

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS TECNOLÓGICAS E EXATAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA**

VICTOR HUGO SOARES COSTA BATISTA

**COMPARAÇÃO ENTRE FUNCIONAIS DE DENSIDADE NO ESTUDO DE
PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DE DERIVADOS DA ARTEMISININA**

UBERABA

2014

VICTOR HUGO SOARES COSTA BATISTA

**COMPARAÇÃO ENTRE FUNCIONAIS DE DENSIDADE NO ESTUDO DE
PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DE DERIVADOS DA ARTEMISININA**

Dissertação apresentada junto à Comissão de Avaliação do Programa de Mestrado Profissional em Inovação Tecnológica – PMPIT do Instituto de Ciências Tecnológicas e Exatas - ICTE da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, tendo como área de concentração: Inovação Tecnológica e linha de pesquisa: Processos Tecnológicos – Modelagem Matemática Aplicada a Processos Tecnológicos, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Wagner
Fernando Delfino Angelotti

Co-Orientadora: Prof. Dra. Ana
Claudia Granato Malpass

Uberaba

2014

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

B337c Batista, Victor Hugo Soares Costa
Comparação entre funcionais de densidade no estudo de propriedades eletrônicas de derivados da artemisinina / Victor Hugo Soares Costa Batista. -- 2014.
86 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado Profissional em Inovação Tecnológica) --
Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2014
Orientador: Prof. Dr. Wagner Fernando Delfino Angelotti
Coorientadora: Profª Drª Ana Claudia Granato Malpass

1. Mecânica quântica. 2. Modelos matemáticos. 3. Estrutura eletrônica. 4. Teoria do funcional de densidade. 5. Artemisinina. I. Angelotti, Wagner Fernando Delfino. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 530.145

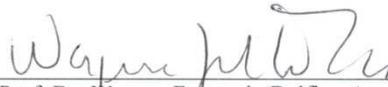
VICTOR HUGO SOARES COSTA BATISTA

COMPARAÇÃO ENTRE FUNCIONAIS DE DENSIDADE NO ESTUDO DE
PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DE DERIVADOS DA ARTEMISININA

Trabalho de conclusão apresentado ao
Programa de Mestrado Profissional em
Inovação Tecnológica da Universidade
Federal do Triângulo Mineiro, como requisito
para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 01 de agosto de 2014

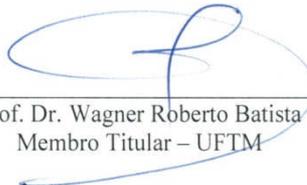
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Wagner Fernando Delfino Angelotti
Orientador – PMPIT - UFTM



Prof. Dr. Roberto Luiz Andrade Haiduke
Membro titular – USP



Prof. Dr. Wagner Roberto Batista
Membro Titular – UFTM

Dedico a minha esposa e filho, fonte de incentivo, a minha mãe pelo apoio nesta caminhada e aos meus orientadores pela paciência e conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família por todo amor e incentivo nesta caminhada.

Aos meus orientadores pelo apoio prestado.

Aos organizadores do programa do mestrado, pois sem o mesmo não teria esta oportunidade.

A UFTM pela oportunidade e incentivo de crescimento profissional.

RESUMO

A Mecânica Quântica é uma teoria física que tem obtido sucesso no estudo de sistemas microscópicos tais como átomos, moléculas, elétrons dentre outras partículas, muito embora também possa descrever alguns fenômenos macroscópicos. Tais sistemas são representados pela equação ondulatória proposta por Erwin Schrödinger que, devido à sua complexidade, possui solução analítica para poucos casos. Existem várias soluções aproximadas para esta equação, das quais a Teoria do Funcional de Densidade (DFT), embora teoricamente exata, faz parte. Os funcionais, em sua maioria, não podem ser aplicáveis para todos os sistemas, já que são parametrizados para casos específicos e podem fazer uso de constantes empíricas. Esta metodologia permite obter inúmeras propriedades eletrônicas de moléculas, além de outros sistemas, de tamanho médio e de interesse variado como, por exemplo, o biológico, sendo a artemisinina um de seus representantes. A artemisinina é usada desde a idade média para tratar Malária embora, recentemente, estudos também mostrem que a Artemisinina é eficaz contra uma ampla variedade de câncer. Neste contexto, esse trabalho aborda a comparação de diversos funcionais de densidade, contidos no software livre GAMESS, no estudo de determinadas propriedades eletrônicas da artemisinina e alguns de seus derivados. Como podem ser obtidas dezenas de propriedades, o uso da técnica multivariada Análise de Componentes Principais foi de grande importância para determinar o grupo de funcionais que descreve de forma consistente tais sistemas a um custo computacional menos dispendioso que outros métodos.

Palavras-chave: Estrutura Eletrônica. Modelos Matemáticos. DFT. Artemisinina.

ABSTRACT

Quantum mechanics is a physical theory that has been successful in the study of microscopic systems such as atoms, molecules, electrons, among other particles, but can also describe some macroscopic phenomena. Such systems are represented by the wave equation proposed by Erwin Schrödinger that due to its complexity, has analytical solution for a few cases. There are several approximate solutions to this equation, including the Density Functional Theory (DFT). The functionals, mostly, may not be applicable to all systems, since they are parameterized for specific cases and can make use of empirical constants. This methodology allows to obtain numerous electronic properties of molecules, as well as other systems of medium size and varied interests as, for example, the biological one, where the artemisinin is a representative. The artemisinin is used since middle ages to treat Malaria, although recent studies also show that artemisinin is effective against a wide variety of cancers. In this context, this work details the comparison of several functional density, contained in the free software GAMESS, in the study of certain electronic properties of artemisinin and some of its derivatives. As it is possible to obtain dozens of properties, the use of Multivariate Principal Component Analysis technique was of great importance to determine the functional group which consistently describes such systems in a computational cost less expensive than other methods.

Keywords: Electronic Structure. Mathematical Models. DFT. Artemisinin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Relação entre a acurácia do método e o número de átomos no sistema.....	14
Figura 2: Estrutura química da artemisinina.	19
Figura 3: Bioativação da artemisinina pelo modelo Peróxido Aberto.....	20
Figura 4: Estrutura da artemisinina e de alguns de seus derivados utilizados neste estudo.....	21
Figura 5: Gráfico das variáveis eletrônicas da artemisinina no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).	43
Figura 6: Gráfico das variáveis eletrônicas do artemeter no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).	44
Figura 7: Gráfico das variáveis eletrônicas do artesunato no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).	45
Figura 8: Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos à artemisinina no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).....	47
Figura 9: Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos ao artemeter no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).....	48
Figura 10: Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos ao artesunato no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).	49

