, v. 24, n. 111, p. 647–647, 1970. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1090/S0025-5718-1970-0274029-X>>. Citado 2 vezes nas páginas 86 e 91.
- SHAO, Q.; ROWE, R. C.; YORK, P. Comparison of neurofuzzy logic and neural networks in modelling experimental data of an immediate release tablet formulation. *Eur J Pharm Sci*, v. 28, n. 5, p. 394–404, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.007>>. Citado na página 108.
- SHAO, Q.; ROWE, R. C.; YORK, P. Investigation of an artificial intelligence technology—Model trees. Novel applications for an immediate release tablet formulation database. *Eur J Pharm Sci*, v. 31, n. 2, p. 137–144, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2007.03.004>>. Citado na página 107.
- SHAYEGHI, A. et al. Pool-BCGA: a parallelised generation-free genetic algorithm for the ab initio global optimisation of nanoalloy clusters. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, v. 17, n. 3, p. 2104–2112, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c4cp04323e>>. Citado na página 126.
- SHIH, W.-H.; STROUD, D. Theory of the surface tension of liquid metal alloys. *Phys Rev B*, v. 32, n. 2, p. 804–811, 1985. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.32.804>>. Citado na página 85.
- SHIN, S. et al. Robust design modeling and optimization of a multi-response time series for a pharmaceutical process. *Int J Adv Manuf Tech*, v. 74, n. 5-8, p. 1017–1031, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00170-014-6036-8>>. Citado na página 108.

- SHU, H. et al. Edge structural stability and kinetics of graphene chemical vapor deposition growth. *ACS Nano*, v. 6, p. 3243–3250, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/nm300726r>>. Citado na página 41.
- SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the "sequential layer" model). *Pharmaceut Res*, v. 17, n. 10, p. 1290–1298, 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1023/A:1026455822595>>. Citado na página 123.
- SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Higuchi equation: derivation, applications, use and misuse. *Int J Pharm*, v. 418, n. 1, p. 6–12, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>>. Citado na página 112.
- SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliver Rev*, v. 64, p. 163–174, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.028>>. Citado na página 112.
- SIEPMANN, J.; STREUBEL, A.; PEPPAS, N. A. Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the "sequential layer" model. *Pharmaceut Res*, v. 19, n. 3, p. 306–314, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1023/A:1014447102710>>. Citado na página 123.
- SILVA, F. et al. Exploring the mp2 energy surface of nanoalloy clusters with a genetic algorithm: Application to sodium-potassium. *Chem Phys Lett*, v. 639, p. 135–141, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2015.09.016>>. Citado 7 vezes nas páginas 92, 93, 94, 95, 96, 98 e 99.
- SILVA, M. X.; GALVÃO, B. R. L.; BELCHIOR, J. C. Theoretical study of small sodium-potassium alloy clusters through genetic algorithm and quantum chemical calculations. *Phys Chem Chem Phys*, v. 16, n. 19, p. 8895–8904, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/c3cp55379e>>. Citado 6 vezes nas páginas 85, 90, 91, 93, 94 e 100.
- SINGH, A. K.; PENEV, E. S.; YAKOBSON, B. I. Armchair or Zigzag? A tool for characterizing graphene edge. *Comput Phys Commun*, v. 182, p. 804–807, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpc.2010.11.029>>. Citado 2 vezes nas páginas ix e 65.
- SINGH, B. et al. Optimizing Drug Delivery Systems Using Systematic "Design of Experiments." Part II: Retrospect and Prospects. *Crit Rev Ther Drug*, v. 22, n. 3, p. 215–294, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v22.i3.10>>. Citado na página 104.
- SLATER, J. C. A Simplification of the Hartree-Fock Method. *Phys Rev*, v. 81, n. 3, p. 385–390, 1951. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.81.385>>. Citado na página 90.
- SOLOV'YOV, I. A.; SOLOV'YOV, A. V.; GREINER, W. Structure and properties of small sodium clusters. *Phys Rev A*, v. 65, n. 5, p. 053203–053203, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevA.65.053203>>. Citado 3 vezes nas páginas 93, 94 e 97.

STEPHENS, P. J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J Phys Chem*, v. 98, p. 11623–11627, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/j100096a001>>. Citado na página 28.

STEPHENS, P. J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J Phys Chem*, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/j100096a001>>. Citado na página 90.

STILLINGER, F. H. Exponential multiplicity of inherent structures. *Phys Rev E: Stat Nonlinear Soft Matter Phys*, v. 59, p. 48–51, 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physreve.59.48>>. Citado na página 6.

SUN, Y. et al. Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. *Adv Drug Deliver Rev*, v. 55, n. 9, p. 1201–1215, 2003. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(03\)00119-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(03)00119-4)>. Citado 2 vezes nas páginas 106 e 107.

TCHAPLYGUINE, M. et al. Single-component surface in binary self-assembled NaK nanoalloy clusters. *Phys Rev B*, v. 80, n. 3, p. 033405–033405, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.80.033405>>. Citado 2 vezes nas páginas 85 e 98.

TEAM, B. D. *Bokeh: Python library for interactive visualization*. [S.l.], 2014. Disponível em: <<http://bokeh.pydata.org/en/latest>>. Citado na página 122.

TIAN, W. Q. et al. Search for suitable approximation methods for fullerene structure and relative stability studies: Case study with C<sub>50</sub>. *J Chem Phys*, v. 125, p. 094105–094105, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.2335436>>. Citado na página 64.

TOSTMANN, H. et al. Microscopic surface structure of liquid alkali metals. *Phys Rev B*, v. 61, n. 11, p. 7284–7287, 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.61.7284>>. Citado na página 85.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. *Phys Rev B*, v. 43, p. 1993–2006, 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.43.1993>>. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 48.

TRYGG, J.; WOLD, S. O2-PLS, a two-block (X-Y) latent variable regression (LVR) method with an integral OSC filter. *J Chemometr*, v. 17, n. 1, p. 53–64, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/cem.775>>. Citado na página 108.

TUSON, A.; CLARK, D. New Techniques and Future Directions. In: CLARK, D. (Ed.). *Evolutionary Algorithms in Molecular Design*. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2008, (Methods and Principles in Medicinal Chemistry). p. 241–264. ISBN 9783527613168. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/9783527613168.ch12>>. Citado na página 86.

TYO, E. C.; VAJDA, S. Catalysis by clusters with precise numbers of atoms. *Nat Nanotechnol*, v. 10, n. 7, p. 577–588, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/NNANO.2015.140>>. Citado na página 4.

UENO, Y.; SAITO, S. Geometries, stabilities, and reactions of carbon clusters: Towards a microscopic theory of fullerene formation. *Phys Rev B*, v. 77, p. 085403–085403, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.77.085403>>. Citado na página 59.

- VALDES, E. A. et al. Theoretical calculation of carbon clusters. *Int J Quantum Chem*, v. 65, p. 867–875, 1997. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-461X\(1997\)65:5<867::AID-QUA50>3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-461X(1997)65:5<867::AID-QUA50>3.0.CO;2-T)>. Citado na página 58.
- VALIEV, M. et al. NWChem: A comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations. *Comput Phys Commun*, v. 181, p. 1477–1489, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpc.2010.04.018>>. Citado na página 56.
- VANDERBILT, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. *Phys Rev B*, v. 41, p. 7892–7895, 1990. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.41.7892>>. Citado na página 35.
- VOLKOV, V.; LI-ORLOV, V. A Refinement of the Integral Method in Solving the Heat Conduction Equation. *Heat Transfer Sov. Res.*, v. 2, p. 41–47, 1970. Citado na página 112.
- VOSKO, S. H.; WILK, L.; NUSAIR, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can J Phys*, v. 58, p. 1200–1211, 1980. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1139/p80-159>>. Citado 4 vezes nas páginas 27, 28, 57 e 90.
- WALES, D. Symmetry, near-symmetry and energetics. *Chem Phys Lett*, v. 285, p. 330–336, 1998. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(98\)00044-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(98)00044-x)>. Citado na página 7.
- WALES, D. J.; DOYE, J. P. K. Global Optimization by Basin-Hopping and the Lowest Energy Structures of Lennard-Jones Clusters Containing up to 110 Atoms. *J Phys Chem A*, v. 101, n. 28, p. 5111–5116, 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp970984n>>. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 84.
- WALTER, M. et al. A unified view of ligand-protected gold clusters as superatom complexes. *P Natl Acad Sci Usa*, v. 105, p. 9157–9162, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0801001105>>. Citado na página 2.
- WANG, B. et al. Size-Selective Carbon Nanoclusters as Precursors to the Growth of Epitaxial Graphene. *Nano Letters*, v. 11, p. 424–430, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/nl103053t>>. Citado na página 41.
- WANG, D.-L. et al. Ab initio and density functional study on fullerene C<sub>44</sub> and its derivatives. *Comp. Theor. Chem.*, v. 978, n. 1-3, p. 166–171, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2011.10.005>>. Citado na página 64.
- WANG, L. et al. Long-range ordered carbon clusters: a crystalline material with amorphous building blocks. *Science*, v. 337, p. 825–828, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1220522>>. Citado na página 41.
- WANG, Y. et al. Crystal structure prediction via particle-swarm optimization. *Phys Rev B*, v. 82, p. 094116–094116, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physrevb.82.094116>>. Citado na página 10.
- WANG, Y.; ZHUANG, J.; NING, X.-J. Global optimization method for cluster structures. *Phys Rev E*, v. 78, p. 026708–026708, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physreve.78.026708>>. Citado 5 vezes nas páginas viii, xvi, 43, 44 e 46.

WATTS, J. D.; GAUSS, J.; BARTLETT, R. J. Coupled-cluster methods with noniterative triple excitations for restricted open-shell Hartree-Fock and other general single determinant reference functions. Energies and analytical gradients. *J. Chem. Phys.*, v. 98, n. 11, p. 8718–8733, 1993. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.464480>>. Citado na página 90.

WATTS, J. D. et al. Linear and cyclic isomers of  $C_4$  – A theoretical study with coupled-cluster methods and large basis sets. *J Chem Phys*, v. 97, p. 8372–8381, 1992. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.463407>>. Citado na página 58.

WATTS, J. D. et al. A coupled-cluster study of the ground state of  $C_3^+$ . *J Chem Phys*, v. 94, p. 4320–4327, 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.460618>>. Citado na página 58.