LISTA DE TABELAS

Quadro 1: Identificação das propriedades eletrônicas (variáveis).	38
Tabela 1: Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para a artemisinina.	60
Tabela 2: Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para o artemeter.	62
Tabela 3: Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para o artesunato.	64
Tabela 4: Estatísticas Descritivas para a molécula artemisinina.	66
Tabela 5: Matriz de Correlação para a molécula artemisinina.	67
Tabela 6: Autovalores da Matriz de Correlação para a molécula artemisinina.	69
Tabela 7: Autovetores para a molécula artemisinina.	70
Tabela 8: Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artemisinina.	72
Tabela 9: Estatísticas Descritivas para a molécula artemeter.	73
Tabela 10: Matriz de Correlação para a molécula artemeter.	74
Tabela 11: Autovalores da Matriz de Correlação para a molécula artemeter.	76
Tabela 12: Autovetores para a molécula artemeter.	77
Tabela 13: Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artemeter.	79
Tabela 14: Estatísticas Descritivas para a molécula artesunato.	80
Tabela 15: Matriz de Correlação para a molécula artesunato.	81
Tabela 16: Autovalores da Matriz de Correlação para a molécula artesunato.	83
Tabela 17: Autovetores para a molécula artesunato.	84
Tabela 18: Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artesunato.	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- B3LYP - Becke 3-Parameter (Exchange), Lee, Yang and Parr (Correlation)
- B88 - Becke88
- CGTF - Contracted Gaussian Type Functions
- CI - Configuration Interaction
- DFT - Density Functional Theory
- DZ - Double Zeta
- DZP - Double Zeta plus Polarization
- GAMESS - General Atomic and Molecular Electronic Structure System
- GEA - Gradient Expansion Approximation
- GGA - Generalized-Gradient Approximation
- GTF - Gaussian Type Functions
- HF - Hartree-Fock
- HFR - Hartree-Fock-Roothaan
- LDA - Local Density Approximation
- LSDA - Local Spin-Density Approximation
- LYP - Lee-Yang-Parr
- MBPT - Many Body Perturbation Theory
- MPWB1K - Perdew-Wang 1991 (Exchange) and Becke 1995 (Correlation)
- PBE - Perdew-Burke-Ernzerhof
- PCA - Principal Component Analysis
- PW6B95 - Perdew-Wang 1991 6-parameter (Exchange), Becke 1995 (Correlation)
- PW91 - Perdew-Wang 1991
- P86 - Perdew 1986
- QZ - Quadruple Zeta
- RHF - Hartree-Fock Restrito
- ROHF - Hartree-Fock de Camada Aberta
- STF - Slater-Type Function
- SV - Split-Valence
- TZ - Triple Zeta
- UHF - Hartree-Fock não Restrito

5Z - Quintuple Zeta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
2.1 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE	22
2.2 FUNÇÕES DE BASE	27
2.2.1 Funções Tipo Slater.....	28
2.2.2 Funções Tipo Gaussiana.....	28
2.2.3 Gaussianas Contraídas	29
2.2.4 Classificações quanto ao número de funções	30
2.2.5 Funções de polarização e funções difusas.....	31
2.2.6 Bases de Valência Separada.....	31
2.2.7 Conjunto de Bases Iguamente Temperadas.....	32
2.2.8 Conjunto de Bases Bem Temperadas	33
2.3 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS.....	33
3 OBJETIVOS.....	35
4 JUSTIFICATIVA.....	36
5 METODOLOGIA	37
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE A	60
APÊNDICE B	66
APÊNDICE C	73
APÊNDICE D.....	80

1 INTRODUÇÃO

A Física passou por diversas descobertas e transformações que resultaram na formulação da Mecânica Quântica na segunda metade da década de 1920. O surgimento da Física Quântica se deu quando Max Planck postulou que a troca de energia entre a radiação emitida por um corpo aquecido e os átomos da parede ocorria de forma quantizada, ou seja, por meio de múltiplos inteiros de um "quantum" de energia [1,2]. A energia era, até então, considerada como algo contínuo pela Física Clássica, mas no postulado de Planck, a energia, em escala atômica, se apresentava como pequenos "pacotes" indivisíveis [1].

Cada "*quantum*" de energia foi definido como:

$$E = hf \tag{1}$$

sendo E a energia radiante, h uma constante universal conhecida como constante de Planck e f a frequência da radiação.

Albert Einstein, em 1905, desenvolveu uma teoria que explicava satisfatoriamente o efeito fotoelétrico com a ideia de que a radiação eletromagnética de uma determinada frequência consiste em um *quantum* de energia e que cada *quantum* transfere toda a sua energia a um único elétron. Esse *quantum* de energia da luz foi posteriormente chamado de fóton [1,3]. Medições realizadas por Robert Millikan, em 1914, confirmaram as previsões de Einstein [4,5].

Em 1909, Rutherford descobriu que o átomo era constituído por um núcleo minúsculo positivo com diversos elétrons ao redor, similar a um sistema planetário. Foi em um experimento com uma fina lâmina de ouro que ele pôde chegar a esta conclusão [1,6]. Neste contexto, Niels Bohr elaborou, então, um modelo para o átomo de hidrogênio, levando em consideração tanto as regras de quantização quanto os aspectos da Física Clássica [7]. Esse modelo não funcionou bem para outros átomos, mas foi um início para explicá-los [1].

Considerando-se os postulados de Bohr e de Einstein, Louis de Broglie desenvolveu a hipótese da dualidade partícula-onda, em que a luz, até então, considerada onda, tem um comportamento corpuscular e o elétron, considerado uma partícula, teria um comportamento ondulatório [8]. Mediante experimentos, Davisson e Germer detectaram a difração de elétrons, o que confirmou a hipótese de de Broglie [1,9].

Em Copenhague 1927, Bohr se reuniu com Heisenberg e Pauli para discutir uma descrição semiclássica em forma de matriz de probabilidades de transição atômica. De forma independente, Schrödinger buscava uma formulação ondulatória da matéria proposta por de Broglie. Ambos chegaram ao que é conhecido hoje como Mecânica Quântica, em formulações independentes, mas equivalentes [1,10]. De particular interesse, a equação de onda de Schrödinger é descrita por:

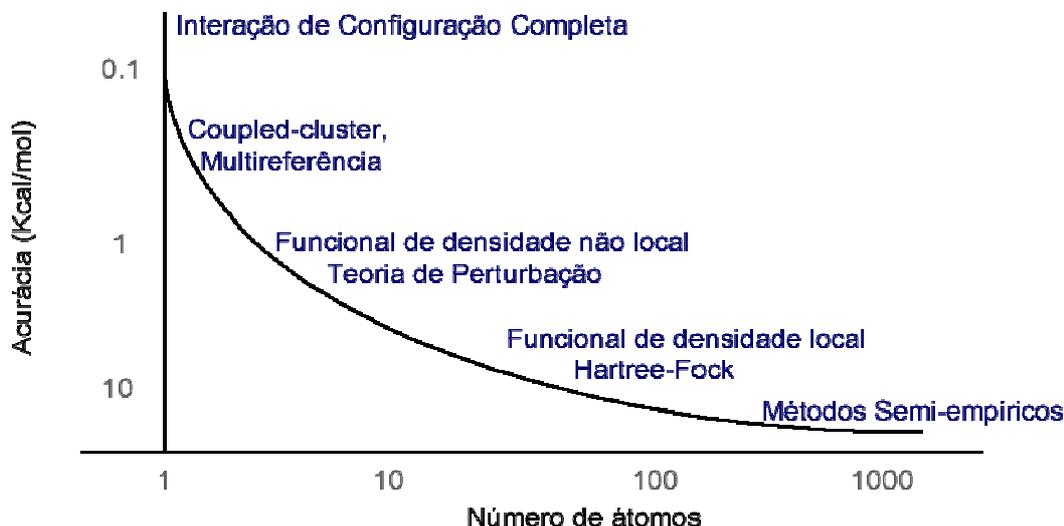
$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2)$$

sendo \hat{H} o operador Hamiltoniano, Ψ a função de onda e E a energia total do sistema.

Esta equação, que é aparentemente simples, contém toda a informação necessária para determinar o estado do sistema. De fato, os sistemas físicos para os quais é possível encontrar a solução exata desta equação são poucos: partícula livre, os átomos hidrogenoides, dentre outros poucos casos, o que levou os químicos e físicos a passarem os últimos anos tentando descobrir soluções aproximadas para tal equação [11].

Existem duas formas de aproximação amplamente utilizadas em estudos de sistemas moleculares: a aproximação clássica, que inclui os métodos de Mecânica Molecular e Dinâmica Molecular, e a aproximação quântica, que será abordada mais detalhadamente a seguir, que inclui os métodos *ab initio* (do latim: "do início") e semiempíricos. A escolha depende do tamanho do sistema em estudo, capacidade computacional e a precisão desejada [12]. A Figura 1, abaixo, ilustra a primeira e terceira etapas desta escolha.

Figura 1: Relação entre a acurácia do método e o número de átomos no sistema.



Fonte: Kusumawardani [13]. Adaptado pelo autor.

Para que o modelo mecânico-quântico torne-se factível, uma aproximação extremamente importante é a de Born-Oppenheimer, já que esta aproximação parte da premissa de separar o movimento nuclear do movimento eletrônico [12,14]. Uma vez que a massa do núcleo é maior que a dos elétrons, os núcleos têm suas posições fixas no espaço, dada a conservação de momento, e a equação é resolvida apenas para os elétrons. O operador Hamiltoniano aplicado à função de onda, Ψ , que é dependente das coordenadas dos núcleos, \vec{R} , e das coordenadas, \vec{r} , dos elétrons do sistema, é equivalente à própria função de onda multiplicada pela energia total do sistema [12], ou seja,

$$\hat{H}\Psi(\vec{R};\vec{r}) = E\Psi(\vec{R};\vec{r}) \quad (3)$$

Segundo OROZCO [15]:

Supondo os núcleos e elétrons como partículas pontuais e não considerando a interação spin-órbita e outras interações relativísticas, pode-se escrever o Hamiltoniano molecular da seguinte forma [5]:

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2}_{\hat{T}_N} - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2}_{\hat{T}_e} + \underbrace{\sum_{\alpha\beta > \alpha} \sum \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{R_{\alpha\beta}}}_{\hat{V}_{NN}} - \underbrace{\sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{|R_{\alpha} - r_i|}}_{\hat{V}_{eN}} + \underbrace{\sum_{i > j} \sum \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{ij}}}_{\hat{V}_{ee}} \quad (4)$$

sendo os núcleos representados por α e β e os elétrons por i e j , respectivamente. Os parâmetros $R_{\alpha\beta} = |R_{\alpha} - R_{\beta}|$ e $r_{ij} = |r_i - r_j|$ representam as

distâncias entre cada par núcleo-núcleo e elétron-elétron, respectivamente. As magnitudes m_α e m_e são, na ordem, a massa do α -ésimo núcleo atômico e a massa do elétron. Serão utilizadas, salvo mencionado, as unidades atômicas, ou seja, $e = \hbar = m_e = 1$. O primeiro termo, \hat{T}_N , da equação (4) é o operador de energia cinética dos núcleos atômicos, o segundo termo, \hat{T}_e , o operador de energia cinética dos elétrons, o terceiro termo, \hat{V}_{NN} , representa a energia potencial repulsiva entre os núcleos com números atômicos Z_α e Z_β , o quarto termo, \hat{V}_{eN} , é a energia potencial atrativa entre elétrons e núcleos e o último termo, \hat{V}_{ee} , indica a energia potencial das interações repulsivas entre os elétrons [15].

O Hamiltoniano descrito na equação (4) torna a solução exata da equação de Schrödinger extremamente complicada, mas realizando-se algumas aproximações o caminho à solução pode ser bem simplificado. Uma vez que a massa dos núcleos é bem maior do que a massa dos elétrons, isso indica que os elétrons irão se mover muito mais rápido que os núcleos atômicos, podendo-se considerar que os núcleos atômicos ficam fixos enquanto os elétrons se movimentam. Nessa aproximação, a magnitude $R_{\alpha\beta}$ na equação (4) não é mais uma variável e o termo V_{NN} torna-se uma constante na configuração nuclear dada [15] e, portanto, o movimento dos elétrons será governado pela equação (5):

$$\hat{H}_e \Phi_n(\vec{R}, \vec{r}) = \varepsilon_n \Phi_n(\vec{R}, \vec{r}) \quad (5)$$

sendo que \hat{H}_e representa o operador Hamiltoniano puramente eletrônico definido pela equação (6):

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{NN} \quad (6)$$

Mesmo com a aproximação de Born-Oppenheimer, a dificuldade em resolver o problema eletrônico permanece, pois envolve muitas partículas, devendo-se, então utilizar outras aproximações, como o modelo de Partículas Independentes, e condições, como o Princípio de Exclusão de Pauli, para que o problema tenha solução aproximada [16].

A próxima etapa a ser explanada faz parte dos métodos aproximados de solução. Um dos principais é o método de Hartree-Fock (HF). Esta aproximação traz bons resultados para o problema de muitos elétrons, além de também ser comumente utilizado como ponto de partida para outros métodos [17, 18, 19]. Neste método, considera-se o Princípio da Indistinguibilidade para sistemas de muitos

férmions (elétrons, por exemplo) tal que a função de onda seja antissimétrica perante uma troca de coordenadas entre dois elementos eletrônicos.

Para garantir este princípio, uma boa ideia é expandir a função de onda eletrônica num conjunto completo de funções determinantis, conhecidas como determinantes de Slater [20, 21]. Por simplicidade, uma primeira e boa aproximação é utilizar um único determinante. Esta é a principal característica do método HF, sendo a função de onda de muitos elétrons escrita como [17]

$$\Phi_0 = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\vec{\xi}_1) & \dots & \chi_N(\vec{\xi}_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_N(\vec{\xi}_1) & & \chi_N(\vec{\xi}_N) \end{vmatrix} \quad (7)$$

sendo que os χ 's são funções das coordenadas espaciais e de spin de um único elétron, chamadas spin-orbitais moleculares. Admitindo que os χ 's sejam ortonormais, o fator $\frac{1}{\sqrt{N!}}$ é uma constante de normalização para Φ_0 . A simplificação

introduzida pela aproximação do determinante único é chamada de Modelo de Partícula Independente, que trata da substituição do problema de se encontrar uma função de onda que dependa das coordenadas de N elétrons pelo problema de se encontrar N funções de onda de um elétron (os spin-orbitais moleculares) [20].