WEIGEND, F. Extending DFT-based genetic algorithms by atom-to-place re-assignment via perturbation theory: A systematic and unbiased approach to structures of mixed-metallic clusters. *J Chem Phys*, v. 141, n. 13, p. 134103–134103, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.4896658>>. Citado na página 103.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys Chem Chem Phys*, v. 7, n. 18, p. 3297–3305, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/b508541a>>. Citado na página 90.

WILLE, L. T.; VENNIK, J. Computational complexity of the ground-state determination of atomic clusters. *J Phys A: Math Gen*, v. 18, n. 8, p. 419–422, 1985. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/0305-4470/18/8/003>>. Citado na página 6.

WOO, S. J.; KIM, E.; LEE, Y. H. Geometric, electronic, and vibrational structures of  $C_{50}$ ,  $C_{60}$ ,  $C_{70}$ , and  $C_{80}$ . *Phys Rev B*, v. 47, p. 6721–6727, 1993. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.47.6721>>. Citado na página 64.

WYSS, M. Electronic spectra of long odd-number carbon chains  $C_{17}$   $C_{21}$  and  $C_{13}^-$ – $C_{21}^-$ . *Chem Phys Lett*, v. 304, p. 35–38, 1999. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00285-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00285-7)>. Citado na página 59.

XU, S. et al. Stability and properties of planar carbon clusters. *Chem Phys Lett*, v. 421, p. 444–447, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2006.01.038>>. Citado na página 59.

YAMAGUCHI, Y.; MARUYAMA, S. A molecular dynamics simulation of the fullerene formation process. *Chem Phys Lett*, v. 286, p. 336–342, 1998. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(98\)00102-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(98)00102-x)>. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.

YEN, T. W.; LAI, S. K. Use of density functional theory method to calculate structures of neutral carbon clusters  $C_n$  ( $3 \leq n \leq 24$ ) and study their variability of structural forms. *J Chem Phys*, v. 142, n. 8, p. 084313–084313, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1063/1.4908561>>. Citado 2 vezes nas páginas 59 e 61.

YUAN, Q. et al. Magic Carbon Clusters in the Chemical Vapor Deposition Growth of Graphene. *J Am Chem Soc*, v. 134, p. 2970–2975, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/ja2050875>>. Citado na página 41.

- ZEIRI, Y. Prediction of the lowest energy structure of clusters using a genetic algorithm. *Phys Rev E: Stat Nonlinear Soft Matter Phys*, v. 51, p. 2769–2772, 1995. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1103/physreve.51.r2769>>. Citado na página 12.
- ZHANG, C. et al. Geometry optimization of  $C_n$  ( $n = 2-30$ ) with genetic algorithm. *Chem Phys Lett*, v. 364, p. 213–219, 2002. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614\(02\)01338-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-2614(02)01338-6)>. Citado na página 42.
- ZHANG, G.; MUSGRAVE, C. B. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. *J Phys Chem A*, v. 111, p. 1554–1561, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/jp061633o>>. Citado na página 64.
- ZHANG, Y.; CHAN, H. F.; LEONG, K. W. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Adv Drug Deliver Rev*, v. 65, n. 1, p. 104–120, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.10.003>>. Citado na página 104.
- ZHAO, J. et al. Magnetic properties of atomic clusters and endohedral metallofullerenes. *Coordin Chem Rev*, v. 289-290, p. 315–340, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2014.12.013>>. Citado na página 4.

## Apêndices

APÊNDICE A – Configurações de mínimos globais putativos para clusters de carbono  $C_n$  ( $n = 3-25$ ) obtidos com potencial empírico e com métodos *ab initio*

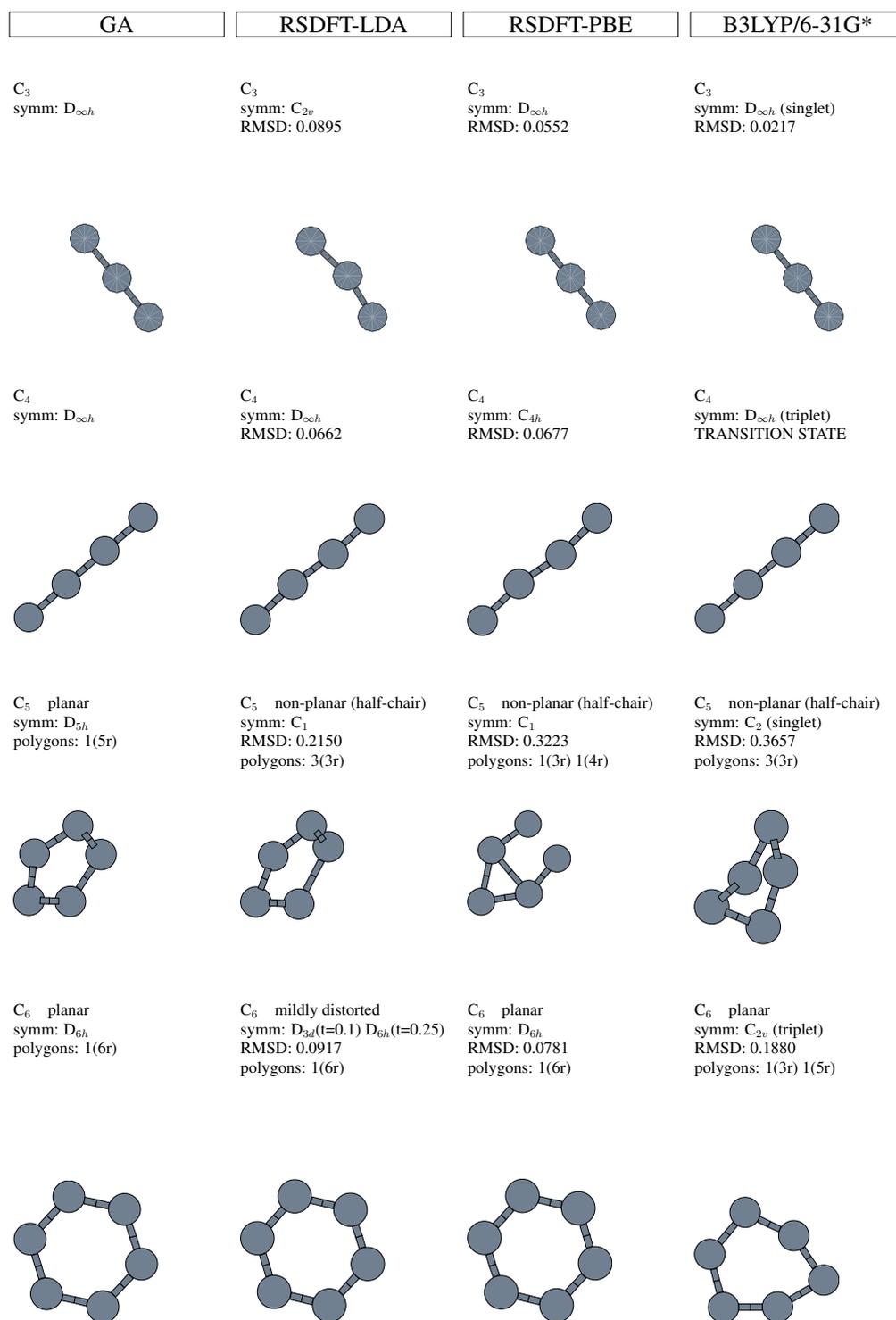


Figura 42: Configurações de energia mínima para os clusters  $C_n$  ( $n = 3 - 25$ ) de acordo com as diferentes metodologias: algoritmo genético (GA), RS-DFT (LDA e PBE) e B3LYP/6-31G\*. Cada uma das estruturas *ab initio* foi sobreposta com a respectiva estrutura clássica e o RMSD (*root mean square distance*) determinado. Valores altos de RMSD indicam que a reotimização *ab initio* encontrou uma estrutura muito diferente daquela encontrada pelo GA com potencial empírico. Fonte: elaborado pelo autor.