A utilização do determinante de Slater está de acordo também com o Princípio de Pauli, que afirma que dois elétrons não podem ocupar o mesmo estado quântico (mesmo spin-orbital), pois com dois spin-orbitais moleculares iguais, o determinante possui duas colunas iguais e, portanto, é automaticamente nulo [20].

As dependências com relação às partes espacial e de spin dos spin-orbitais moleculares podem ser separadas escrevendo-se [20]

$$\chi_a(\vec{\xi}_1) = \phi_p(\vec{r}_1)\alpha(1) \text{ ou } \chi_a(\vec{\xi}_1) = \phi_p(\vec{r}_1)\beta(1) \quad (8)$$

em que α e β representam, respectivamente, funções de spin "para cima" ou "para baixo" de um elétron e ϕ 's são funções somente das coordenadas espaciais deste mesmo elétron, chamadas orbitais atômicos ou moleculares [20]. Caso não haja restrição aos orbitais moleculares, o método é chamado Hartree-Fock não Restrito (UHF – *Unrestricted Hartree-Fock*) [20, 22]. Caso o sistema estudado possua número par de elétrons e o estado eletrônico for de camada fechada, geralmente é feita uma restrição em que cada orbital espacial é associado a dois elétrons, um com

spin α e outro com spin β ; neste caso o método é chamado Hartree-Fock Restrito (RHF- *Restricted Hartree-Fock*) [20, 23]. Existe também o método Hartree-Fock Restrito de Camada Aberta (ROHF – *Restricted Open-Shell Hartree-Fock*) [20, 24] em que os sistemas de camada aberta também podem ser descritos por uma função de onda do tipo restrita, sendo que as partes espaciais dos spin-orbitais duplamente ocupados são forçadas a serem as mesmas [20].

Inicialmente, o método de HF resolvia numericamente sistemas atômicos ou moleculares com poucos elétrons, não sendo viável para sistemas maiores. Uma alternativa inicialmente proposta por Slater, e depois formalizada por Roothaan [20], foi expandir a parte espacial dos spin-orbitais moleculares em termos de um número finito de funções conhecidas, chamadas de funções de base [9], o que reduziu a solução das equações íntegro-diferenciais acopladas de HF a um problema de álgebra matricial conhecido como método HF-Roothaan (HFR – *Hartree-Fock-Roothaan*) [23, 24].

Várias funções de base podem ser usadas no método HFR para cálculos atômicos e moleculares. As funções tipo Slater (STFs – *Slater-Type Functions*), foram utilizadas com sucesso em cálculos atômicos [25, 26]. Boys (1950) propôs o uso de funções tipo Gaussianas (GTFs – *Gaussian Type Functions*) em cálculos moleculares que possuem mais de um núcleo, facilitando a solução das integrais [25, 27]. Por não levar em conta a correlação eletrônica, os métodos HF são utilizados como ponto de partida em relação aos demais métodos *ab initio* como, por exemplo, os métodos de Interação de Configuração (CI – *Configuration Interaction*) e a Teoria de Perturbação de Muitos Corpos (MBPT – *Many Body Perturbation Theory*) [25]. Uma classe alternativa a estes métodos, baseada na densidade eletrônica, e originada na década de 60, é a Teoria do Funcional de Densidade (DFT – *Density Functional Theory*) [19]. De forma geral, o tempo computacional para cálculos DFT é da mesma ordem de cálculos HF, permitindo, assim, que sistemas de porte médio a grande possam ser estudados e, além disso, incluem efeitos de correlação eletrônica, tornando-o um interessante, e importante, aliado na obtenção de propriedades eletrônicas de átomos, moléculas e sólidos em seu estado fundamental [25, 28, 29].

No método DFT, a energia de um sistema eletrônico pode ser descrita em termos da densidade de probabilidade eletrônica total, ρ [20, 28, 30, 31]. Para um

sistema de N elétrons, $\rho(\vec{r})$ representa a densidade eletrônica total em um ponto \vec{r} do espaço. A energia eletrônica, E , é um funcional desta densidade, representada como $E[\rho]$, no sentido de que para uma dada função $\rho(\vec{r})$, existe uma única energia correspondente [25]. Embora teoricamente exato, o método possui determinadas características como, por exemplo, parâmetros otimizados e/ou empíricos em seus diversos funcionais propostos, que tornam seu uso “limitado e restrito” à escolha do sistema em estudo [32-35]. Em outras palavras, o funcional de densidade escolhido está “parametrizado” para determinados sistemas, o que pode contribuir para uma descrição não satisfatória de certas propriedades do mesmo como, por exemplo, descrever sistemas fracamente ligados (ligações de hidrogênio).

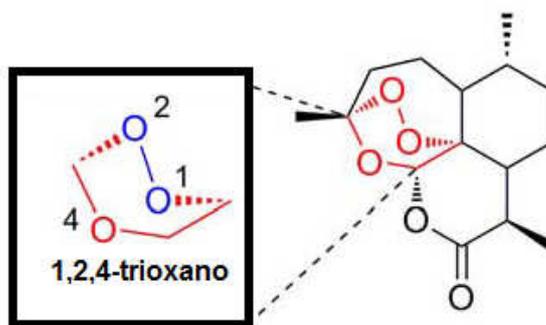
Falar somente sobre os aspectos da Mecânica Quântica e não conseguir aplicá-los a sistemas de interesse tecnológico/biológico, por exemplo, pode torná-la exótica e sem utilidade. Uma importante aplicação em que a Mecânica Quântica pode ser uma grande aliada é a descoberta de novos fármacos.

Antes de serem colocados no mercado, novos medicamentos são exaustivamente testados, demandando bastante tempo para tal, pois é preciso considerar desde o trabalho "bruto" com estudos de plantas, por exemplo, no laboratório, separação do composto, até o teste clínico em seres humanos. Tais estudos são caros e, muitas vezes, estes compostos são descartados, pois não possuem o efeito desejado ou possuem diversos efeitos colaterais. Uma possibilidade de diminuir o tempo e barateá-lo é fazer uso de estudos computacionais na tentativa de prever diversas propriedades que desvendem os caminhos de reação, a ação biológica, dentre outras interações moleculares. Neste cenário, é um fato a dificuldade em prever tratamentos para novas doenças ou, simplesmente, tratar de forma mais eficiente doenças bem conhecidas, tais como a malária.

O problema mais crítico de frente para o tratamento da malária é o desenvolvimento de resistência a compostos antimaláricos quinolínicos clássicos, tais como a cloroquina. A partir de um programa de descoberta de novas drogas realizado por químicos chineses na década de 1970 (Projeto 523) forneceu-se um dos antimaláricos mais potentes e eficazes até hoje, a artemisinina. As artemisininas são eficazes não só contra linhagens multirresistentes de *P. falciparum*, mas tem ampla especificidade contra o ciclo de vida do *Plasmodium* [36]. Representando uma

nova classe de agentes antimaláricos, a artemisinina (Figura 2) é uma lactona sesquiterpeno trioxano cuja ponte endoperóxido é essencial para a atividade antimalárica.

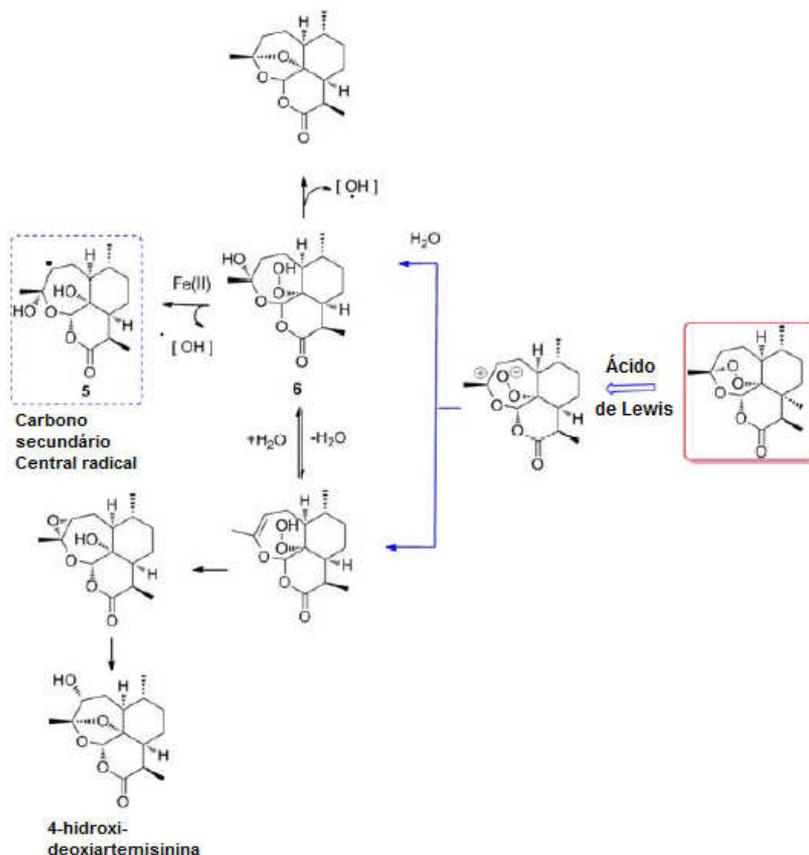
Figura 2: Estrutura química da artemisinina.



Fonte: Adaptado de O'Neill e colaboradores (2010).

Um dos mecanismos de ação (Modelo Peróxido Aberto) sugere que a abertura do anel é impulsionado pela protonação do peróxido ou pela complexação do Fe^{2+} (Figura 3). Supõe-se que o ferro atue como ácido de Lewis para facilitar a forma iônica, ao invés de bioativação radicalar das artemisininas. Além disso, também se sugere que o oxigênio não peroxídico desempenha o papel de facilitar a abertura do anel do peróxido para gerar o hidroperóxido aberto. O átomo de oxigênio fornece a estabilização da carga positiva e, de acordo com a Teoria do Estado de Transição, reduz a energia necessária para abertura do anel. A clivagem heterolítica da ponte endoperóxido e a subsequente captura de água conduzem à formação de um hidroperóxido insaturado 6, capaz de alterar irreversivelmente resíduos de proteínas por oxidação direta. A degradação do hidroperóxido 6 produz um radical hidroxila, uma espécie que pode subsequentemente oxidar os resíduos de aminoácidos-alvo. Para apoiar esta teoria a artemisinina demonstrou mediar a N-oxidação de derivados de alquilaminas terciárias por meio da intermediação da forma aberta do anel peróxido de artemisinina. Este mecanismo alternativo pode ter o potencial para produzir uma série de espécies reativas de oxigênio que podem ter implicações para a atividade antimalárica desses compostos [36].

Figura 3: Bioativação da artemisinina pelo modelo Peróxido Aberto.

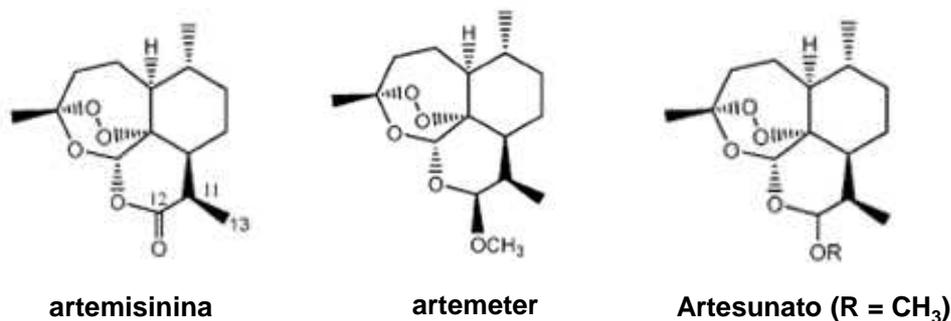


Fonte: Adaptado de O'Neill e colaboradores (2010).

As artemisininas também foram investigadas quanto aos seus efeitos anti-proliferativos contra uma vasta gama de linhagens celulares de câncer. O promissor perfil *in vitro* de vários análogos semissintéticos levou os compostos a estudos clínicos mais adequados a serem realizados [36]. Outros aspectos sobre estudos experimentais e teóricos, além de discussões levando-se em consideração os dois estudos, sobre a artemisinina e alguns de seus derivados podem ser encontrados em outros interessantes artigos científicos [37-42].

Neste contexto, foi realizado um estudo comparativo de diversos funcionais no cálculo das propriedades eletrônicas, das quais fazem parte os índices de reatividade, da artemisinina, do artemeter e do artesunato (Figura 4).

Figura 4: Estrutura da artemisinina e de alguns de seus derivados utilizados neste estudo.



Fonte: Adaptado de [37].

De forma geral, a estrutura dos compostos a serem abordados nesse estudo é de porte médio, sendo, assim, o DFT uma boa escolha para a solução aproximada da equação eletrônica de Schrödinger, já que computacionalmente é menos dispendioso quando comparado a outros como Coupled Cluster e Interação de Configurações e, também, mais eficiente quando comparado ao Hartree Fock, já que leva em consideração a correlação eletrônica.

Os cálculos das propriedades eletrônicas da artemisinina e de seus derivados foram feitos utilizando-se o software The General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS) [43] e o método multivariado Análise de Componentes Principais para a interpretação conjunta dos vários dados obtidos. Em suma, a seguir tem-se a fundamentação teórica relevante para o trabalho, em que a teoria do Funcional de Densidade, as funções de base, o método estatístico Análise de Componentes Principais, bem como os compostos selecionados para esse estudo, são abordados.

Por fim, são apresentados os objetivos geral e específico, metodologia, resultados e discussão, conclusões. Como suporte ao texto, quatro apêndices também fazem parte da estrutura textual.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

A Teoria do Funcional de Densidade tem se tornado muito popular para cálculos em sistemas atômicos, moleculares e sólidos e, além disso, o custo computacional é relativamente baixo quando comparado a alguns métodos *ab initio*. O método oferece uma abordagem diferenciada para o tratamento do problema de muitos corpos, como o próprio nome sugere, já que a densidade eletrônica passa a ser a quantidade física relevante ao invés da função de onda.