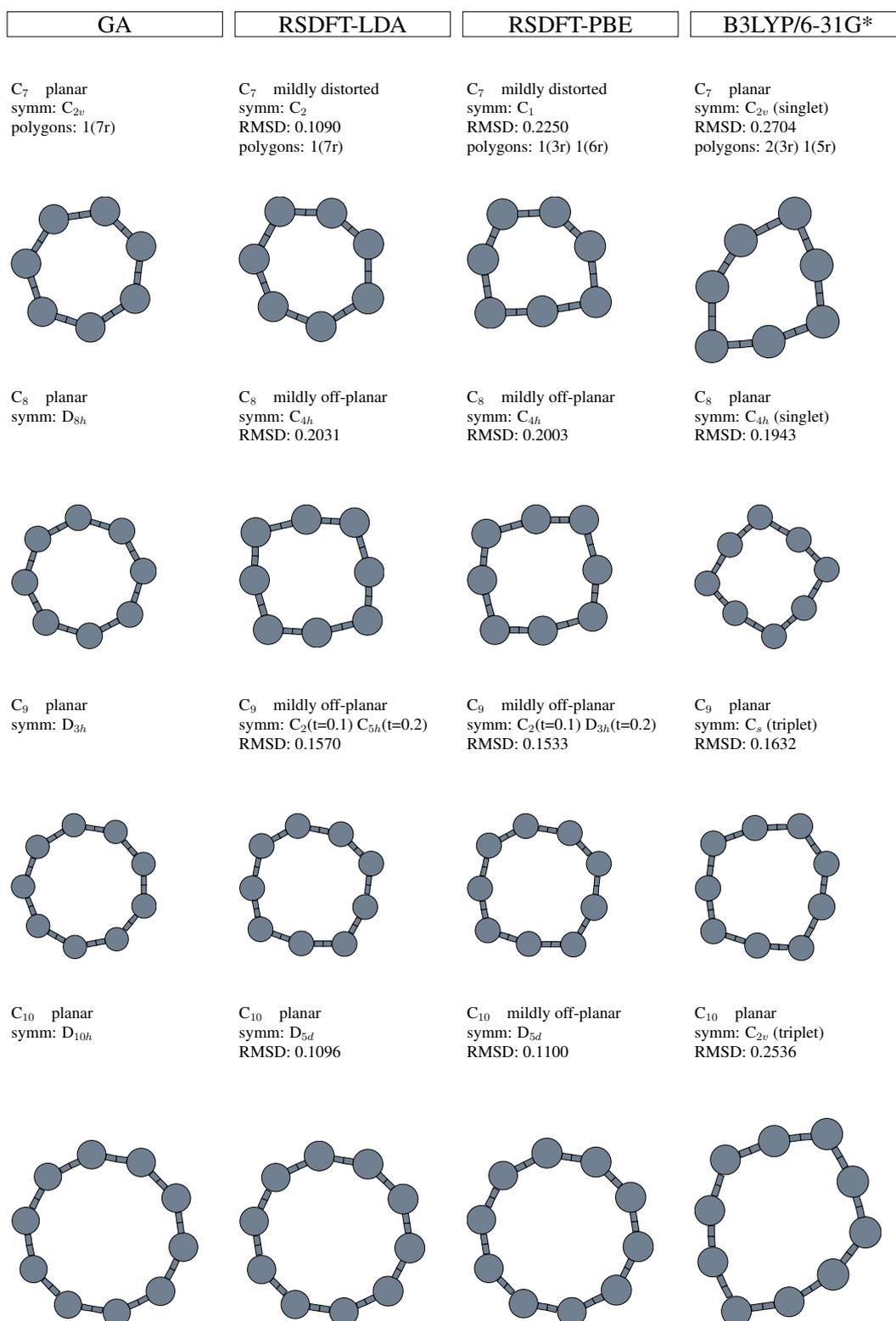


Figura 42: (continuação) Todas as estruturas têm o seu grupo pontual de simetria determinado. Algumas apresentam mais do que uma classificação conforme o valor do parâmetro de tolerância,  $t$ , usado na identificação dos elementos de simetria (quanto menor for  $t$ , mais rigorosa é a identificação).

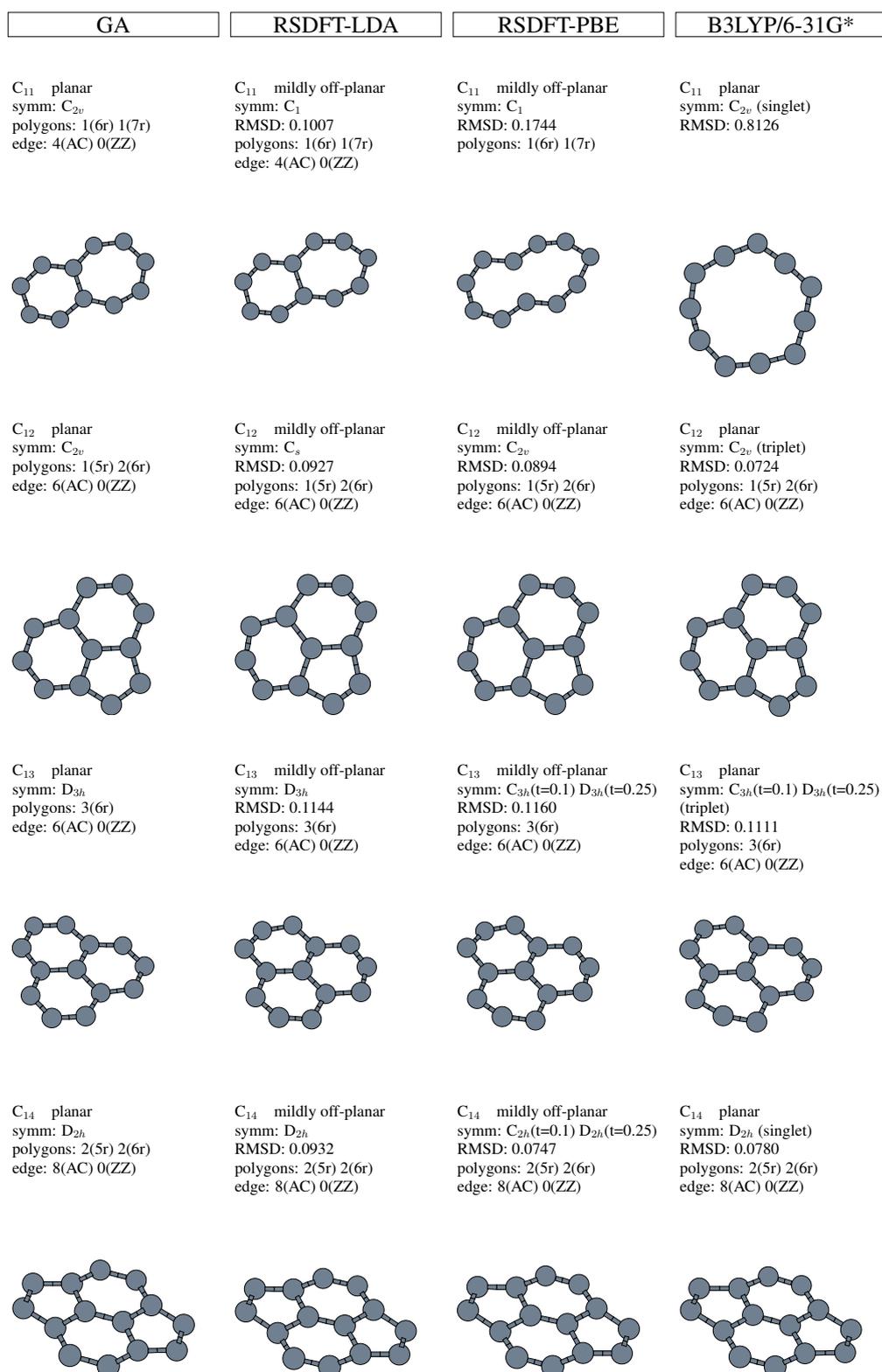


Figura 42: (continuação) Para os clusters policíclicos os anéis são classificados de acordo com os polígonos que formam (e.g. 5r-pentágono; 6r-hexágono; 7r-heptágono). O número de anéis de cada tipo também é apresentado.

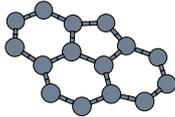
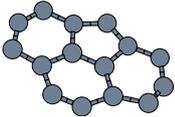
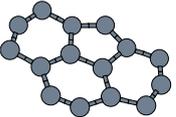
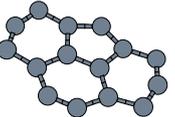
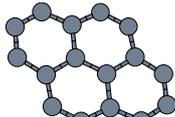
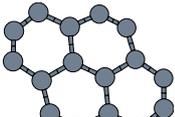
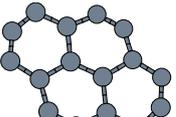
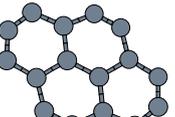
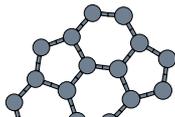
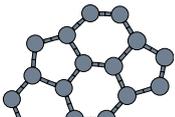
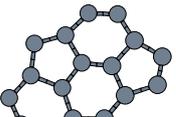
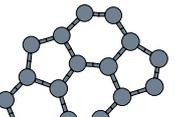
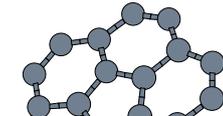
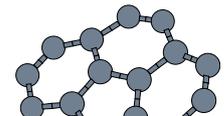
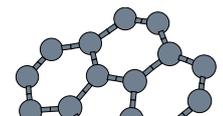
GA	RSDFT-LDA	RSDFT-PBE	B3LYP/6-31G*
<p><math>C_{15}</math> planar                      symm: <math>C_{2v}</math>                      polygons: 1(5r) 3(6r)                      edge: 6(AC) 1(ZZ)</p> 	<p><math>C_{15}</math> mildly off-planar                      symm: <math>C_2</math>                      RMSD: 0.1062                      polygons: 1(5r) 3(6r)                      edge: 6(AC) 1(ZZ)</p> 	<p><math>C_{15}</math> planar                      symm: <math>C_{2v}</math>                      RMSD: 0.1081                      polygons: 1(5r) 3(6r)                      edge: 6(AC) 1(ZZ)</p> 	<p><math>C_{15}</math> planar                      symm: <math>C_{2v}</math> (singlet)                      RMSD: 0.1102                      polygons: 1(5r) 3(6r)                      edge: 6(AC) 1(ZZ)</p> 
<p><math>C_{16}</math> planar                      symm: <math>D_{2h}</math>                      polygons: 4(6r)                      edge: 8(AC) 0(ZZ)</p> 	<p><math>C_{16}</math> mildly off-planar                      symm: <math>C_{2h}(t=0.1)</math> <math>D_{2h}(t=0.25)</math>                      RMSD: 0.0973                      polygons: 4(6r)                      edge: 8(AC) 0(ZZ)</p> 	<p><math>C_{16}</math> planar                      symm: <math>D_{2h}</math>                      RMSD: 0.0805                      polygons: 4(6r)                      edge: 8(AC) 0(ZZ)</p> 	<p><math>C_{16}</math> planar                      symm: <math>D_{2h}</math> (triplet)                      RMSD: 0.0594                      polygons: 4(6r)                      edge: 8(AC) 0(ZZ)</p> 
<p><math>C_{17}</math> mildly off-planar                      symm: <math>C_1</math>                      polygons: 2(5r) 3(6r)                      edge: 6(AC) 2(ZZ)</p> 	<p><math>C_{17}</math> mildly off-planar                      symm: <math>C_1</math>                      RMSD: 0.0935                      polygons: 2(5r) 3(6r)                      edge: 6(AC) 2(ZZ)</p> 	<p><math>C_{17}</math> mildly off-planar                      symm: <math>C_1</math>                      RMSD: 0.0947                      polygons: 2(5r) 3(6r)                      edge: 6(AC) 2(ZZ)</p> 	<p><math>C_{17}</math> planar                      symm: <math>C_s</math> (triplet)                      RMSD: 0.0823                      polygons: 2(5r) 3(6r)                      edge: 6(AC) 2(ZZ)</p> 
<p><math>C_{18}</math> planar                      symm: <math>C_{2v}</math>                      polygons: 1(5r) 4(6r)                      edge: 8(AC) 0(ZZ)</p> 	<p><math>C_{18}</math> off-planar                      symm: <math>C_2(t=0.1)</math> <math>C_{2v}(t=0.25)</math>                      RMSD: 0.1021                      polygons: 1(5r) 4(6r)                      edge: 8(AC) 0(ZZ)</p> 	<p><math>C_{18}</math> off-planar                      symm: <math>C_1</math>                      RMSD: 0.1003                      polygons: 1(5r) 4(6r)                      edge: 8(AC) 0(ZZ)</p> 	<p><math>C_{18}</math> planar                      symm: <math>C_{2v}</math> (triplet)                      RMSD: 0.0519                      polygons: 1(5r) 4(6r)                      edge: 8(AC) 0(ZZ)</p> 