Para o problema de um único corpo, um dos exemplos mais simples é o átomo de hidrogênio. Neste caso, a equação de Schrödinger independente do tempo tem a seguinte forma [11]:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 - k \frac{e^2}{\|\vec{r}\|} \right] \Psi(\vec{r}) = E \Psi(\vec{r}) \quad (9)$$

tendo na primeira contribuição, dentro dos colchetes, o termo cinético escrito em função de $k = 1/4\pi\epsilon_0$, \hbar que corresponde, como usual, a constante de Planck dividida por 2π , a massa do elétron, m_e , e o operador Laplaciano [11]:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (10)$$

A segunda contribuição descreve a interação eletrostática entre o elétron (de carga $-e$) e o próton (de carga $+e$). Esta equação de três dimensões determina os níveis de energia, E , que podem ser ocupados pelo elétron, e a função de onda do sistema, $\Psi(\vec{r})$. Assim, a densidade eletrônica do sistema, ou seja, a probabilidade de se encontrar um elétron no ponto \vec{r} , é o quadrado da norma (módulo) da função de onda, [11]

$$\rho(\vec{r}) = \|\Psi(\vec{r})\|^2 \quad (11)$$

Na tabela periódica, ao lado do hidrogênio está o hélio, que possui dois prótons e dois elétrons. Verifica-se que os dois elétrons não interagem somente com os prótons do núcleo, mas também se repelem mutuamente pela interação Coulombiana. Neste caso, a equação de Schrödinger escreve-se como [11]:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m}(\nabla_1^2 + \nabla_2^2) - 2k \frac{e^2}{\|\vec{x}_1\|} - 2k \frac{e^2}{\|\vec{x}_2\|} + k \frac{e^2}{\|\vec{x}_1 - \vec{x}_2\|} \right] \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = E \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) \quad (12)$$

Esta equação diferencial, a oito dimensões, depende agora das coordenadas \vec{x}_1 e \vec{x}_2 tendo seis coordenadas espaciais e duas coordenadas de spin. Tal como para o hidrogênio, as duas primeiras contribuições dentro dos colchetes são os termos cinéticos, as duas seguintes descrevem a interação Coulombiana entre os dois elétrons e os dois prótons do núcleo, enquanto o último termo representa a repulsão entre os dois elétrons. Apesar da aparente simplicidade, este último termo torna impossível a resolução analítica da equação. Contudo, ainda é possível obter uma solução extremamente precisa usando métodos numéricos [11]. Nota-se, então, que quando se aumenta o número de elétrons no sistema, o número de termos aumenta, a função de onda fica com cada vez mais variáveis e a dificuldade aumenta vertiginosamente.

O interessante da DFT está no fato de que, a princípio, a função de onda para um sistema com N elétrons, que é uma função de 4N coordenadas (3N espaciais e N de spin), pode ser substituída pela densidade eletrônica (Equação 11), que é dada em função de apenas três coordenadas espaciais, independente do número de elétrons. A energia eletrônica, E, é dita ser um funcional da densidade eletrônica, representada como $E[\rho]$, no sentido que para uma dada função $\rho(\vec{r})$, existe uma única energia correspondente [28].

A densidade eletrônica tem sido utilizada como variável básica na descrição de sistemas eletrônicos desde o início do século XX, quando Drude utilizou a teoria dos gases a um metal, considerado como um gás de elétrons homogêneo, para desenvolver a sua teoria sobre condução térmica e elétrica [44, 45]. A partir de então, vários modelos foram propostos e aperfeiçoados como, por exemplo, o método de Thomas-Fermi, que surgiu em 1920 a partir do trabalho de Thomas e Fermi [46, 47], e o método de HF-Slater, ou método X_α , que surgiu a partir do trabalho de Slater [48].

Na década de 60, precisamente em 1964, Hohenberg e Kohn [28] provaram que a energia e todas as outras propriedades eletrônicas do estado fundamental de um sistema podem ser determinadas unicamente pela densidade eletrônica. Infelizmente, este primeiro teorema de Hohenberg-Kohn não explicava como o

funcional de energia varia com a densidade, já que afirma somente que tal funcional existe. Além disso, desenvolveram também um segundo teorema que diz que o estado fundamental do sistema pode ser encontrado minimizando a energia total em função da densidade, que é o equivalente do princípio variacional de Rayleigh-Ritz [49, 50]. Foi com Kohn e Sham, em 1965, que aconteceu o grande passo no desenvolvimento da teoria, quando estes provaram que se pode obter a densidade eletrônica mediante a derivação de um conjunto de equações de um elétron [51].

A ideia era construir um sistema de elétrons "fictícios", sendo que estes "elétrons" não interagem uns com os outros, mas cuja densidade é igual à densidade do sistema original [11]. Como este é um sistema de elétrons independentes, eles obedecem a uma equação de onda semelhante a equação de Schrödinger (equação 9) para o hidrogênio, denominada de equação de Kohn-Sham, sendo a única diferença dada pelo potencial elétrico criado pelo núcleo do hidrogênio, $-k \frac{e^2}{\|\vec{r}\|}$, substituído pelo potencial de Kohn-Sham, $v_{KS}(\vec{r})$, que é um funcional da densidade, $v_{KS}[\rho](\vec{r})$, descrito da seguinte forma [11]:

$$v_{KS}[\rho](\vec{r}) = v_{ext}(\vec{r}) + v_{Hartree}[\rho](\vec{r}) + v_{xc}[\rho](\vec{r}) \quad (13)$$

O primeiro termo é o potencial externo, que normalmente em uma molécula ou em um sólido, é criado pelos núcleos atômicos. O segundo é o potencial de Hartree, que leva em consideração a interação eletrostática entre os elétrons, ou seja, a interação entre o elétron e a densidade média de carga de todos os elétrons do sistema. O último termo, chamado de potencial de troca e correlação, que contém todas as informações desconhecidas (interações entre elétrons desprezados) é dado como [11]:

$$v_{xc}[\rho](\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho} \quad (14)$$

Este termo é o mais problemático, já que é desconhecido, e existem na literatura mais de uma centena de funcionais aproximados. O mais simples destes funcionais é o da densidade local (LDA do inglês *Local Density Approximation*), que é dado por [52, 53]:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}(\rho) d\vec{r} \quad (15)$$

sendo $\varepsilon_{xc}(\rho)$ a energia de troca e correlação por partícula de um gás de elétrons uniforme de densidade ρ [52]. Obtém-se o potencial de troca e correlação tomando a derivada funcional de E_{xc}^{LDA}

$$v_{xc}^{LDA}[\rho](\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}^{LDA}}{\delta \rho} = \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r})) + \rho(\vec{r}) + \frac{\partial \varepsilon_{xc}(\rho)}{\partial \rho} \quad (16)$$

A energia de troca e correlação, $\varepsilon_{xc}(\rho)$, é dividida em uma soma de dois termos, a energia de troca, $\varepsilon_x(\rho)$, e a energia de correlação, $\varepsilon_c(\rho)$, isto é,

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (17)$$

Destes termos, a energia de troca é conhecida [52], sendo dada por:

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} [\rho(\vec{r})]^{1/3} \quad (18)$$

Para o termo de correlação não existem expressões analíticas, a não ser para os limites de alta e baixa densidade [52].

A LDA é utilizada quando os sistemas são de camada fechada, ou seja, um sistema em que todos os elétrons estão emparelhados. Assim, não é necessário se preocupar com a parte de spin para expressar a densidade, $\rho_\alpha(\vec{r})$ e $\rho_\beta(\vec{r})$, com $\rho_\alpha(\vec{r}) + \rho_\beta(\vec{r}) = \rho(\vec{r})$ [52].

Para sistemas de camada aberta e geometrias moleculares perto da dissociação, utiliza-se a aproximação da densidade de spin local (LSDA – *Local Spin-Density Approximation*) [52]. Na LDA, os elétrons que possuem spins opostos emparelhados têm o mesmo orbital Kohn-Sham (KS) espacial, mas na LSDA esses elétrons podem ter diferentes orbitais KS espaciais, um análogo ao método UHF.

Formalmente, as duas aproximações diferem apenas pela equação (15), que pode ser reescrita como:

$$E_{xc}^{LSDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) E_{xc}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) d\vec{r} \quad (19)$$

Existem, ainda, outros níveis de aproximações para a energia de troca-correlação que vão além da LDA e LSDA e que dependem apenas da densidade local $\rho(\vec{r})$. Uma delas é chamada de Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA – *Generalized-Gradient Approximation*), em que se trabalha com o gradiente da densidade, $\nabla \rho(\vec{r})$, [52, 54]. Porém, antes de se chegar ao GGA, houve um primeiro

esforço com a chamada Aproximação de Expansão do Gradiente (GEA – *Gradient Expansion Approximation*), em que se tentou calcular correções de gradiente da forma $\nabla\rho(\vec{r}), [\nabla\rho(\vec{r})]^2, \nabla^2\rho(\vec{r})$, entre outros, para a LDA [52].

Infelizmente, GEA não oferece resultados satisfatórios e, frequentemente, fornece valores piores que os obtidos pela LDA. Assim, uma nova aproximação para os funcionais foi desenvolvida a partir das ideias do GEA, GGA, que pode ser escrita genericamente como [52]:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int \rho^{4/3}(\vec{r}) F(s) d\vec{r} \quad (20)$$

em que

$$s = \frac{\|\nabla\rho(\vec{r})\|}{2k_F\rho(\vec{r})} \quad (21)$$

e

$$k_F = [3\pi\rho(\vec{r})]^{1/3} \quad (22)$$

Existem diferentes tipos de funcionais GGAs, e a forma de modelar o termo $F(s)$ é o que os difere entre si. Isto pode ser ilustrado por dois dos mais populares funcionais de troca de gradiente corrigido: Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) [55] e Becke88 (B88) [56], sendo que cada um é dado, respectivamente, por:

$$F_x^{PBE}(s) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{1 + (\mu s^2 / \kappa)} \quad (23)$$

$$F_x^{B88}(s) = 1 + \frac{\beta x^2(s)}{c[1 + 6\beta x(s) \sinh^{-1}(x(s))]}, \quad x(s) = 2(6\pi^2)^{1/3} \quad (24)$$

No funcional PBE, κ e μ são parâmetros não empíricos e em B88, c e β são parâmetros empíricos. Além destes funcionais de troca de gradientes corrigidos, alguns outros funcionais de correlação de gradiente corrigidos populares são: PW91[57], Lee-Yang-Parr(LYP) [58] e Perdew86(P86) [59].

Posteriormente, surgiram os funcionais meta-GGAs que usam a derivada de segunda ordem da densidade, $\nabla^2\rho(\vec{r})$, e/ou densidade da energia cinética, $\tau_\sigma(\rho) = \frac{1}{2} \sum_i \|\nabla\phi_i(\rho)\|^2$, como adicionais de graus de liberdade. Nos estudos das propriedades moleculares de estado gasoso, meta-GGAs tem mostrado melhor

desempenho do que LDAs e GGAs [54, 60-63]. E assim, posteriormente se deu a combinação entre os funcionais de troca e os de correlação, formando os chamados funcionais híbridos. Tais funcionais utilizam o termo de troca exato do método de HF com os funcionais de troca e correlação GGAs. O funcional híbrido mais popular é o B3LYP [64,65,66], que inclui 3 parâmetros empíricos (a_1 , a_2 , a_3) para controlar a mistura entre o funcional de troca exato do método HF com os funcionais de troca e correlação GGAs, sendo sua expressão dada por [54]:

$$E_{xc} = E_{xc}^{LDA} + a_1(E_{xc}^{HF} - E_x^{LDA}) + a_2\Delta E_x^{GGA} + a_3\Delta E_c^{GGA} \quad (25)$$

Existe também outra classe de funcionais que combinam os funcionais meta-GGA e híbridos, os chamados funcionais híbridos meta-GGA, dos quais citamos o MPWB1K e PW6B95 [67].

Com o crescente número de funcionais de troca e correlação adaptados aos respectivos sistemas e/ou propriedades, é uma difícil tarefa assumir qual o funcional é o mais indicado para ser utilizado [54]. Para tal, antes é necessário comentar sobre as funções de base, que são essenciais para a descrição dos orbitais de Kohn-Sham.

2.2 FUNÇÕES DE BASE

Funções de base são utilizadas para a expansão de uma função desconhecida, como, por exemplo, um orbital atômico ou molecular, e basicamente, os métodos *ab initio* as utilizam [68]. São funções conhecidas com um número finito de termos (expansão aproximada), pois seria impossível utilizar infinitos termos (expansão exata). Poderia ser concluído, então, que quanto menor a base, mais pobre seria a representação do sistema, porém deve-se levar em conta o tipo de função de base usado e a adequação da base ao método escolhido e ao sistema em estudo [25].

Entretanto, quando se expande um conjunto de base, o custo computacional dos métodos *ab initio* aumenta de acordo com o número de funções de base utilizadas. Portanto, uma boa escolha do conjunto de base é essencial, visando uma maior acurácia dos cálculos e considerando os recursos computacionais disponíveis [25].

Dois tipos de funções de base são comumente usadas em cálculos de estrutura eletrônica: Funções Tipo Slater (STF) e Funções Tipo Gaussiana (GTF). Neste item, são abordadas algumas das funções de base mais usadas atualmente na literatura.

2.2.1 Funções Tipo Slater

Proposta por Slater (1930) [25], estas foram primeiras funções de base a serem utilizadas devido às suas semelhanças com os orbitais atômicos do átomo de hidrogênio. Elas são dadas por [25]

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (26)$$

sendo N uma constante de normalização, $Y_{l,m}$ são as funções harmônicas esféricas usuais e $\zeta = \frac{Z-W}{n}$ é uma constante. O termo $Z-W$ representa a carga nuclear efetiva, com W sendo uma constante de blindagem. Os expoentes ζ são números positivos e determinam as características das funções [25].