Figura 42: (continuação)

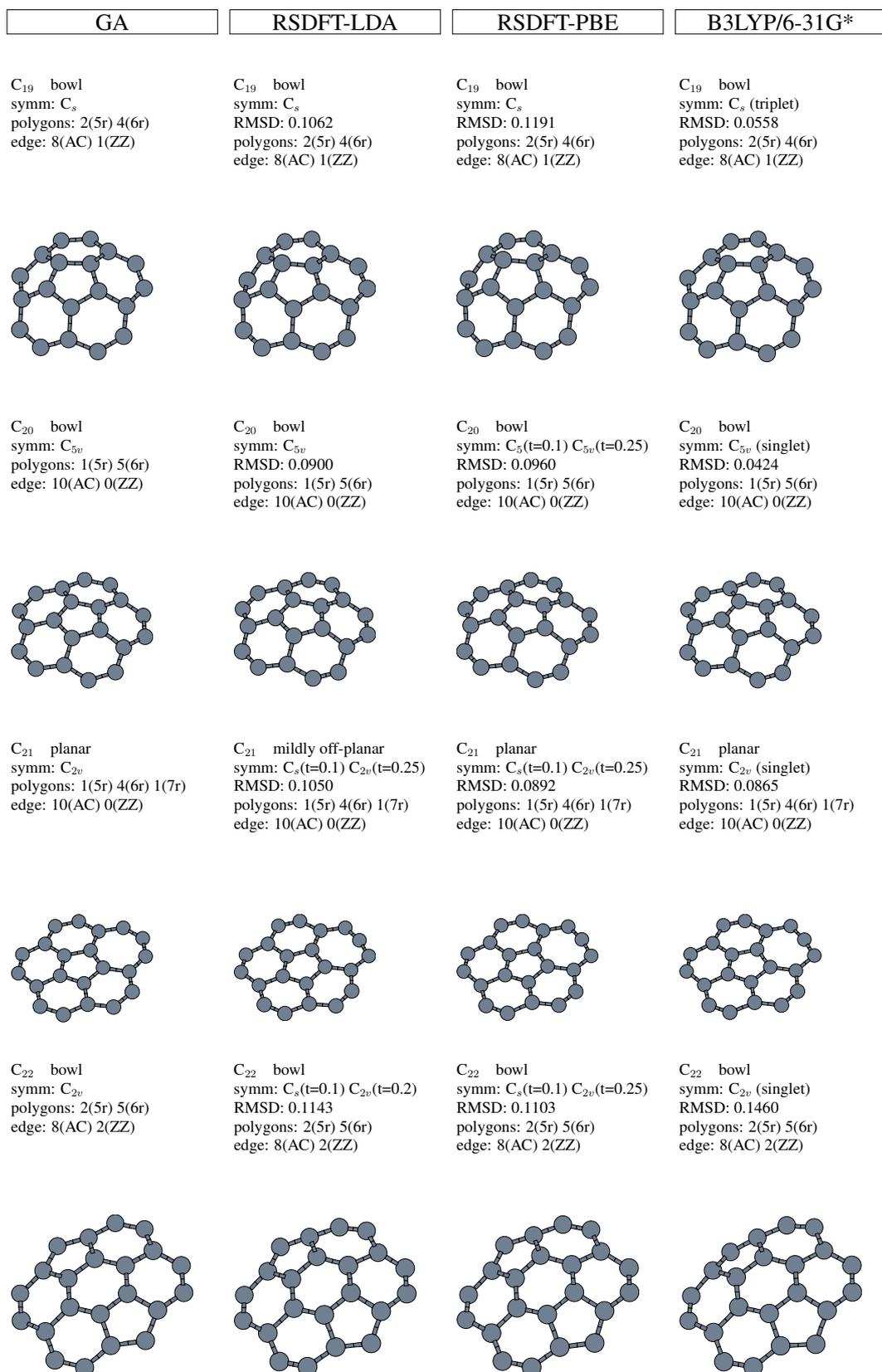


Figura 42: (continuação)

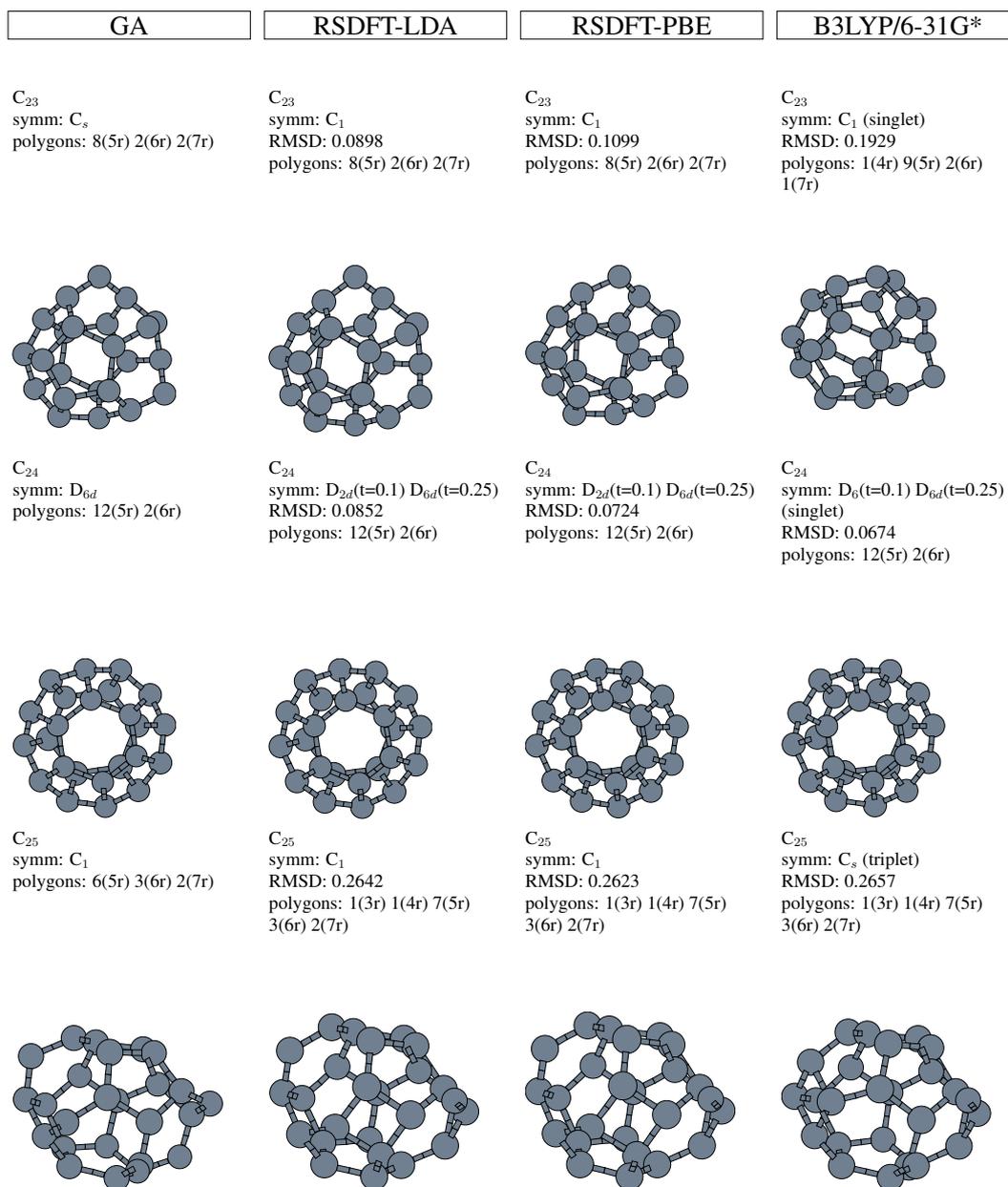


Figura 42: (continuação)

APÊNDICE B – Espectros de infravermelho  
dos clusters  $C_n$  ( $n = 3-25$ ).

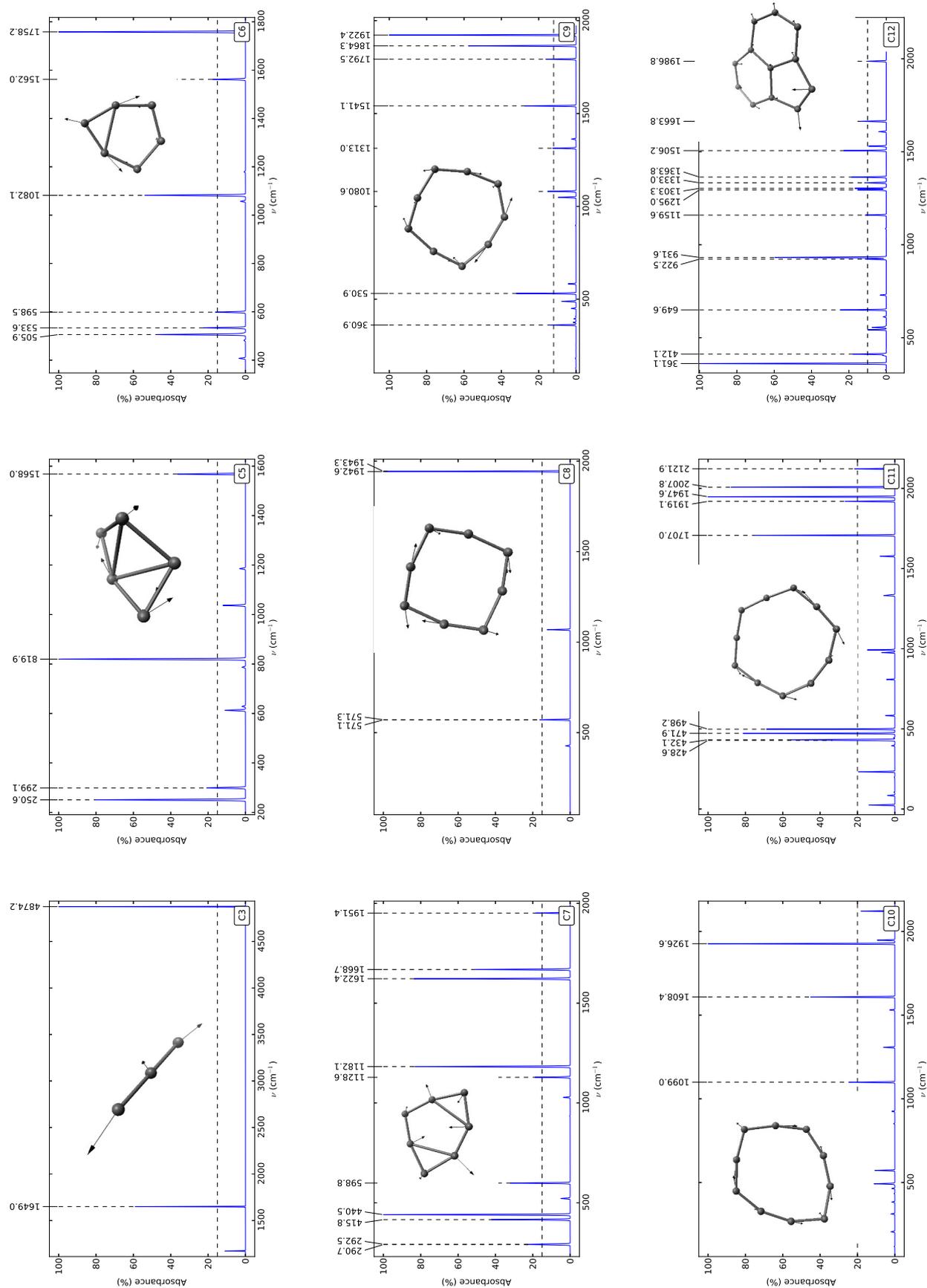


Figura 43: Espectros de infravermelho obtidos a partir do nível de teoria B3LYP/6-31G(d). Apenas as linhas mais intensas (acima da linha horizontal) são identificadas pelas suas respectivas frequências. A imagem do cluster em cada gráfico mostra os modos de vibração correspondentes à linhas mais intensas do espectro. Fonte: elaborado pelo autor.

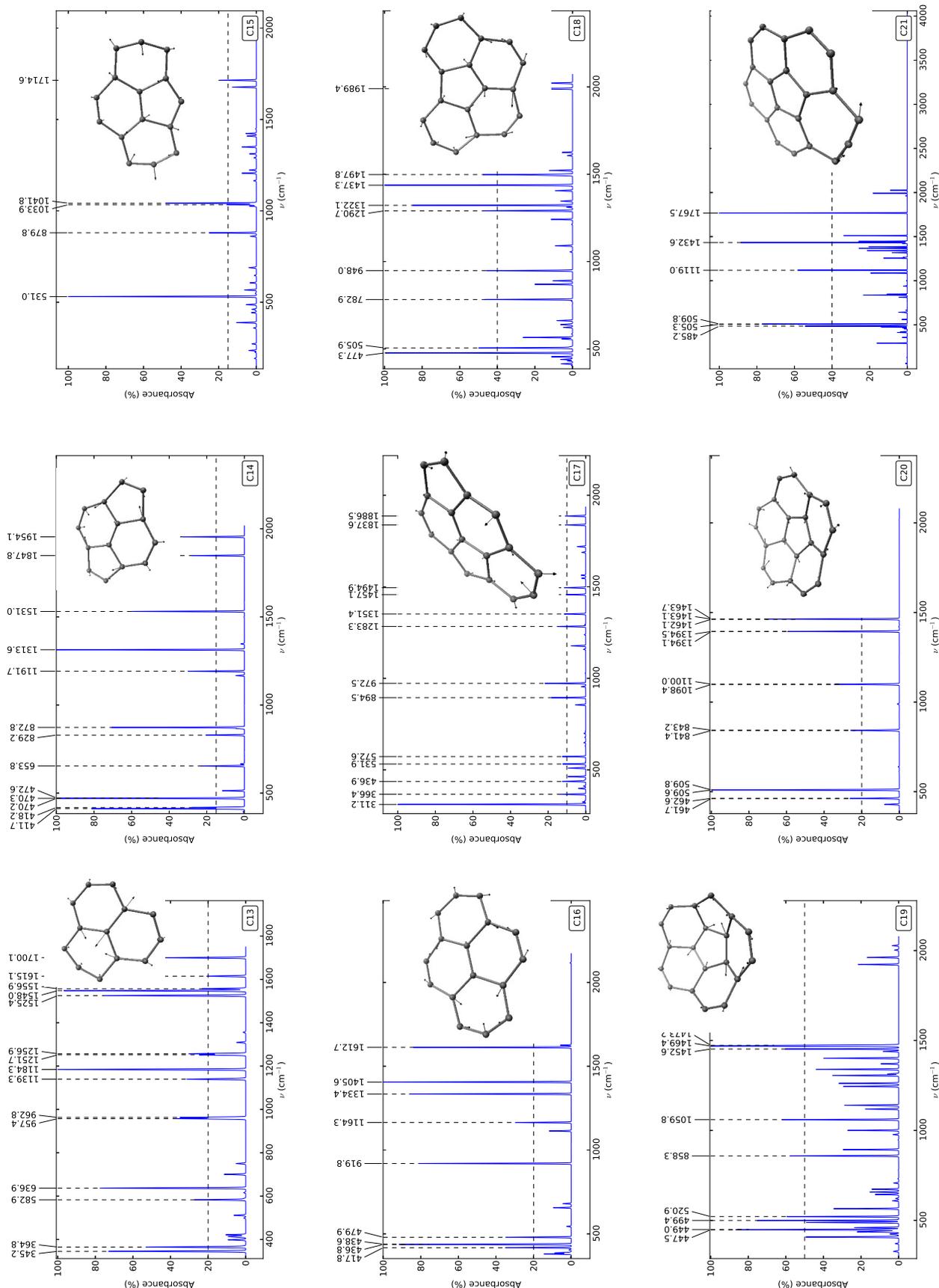


Figura 43: (continuação)

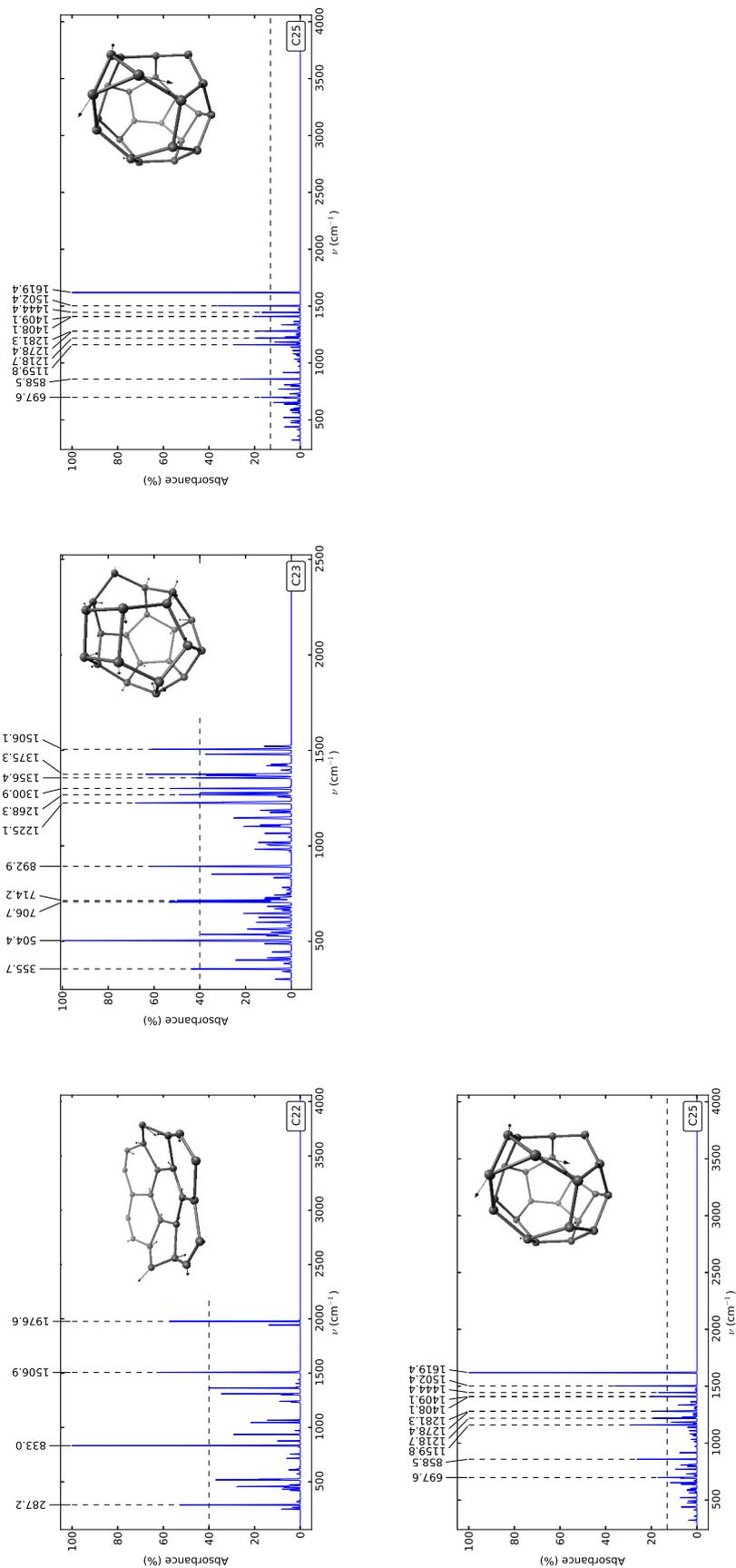


Figura 43: (continuação)

## APÊNDICE C – Liberação de fármaco por difusão de uma matriz polimérica esférica em meio semi-infinito.

A difusão de um fármaco, inicialmente disperso numa matriz polimérica, em contato com um meio externo é um problema muito importante em farmacologia. Este fenômeno é fundamentalmente caracterizado pela existência de duas fases que coexistem durante a difusão do fármaco: na região mais interna da matriz o soluto encontra-se na fase sólida e disperso, enquanto na região mais externa, o soluto está dissolvido. A fronteira que separa as duas regiões designa-se por frente de difusão. O tratamento matemático da transferência de massa por difusão é razoavelmente complicado pelo fato de que a frente de difusão ser móvel (ver a Figura 44). À medida que a frente de difusão avança, deixa atrás de si uma região (região II) onde o soluto encontra-se num regime transitório (não-estacionário) de difusão. A concentração do soluto nessa região segue um perfil genérico fixado pelas condições de contorno. O problema da difusão pode ficar ainda mais complicado se a erosão da matriz for significativa, porque nesse caso teremos uma segunda fronteira móvel: a frente de erosão. Problemas deste tipo, onde a transferência de massa dá-se na presença de uma frente móvel e com mudança de fase, recebem a designação genérica de “problemas de Stefan” (CRANK, 1975, p. 286). Alguns exemplos pertencentes a esta categoria são os fenômenos de resfriamento (acompanhados de solidificação) ou de fusão, de crescimento de cristais, e de evaporação ou condensação.

A difusão do fármaco num meio isotrópico é governado pela primeira lei de Fick que relaciona o fluxo,  $\vec{J}$ , isto é, a quantidade de matéria transferida por unidade de área e por unidade de tempo, com o gradiente da concentração da espécie:

$$\vec{J} = -D\vec{\nabla}C \quad (\text{C.1})$$

onde  $D$  representa o coeficiente de difusão do soluto, assumido aqui como independente da concentração  $C$  e, portanto, independente da posição. Combinando a primeira lei de Fick com a conservação de massa, podemos derivar a segunda lei de Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot \vec{J}. \quad (\text{C.2})$$

Em geral a resolução destas equações envolve técnicas de resolução numérica, mas simplificando alguns aspectos do problema da difusão é possível introduzir técnicas semi-analíticas que permitem obter soluções analíticas. A nossa derivação segue de perto o trabalho de Lee (1980). Este autor realizou um trabalho bastante extenso, derivando expressões

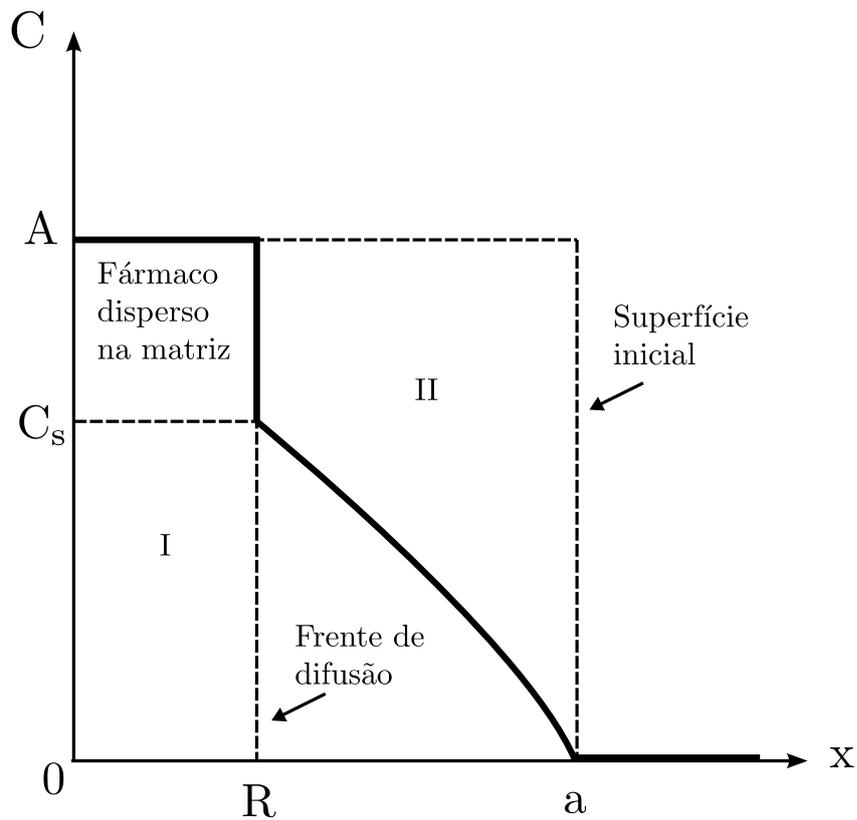


Figura 44: Perfil teórico da concentração de um fármaco em contato direto com um meio de liberação semi-infinito, isto é, um meio em condições de sumidouro perfeito (condições *sink*). Este diagrama esquemático aplica-se a qualquer sistema matricial onde a liberação do soluto é unidimensional. A frente de difusão, com posição  $R$ , é uma fronteira móvel e desloca-se da direita para a esquerda à medida que o soluto disperso na região I é exaurido por dissolução. O sistema matricial tem um tamanho que no caso de uma esfera é igual ao raio  $a$ . Para uma matriz cilíndrica,  $x = a$  seria a distância do eixo. A erosão da matriz é ignorada, ou seja, a região II está sempre em contato com o meio externo na posição  $x = a$ . A concentração  $C_s$  é a solubilidade do fármaco na matriz, e  $A$  representa a concentração inicial (*drug loading*).

Fonte: adaptado de Lee (1980).

para sistemas matriciais com geometrias esféricas e planas, e levando em conta também a erosão. Como nosso propósito é essencialmente pedagógico, escolhemos a matriz esférica sem erosão. A difusão com simetria esférica é dada pela seguinte equação diferencial parcial em coordenadas esféricas:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 D \frac{\partial C}{\partial r} \right), \quad (C.3)$$

onde  $r$  é a distância radial. As condições de contorno para uma matriz não-erodível, não-intumescível (ou com intumescimento rápido), e cuja difusão do soluto se dá num

meio semi-infinito ideal (sumidouro ideal), são:

$$C[a, t] = 0 \quad \text{em } r = a; \quad (\text{C.4})$$

$$C[R(t), t] = C_s \quad \text{em } r = R(t); \quad (\text{C.5})$$

$$D \left. \frac{\partial C}{\partial r} \right|_{R(t)} = (A - C_s) \frac{dR}{dt} \quad \text{em } r = R(t). \quad (\text{C.6})$$

Uma condição de contorno adicional pode ser obtida se combinarmos as Equações C.5 e C.6. A derivada total da Equação C.5 é igual a:

$$\frac{dC}{dt} = 0 \Leftrightarrow \frac{\partial C}{\partial R} \frac{dR}{dt} + \frac{\partial C}{\partial t} = 0 \quad \text{em } r = R(t). \quad (\text{C.7})$$

Após a substituição dos termos pertinentes, obtemos:

$$\begin{aligned} \left( \frac{\partial C}{\partial r} \right)_{R(t)} \frac{D}{A - C_s} \left( \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 D \frac{\partial C}{\partial r} \right) &= 0 \\ \left( \frac{\partial C}{\partial r} \right)_{R(t)}^2 + \frac{A - C_s}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) &= 0. \end{aligned} \quad (\text{C.8})$$

Continuando, vamos apresentar uma forma mais geral da Equação C.3 introduzindo as seguintes variáveis adimensionais:

$$r = a(1 - \xi); \quad R(t) = a(1 - \delta(t)) \quad \text{e} \quad t \frac{D}{a^2} = \tau. \quad (\text{C.9})$$

A concentração  $C$  também pode ser substituída pela seguinte função adimensional:

$$\theta = \frac{r}{a} \left( \frac{C_s - C}{C_s} \right) \Leftrightarrow \frac{C}{C_s} = 1 - \frac{\theta(\xi)}{1 - \xi}. \quad (\text{C.10})$$

A segunda lei da difusão pode ser então reescrita da seguinte maneira:

$$\frac{\partial}{\partial \tau} \left( \frac{C}{C_s} \right) = \frac{1}{(1 - \xi)^2} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[ (1 - \xi)^2 \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \frac{C}{C_s} \right) \right]. \quad (\text{C.11})$$

O termo da derivada do lado direito da Equação C.11 (entre parênteses) pode ser determinado a partir da derivada de  $\theta$  (Equação C.10) em função de  $\xi$ :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \frac{C}{C_s} \right) &= -\frac{1}{1 - \xi} \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right) - \frac{\theta}{(1 - \xi)^2}, \quad \text{isto é,} \\ (1 - \xi)^2 \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \frac{C}{C_s} \right) &= -(1 - \xi) \frac{\partial \theta}{\partial \xi} - \theta. \end{aligned} \quad (\text{C.12})$$

Derivando novamente a expressão C.12 em função de  $\xi$ , mais a derivada de  $\theta$  (C.10) em função de  $\tau$ , chegamos às seguintes expressões:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[ (1 - \xi)^2 \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \frac{C}{C_s} \right) \right] &= -(1 - \xi) \frac{\partial^2 \theta}{\partial \xi^2} \\ \frac{\partial}{\partial \tau} \left( \frac{C}{C_s} \right) &= -\frac{1}{1 - \xi} \frac{\partial \theta}{\partial \tau}. \end{aligned} \quad (\text{C.13})$$

A combinação destas expressões leva-nos à segunda lei de Fick segundo as coordenadas adimensionais:

$$\frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right). \quad (\text{C.14})$$

As condições de contorno, C.4, C.5 e C.6 também podem ser reescritas usando as variáveis adimensionais:

$$\theta[0, \tau] = 1 \quad \text{em } \xi = 0; \quad (\text{C.15})$$

$$\theta[\delta(\tau), \tau] = 0 \quad \text{em } \xi = \delta(\tau); \quad (\text{C.16})$$

$$\left. \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right|_{\xi=\delta} = (1 - \delta) \left( 1 - \frac{A}{C_s} \right) \frac{d\delta}{d\tau} \quad \text{em } \xi = \delta(\tau). \quad (\text{C.17})$$

A condição de contorno (C.8) é por sua vez igual a:

$$-\left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right)_{\xi=\delta}^2 = \left( 1 - \frac{A}{C_s} \right) (1 - \delta) \left( \frac{\partial^2 \theta}{\partial \xi^2} \right)_{\xi=\delta}, \quad \text{em } \xi = \delta(\tau). \quad (\text{C.18})$$

Uma vez estabelecidas estas expressões em coordenadas adimensionais, falta resolver a equação diferencial parcial (C.14) para obter a posição da frente de difusão,  $\delta$ , em função do tempo,  $\tau$ . Este é um resultado intermediário que será necessário, como iremos mostrar adiante, para determinar a quantidade de fármaco liberada pela matriz por unidade de área no instante de tempo  $t$ . Em vez de resolvermos numericamente de maneira direta a Equação C.14, vamos utilizar uma aproximação, designada por método do balanço integral, uma técnica de resolução introduzida por Goodman (1964 apud CRANK, 1975, Cap. 13.6.2, p. 312). A ideia subjacente ao método consiste em postular uma forma funcional para o perfil da concentração do fármaco e resolver a Equação C.14 por integração direta (mais detalhes sobre o método podem ser também consultados no artigo de revisão por (MITCHELL; MYERS, 2010)). Vamos então integrar a (C.14) na região II da Figura 44:

$$\int_{\delta}^{\xi} \left( \frac{\partial \theta}{\partial \tau} \right) d\xi = \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right) - \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right)_{\xi=\delta}, \quad (\text{primeira integração})$$

$$\int_{\delta}^0 d\xi \int_{\delta}^{\xi} \left( \frac{\partial \theta}{\partial \tau} \right) d\xi = \int_{\delta}^0 \left[ \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right) - \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right)_{\delta} \right] d\xi, \quad (\text{segunda integração}). \quad (\text{C.19})$$

Após a dupla integração podemos usar a expressão C.17 para substituir o segundo termo do integral do lado direito da Equação C.19. Com isto obtemos a seguinte expressão:

$$\int_{\delta}^0 d\xi \int_{\delta}^{\xi} \left( \frac{\partial \theta}{\partial \tau} \right) d\xi = \int_{\delta}^0 \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right) - \left( 1 - \frac{A}{C_s} \right) (1 - \delta) \delta \frac{d\delta}{d\tau} \quad (\text{C.20})$$

Podemos desenvolver mais os termos dentro dos integrais:

$$\int_{\delta}^0 d\xi \frac{d}{d\tau} \left( \int_{\delta}^{\xi} \theta[\xi, \tau] d\xi \right) = \int_{\delta}^0 \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right) - \left( 1 - \frac{A}{C_s} \right) \frac{d}{d\tau} \left( \frac{\delta^2}{2} - \frac{\delta^3}{3} \right), \quad \text{isto é}$$

$$\frac{d}{d\tau} \left[ \int_{\delta}^0 d\xi \int_{\delta}^{\xi} \theta d\xi + \left( 1 - \frac{A}{C_s} \right) \left( \frac{\delta^2}{2} - \frac{\delta^3}{3} \right) \right] = \int_{\delta}^0 \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right) = \underbrace{\theta[\xi = 0]}_{=1} - \underbrace{\theta[\xi = \delta]}_{=0}. \quad (\text{C.21})$$

Seguindo Lee (1980) vamos escalonar a coordenada espacial  $\xi$  em função da posição da frente de difusão,  $\delta$ ,  $\eta = \xi/\delta$ , para simplificar ainda mais a aparência da expressão (C.21):

$$\frac{d}{d\tau} \left[ \delta^2 g(\eta) \right] = 1, \quad \text{onde,} \quad (\text{C.22})$$

$$g(\eta) = \int_1^0 d\eta \int_1^\eta \theta d\eta - \left( 1 - \frac{A}{C_s} \right) \left( \frac{1}{2} - \frac{\delta}{3} \right). \quad (\text{C.23})$$

Vamos agora aproximar a concentração do fármaco na região de regime transitório (região II) pelo seguinte polinômio:

$$\theta[\eta] = a_1 + a_2\eta + a_3\eta^2. \quad (\text{C.24})$$

Os coeficientes  $a_1, a_2$  e  $a_3$  podem ser determinados a partir das condições de contorno do problema. As Equações C.15 e C.16 restringem os valores de  $a_1$  e  $a_2$  a:

$$a_1 = 1, \quad \text{e} \quad (\text{C.25})$$

$$a_2 = -(1 + a_3). \quad (\text{C.26})$$

Por sua vez a condição de contorno C.18 dá origem ao termo  $a_3$ :

$$a_3 = 1 - \left( 1 - \frac{A}{C_s} \right) (1 - \delta) - \left( \left[ 1 - \left( 1 - \frac{A}{C_s} \right) (1 - \delta) \right]^2 - 1 \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (\text{C.27})$$

Substituindo a expressão (C.24) em (C.23)  $g$  resulta:

$$g[\delta] = \frac{1}{12} \left[ 6 \left( \frac{A}{C_s} \right) - 4 - a_3 \right] - \frac{1}{3} \left( \frac{A}{C_s} - 1 \right) \delta. \quad (\text{C.28})$$

A posição da frente de difusão,  $\delta(\tau)$ , é determinada como uma função implícita do tempo,  $\tau$ ,

$$\tau = \delta(\tau)g[\delta(\tau)]. \quad (\text{C.29})$$

Estamos agora em condições de determinar a quantidade acumulada de massa de fármaco que foi transferida através da frente de difusão, no final do tempo  $t$ , considerando o seguinte balanço de massa:

$$M(t) = \frac{4}{3}\pi A (a^3 - R(t)^3) - \int_{R(t)}^a 4\pi r^2 C[r] dr. \quad (\text{C.30})$$

Do ponto de vista experimental tem mais utilidade a fração de massa liberada,  $M(t)/M_\infty$ , onde  $M_\infty$  representa a massa total do soluto na matriz, e que teoricamente seria liberada totalmente em tempo infinito. Como  $M_\infty = 4/3\pi A a^3$ , a fração da massa liberada no tempo  $t$  é igual a:

$$\begin{aligned} \frac{M}{M_\infty} &= 1 - \left( \frac{R}{a} \right)^3 - 3 \left( \frac{C_s}{A} \right) \int_{\delta(\tau)}^0 d\xi (1 - \xi)^2 \left[ 1 - \frac{\theta[\xi, \tau]}{1 - \xi} \right] \\ \frac{M}{M_\infty} &= 1 - (1 - \delta)^3 - 3 \left( \frac{C_s}{A} \right) \delta \int_1^0 d\eta (1 - \delta\eta)^2 \left[ 1 - \frac{a_1 + a_2\eta + a_3\eta^3}{1 - \delta\eta} \right]. \end{aligned} \quad (\text{C.31})$$

Após este exercício de álgebra, chegamos a uma expressão relativamente simples para a fração de massa de soluto liberada em função da posição da frente de difusão, e implicitamente, do tempo  $t$ :

$$\frac{M}{M_{\infty}} = \left[1 - (1 - \delta)^3\right] \left(1 - \frac{C_s}{A}\right) + 3 \left(\frac{C_s}{A}\right) \delta \left[ \left(a_1 + \frac{a_2}{2} + \frac{a_3}{3}\right) - \left(\frac{a_1}{2} + \frac{a_2}{3} + \frac{a_3}{4}\right) \delta \right]. \quad (\text{C.32})$$

## APÊNDICE D – Liberação de fármaco por difusão de uma matriz polimérica cilíndrica em meio semi-infinito.

A formulação deste problema é em tudo igual ao caso anterior com a exceção de que agora se trata de uma matriz polimérica com geometria cilíndrica (e.g., caso de um comprimido) e com a ressalva de que a contribuição da difusão pelas bases do cilindro será desprezada no cálculo da massa total de fármaco liberada. As variáveis da matriz são a altura,  $H$ , seu raio inicial,  $S$  e a posição da sua frente de difusão,  $R(t)$  (ver Figura 45). Neste caso, também é assumido, para simplificação do problema, que o coeficiente de difusão,  $D$ , independe da posição e da concentração do soluto na matriz. Como o processo de difusão

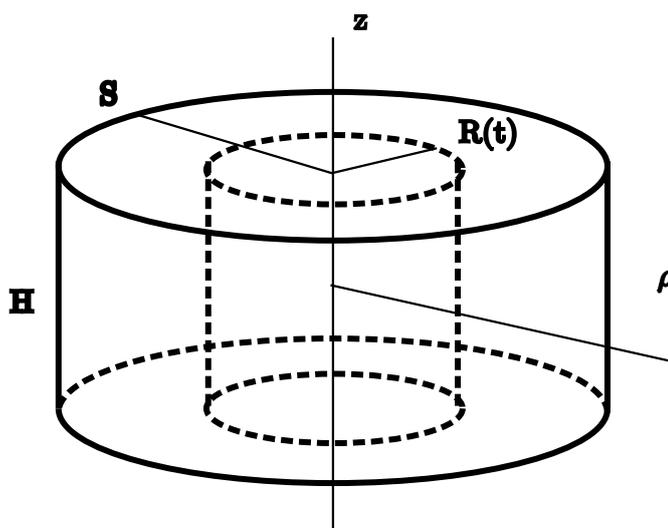


Figura 45: Diagrama esquemático de uma matriz cilíndrica com o soluto parcialmente liberado:  $R(t)$  é a distância, relativa ao eixo da matriz, da frente de difusão e  $S$  representa a distância da superfície em contato com o meio externo.

Fonte: adaptado de Khamene e Abdekhodaie (2015).

é assumido unidimensional e ao longo da distância radial,  $\rho$ , o perfil da concentração do fármaco segue exatamente o perfil esquemático da matriz esférica, tal como é mostrado na Figura 44.

A segunda lei de Fick em sistemas matriciais com simetria cilíndrica é dada pela

seguinte equação diferencial parcial:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left( \rho D \frac{\partial C}{\partial \rho} \right), \quad (\text{D.1})$$

onde a difusão axial foi desprezada. As condições de contorno, de modo semelhante ao caso esférico, são iguais a:

$$C[S, t] = 0 \quad \text{em } \rho = S; \quad (\text{D.2})$$

$$C[R(t), t] = C_s \quad \text{em } \rho = R(t); \quad (\text{D.3})$$

$$D \left. \frac{\partial C}{\partial \rho} \right|_{R(t)} = (A - C_s) \frac{dR}{dt} \quad \text{em } \rho = R(t). \quad (\text{D.4})$$

Para reduzir a equação diferencial parcial (D.1) à sua forma adimensional, introduzimos o seguinte escalonamento das variáveis:

$$\xi = \frac{\rho}{S}; \quad \delta = \frac{R(t)}{S}; \quad t \frac{D}{S^2} = \tau \quad \text{e} \quad \theta = \frac{C}{C_s}. \quad (\text{D.5})$$

A forma reduzida da segunda lei de Fick para este sistema fica então igual a:

$$\frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \frac{1}{\xi} \frac{\partial}{\partial \xi} \left( \xi \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right). \quad (\text{D.6})$$

As condições de contorno na sua forma adimensional escrevem-se da seguinte maneira:

$$\theta[\delta(\tau), \tau] = 1 \quad \text{em } \xi = \delta(\tau); \quad (\text{D.7})$$

$$\left. \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right|_{\delta} = \left( \frac{A}{C_s} - 1 \right) \frac{d\delta}{d\tau} \quad \text{em } \xi = \delta(\tau). \quad (\text{D.8})$$

Para resolver a Equação D.6 podemos aplicar a chamada técnica de similaridade que reduz a equação diferencial parcial numa simples equação diferencial ordinária mediante a seguinte combinação das variáveis  $\xi$  e  $\tau$  (KHAMENE; ABDEKHODAIE, 2015)

$$U^2 = \frac{\xi^2}{4\tau}. \quad (\text{D.9})$$

A justificativa deste procedimento resulta da invariância da Equação D.6 a famílias paramétricas de soluções do tipo

$$\begin{aligned} \tilde{\xi} &= \lambda^a \xi \\ \tilde{\tau} &= \lambda^b \tau \\ \tilde{\theta}(\tilde{\xi}, \tilde{\tau}) &= \lambda^c \theta(\lambda^{-b} \tilde{\xi}, \lambda^{-a} \tilde{\tau}), \end{aligned} \quad (\text{D.10})$$

onde  $2a - b = 0$ . Como

$$\tilde{\theta} \tilde{\tau}^{-\frac{c}{b}} = \theta \tau^{-\frac{c}{b}} \quad (\text{D.11})$$

$$\frac{\tilde{\xi}^2}{\tilde{\tau}} = \frac{\xi^2}{\tau}, \quad (\text{D.12})$$

isto sugere-nos que procuremos soluções do tipo  $\theta = \tau^{b/c}y(U)$  com  $U \sim \xi/\sqrt{\tau}$  (DRESNER, 1988).

Como transformar a Equação D.6 numa equação diferencial ordinária? Sabemos que:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \theta}{\partial \tau} &= \frac{d\theta}{dU} \frac{\partial U}{\partial \tau} \\ \frac{\partial \theta}{\partial \xi} &= \frac{d\theta}{dU} \frac{\partial U}{\partial \xi} \quad \text{e} \\ \frac{\partial}{\partial \xi} \frac{\partial \theta}{\partial \xi} &= \frac{d}{dU} \left( \frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right) \frac{\partial U}{\partial \xi} = \frac{d^2 \theta}{dU^2} \left( \frac{\partial U}{\partial \xi} \right)^2, \end{aligned} \quad (\text{D.13})$$

logo a equação de difusão transforma-se na seguinte equação diferencial:

$$\frac{d^2 \theta}{dU^2} = - \left( 2U + \frac{1}{U} \right) \frac{d\theta}{dU}, \quad (\text{D.14})$$

cuja solução é igual a

$$\theta[\xi, \tau] = \theta[U] = C_1 + C_2 \text{Ei}(-U^2), \quad (\text{D.15})$$

onde  $C_1$  e  $C_2$  são constantes de integração. A função  $\text{Ei}(x)$  é designada por função exponencial integral e é definida por

$$\text{Ei}(x) = \int_{-\infty}^x \frac{e^t}{t} dt, \quad (\text{D.16})$$

no domínio dos números reais. Se aplicarmos as condições de contorno à Equação D.15 podemos determinar  $C_1$  e  $C_2$  e, conseqüentemente, a concentração  $\theta$ :

$$\theta = \frac{\text{Ei}\left(-\frac{\xi^2}{4\tau}\right) - \text{Ei}\left(-\frac{1}{4\tau}\right)}{\text{Ei}\left(-\frac{\delta^2}{4\tau}\right) - \text{Ei}\left(-\frac{1}{4\tau}\right)}. \quad (\text{D.17})$$

Temos então a concentração  $\theta$  em função da posição da frente de difusão,  $\delta$ , e da distância  $\xi$ , mas precisamos determinar explicitamente  $\delta$  em função do tempo, e para isso recorreremos à Equação D.8. Daqui resulta a seguinte equação diferencial:

$$\frac{2e^{-\frac{\delta^2}{4\tau}}}{\delta \left( \text{Ei}\left(-\frac{\delta^2}{4\tau}\right) - \text{Ei}\left(-\frac{1}{4\tau}\right) \right)} = \left( \frac{A}{C_s} - 1 \right) \frac{d\delta}{d\tau}, \quad (\text{D.18})$$

que só pode ser resolvida numericamente.

A quantidade acumulada de soluto liberada no tempo  $t$ ,  $M(t)$ , é dado pelo seguinte balanço de massa

$$\begin{aligned} M(t) &= \pi H A \left( S^2 - R(t)^2 \right) - \int_R^S 2\pi \rho H C[\rho, t] d\rho, \quad \text{com} \\ M_\infty &= \pi H A S^2, \end{aligned} \quad (\text{D.19})$$

ou seja,

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{C_s}{A}\right)\delta^2 + \left(\frac{C_s}{A}\right) \left[ \frac{e^{-\frac{\delta^2}{4\tau}} - e^{-\frac{1}{4\tau}}}{\text{Ei}\left(-\frac{\delta^2}{4\tau}\right) - \text{Ei}\left(-\frac{1}{4\tau}\right)} \right] \tau. \quad (\text{D.20})$$

## APÊNDICE E – Liberação de fármaco por difusão de uma matriz polimérica plana em meio semi-infinito: modelo de Higuchi.

A liberação do fármaco de um matriz plana (membrana) é um problema idêntico ao modelado originalmente por Higuchi (1961). A formulação deste problema é em tudo semelhante aquele descrito para o caso esférico no Apêndice C. Tal como nesse caso, a difusão aqui também é unidimensional e a Figura 44 aplica-se de igual modo neste contexto, com a diferença que o raio  $a$  é substituído pela espessura da matriz,  $H$  (ver Figura 46). A

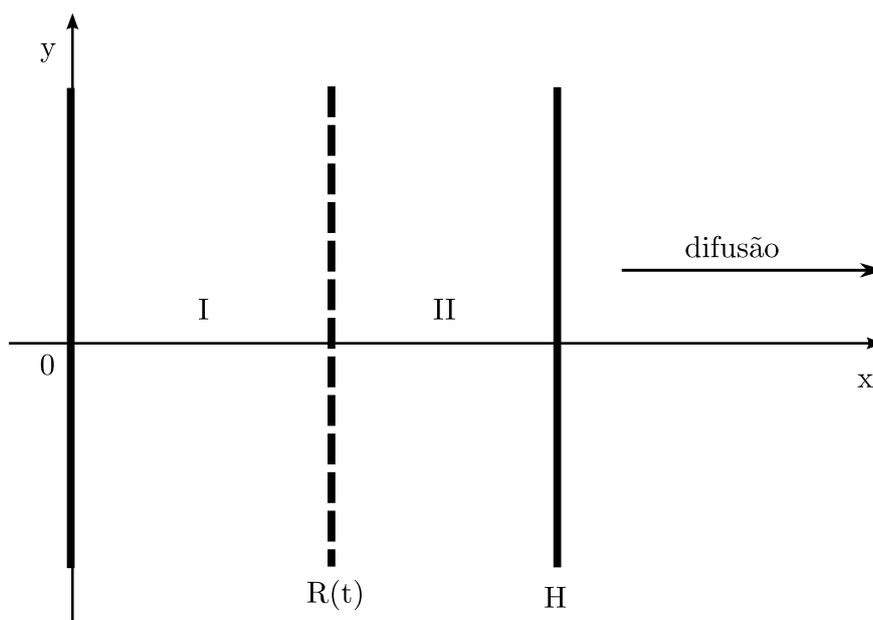


Figura 46: Diagrama esquemático de um sistema matricial plano semi-infinito (membrana ou filme que se estende ao infinito na direção  $y$ ) com espessura  $H$ , em contato com um meio externo ( $x > H$ ) no regime de sumidouro ideal. O soluto encontra-se parcialmente liberado na região II:  $R(t)$  é a distância da frente de difusão.

Fonte: elaborado pelo autor.

equação de difusão (C.3) para o caso da membrana, ou filme, é dada pela seguinte equação diferencial:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D \frac{\partial C}{\partial x} \right), \quad (\text{E.1})$$

onde  $x$  é a coordenada na direção da difusão, isto é, ao longo da espessura da membrana. O modelo original de Higuchi assume que o regime de difusão na região II é um regime quase-estacionário. A concentração  $C(x, t)$  é linear nesse caso, o que justifica-se enquanto  $A \gg C_s$ :

$$C[x, t] = C_s - \frac{C_s}{H - R(t)}(x - R(t)). \quad (\text{E.2})$$

A forma funcional da equação acima deriva das condições de contorno  $C[x = H, t] = 0$  e  $C[x = R(t), t] = C_s$ . A quantidade de massa acumulada de soluto que é liberada no instante de tempo  $t$  é dada pelo seguinte balanço de massa:

$$\begin{aligned} M(t) &= [H - R(t)] A - \int_{R(t)}^H C[x, t] dx \\ &= [H - R(t)] A - \frac{1}{2} C_s [H - R(t)] \\ &= \left( A - \frac{C_s}{2} \right) [H - R(t)]. \end{aligned} \quad (\text{E.3})$$

De acordo com Higuchi (1961) a outra condição de contorno na frente de difusão,  $R(t)$ , é igual a:

$$D \left. \frac{\partial C}{\partial x} \right|_{R(t)} = \left( A - \frac{C_s}{2} \right) \frac{dR}{dt}. \quad (\text{E.4})$$

Integrando a Equação E.4 com a ajuda de (E.2) obtemos a expressão para a frente de difusão:

$$\frac{4DC_s}{2A - C_s} t = (R - H)^2. \quad (\text{E.5})$$

Daqui tiramos facilmente que a massa liberada de fármaco no tempo  $t$  é dada pela seguinte expressão:

$$M(t) = \sqrt{(2A - C_s) D C_s t}. \quad (\text{E.6})$$