As funções do tipo Slater são apropriadas para o cálculo de propriedades físicas de sistemas atômicos ou moleculares (diatômicos, por exemplo), porém não permitem uma resolução analítica e computacionalmente rápida das integrais de dois elétrons de mais de um centro, ou, ainda, integrais de atração nuclear de três centros [25].

2.2.2 Funções Tipo Gaussiana

A introdução das funções tipo Gaussiana (GTF) por Boys (1950) [27] simplificou os cálculos computacionais de integrais multicêntricas. Elas podem ser escritas em termos de coordenadas polares como [68]

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{2(n-1)-l} e^{-\zeta r^2} \quad (27)$$

ou em termos de coordenadas cartesianas como:

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(r, \theta, \varphi) = N x^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\zeta r^2} \quad (28)$$

sendo que a soma de l_x, l_y e l_z , $L = l_x + l_y + l_z$, determina a simetria orbital, já que quando L for 0, a Gaussiana Cartesiana é do tipo s , quando L for 1, esta é do tipo p , quando L for 2, a Gaussiana é do tipo d , e assim por diante [68].

Há uma característica entre a forma GTF em coordenadas polares e GTF em coordenadas cartesianas que chama a atenção, pois uma GTF do tipo d escrita em coordenadas polares tem cinco componentes $(Y_{2,2}, Y_{2,1}, Y_{2,0}, Y_{2,-1}, Y_{2,-2})$ contra seis componentes em coordenadas cartesianas $(x^2, y^2, z^2, xy, xz, yz)$, que podem ser transformadas em cinco funções esféricas d e uma função adicional s $(x^2 + y^2 + z^2)$. Isto ocorre também com as funções do tipo f , g , e demais. Entretanto, é possível utilizar-se de funções Gaussianas Cartesianas do tipo d , f , g , e demais, fazendo uma correção que elimina a combinação de funções não desejadas, por exemplo, a função s extra [25].

A vantagem central de utilizar GTFs é que o produto de duas Gaussianas em centros diferentes é equivalente a uma única função Gaussiana centrada num ponto entre os dois centros; outra vantagem é a rapidez nos cálculos das integrais multicêntricas. Porém, uma desvantagem, a saber, é que as GTFs decaem mais rapidamente para pontos afastados do núcleo do que as STFs, e, então, deve-se usar mais GTFs do que STFs para obter a mesma acurácia nos cálculos [25].

2.2.3 Gaussianas Contraídas

Uma solução para melhorar o problema descrito na subseção anterior é o agrupamento de várias GTFs formando-se, assim, o que se conhece como funções Gaussianas contraídas, ou seja, diminuir o número de coeficientes a serem otimizados. Cada Gaussiana contraída (CGTFs – *Contracted GTFs*) χ pode ser escrita como uma combinação linear de funções Gaussianas primitivas g , centradas no mesmo núcleo atômico [25]:

$$\chi_j = \sum_i d_{ij} g_i \quad (29)$$

com os coeficientes de contração d_{ij} e os parâmetros caracterizando g mantidos fixos durante os cálculos. Os orbitais espaciais são, então, expandidos em termos de Gaussianas contraídas e/ou primitivas [25]:

$$\Psi_i = \sum_j c_{ij} \chi_j \quad (30)$$

tal que χ_j é a Gaussiana contraída ou primitiva. Usando contraídas ao invés de Gaussianas primitivas, se reduz o número de incógnitas, c_{ij} , a serem determinadas e esta redução leva a uma grande economia de tempo computacional, ao custo de uma pequena perda de acurácia, caso se utilize Gaussianas contraídas apropriadas [25].

Funções de base podem ser ainda, classificadas também quanto ao número de funções a serem utilizadas.

2.2.4 Classificações quanto ao número de funções

O tipo mais simples é o conjunto de base mínima, ou seja, apenas uma função é utilizada para descrever cada um dos orbitais atômicos do sistema. Para o hidrogênio, por exemplo, o conjunto de base mínima é apenas uma única função s e para os elementos da primeira fila da tabela periódica teremos duas funções s ($1s$ e $2s$) e um conjunto de funções p ($2p_x$, $2p_y$ e $2p_z$) [25].

O conjunto de base mínima não é apropriado para a maioria dos problemas práticos, uma vez que cálculos acurados necessitam de um conjunto extenso de base. A próxima melhoria é dobrar todas as funções de base, formando uma base chamada *Double Zeta* (DZ). Assim, a base DZ utiliza duas funções s para o hidrogênio ($1s$ e $1s'$). Para os elementos da primeira linha da tabela periódica são utilizadas quatro (4) funções s ($1s$, $1s'$, $2s$ e $2s'$) e dois conjuntos de funções p ($2p$ e $2p'$) [25].

Quanto maior a base, melhor a acurácia nos cálculos atômicos e moleculares, pois há menos restrições à localização dos elétrons no espaço. Porém, ocorre também um aumento do tempo computacional [25].

As bases *Triple Zeta* (TZ) usam três funções de base para representar cada orbital no sistema, as *Quadruple Zeta* (QZ) quatro funções de base, cinco na *Quintuple Zeta* (5Z), e assim sucessivamente [25].

2.2.5 Funções de polarização e funções difusas

Outras melhorias estão na adição das chamadas funções de polarização e/ou também na adição de funções difusas. Nas moléculas ocorre distorção (ou polarização) nos orbitais atômicos que fazem as ligações químicas e, portanto, a utilização das funções de polarização consegue uma melhor descrição dessa distorção por possuírem momento angular maior do que os considerados nos orbitais atômicos ocupados [25].

Por exemplo, pode-se incluir funções de base tipo p, modelando razoavelmente bem a distorção de um orbital 1s, e incluir funções do tipo d para descrever distorções de orbitais p. Adicionando-se funções de polarização a um conjunto de bases DZ, resulta no que é chamado de uma base *Double Zeta* com Polarização (DZP – *Double Zeta plus Polarization*) [25].

Em certos pacotes computacionais, a inclusão das funções de polarização é indicada pelos símbolos * e ** depois da letra G, como, por exemplo, a função 6-31G* indicando um conjunto de funções d para átomos pesados e a função 6-31G** indicando um conjunto de funções d para átomos pesados e também um conjunto de funções p para o hidrogênio.

A utilização das funções difusas se dá pela necessidade de uma melhor descrição da densidade eletrônica para grandes distâncias do núcleo, como é o caso dos ânions. Funções difusas são normalmente funções s e p e são indicadas em alguns pacotes computacionais, por exemplo, por + ou ++, com o primeiro + indicando um conjunto de funções difusas s e p para átomos pesados, e o segundo + indicando uma função difusa s adicionada também para o hidrogênio, sendo que o + ou o ++ vêm antes da letra G como nas funções 6-31+G e 6-31++G.

2.2.6 Bases de Valência Separada

Bases de valência são aquelas que formarão os orbitais externos dos átomos participantes de ligações químicas. Num conjunto de bases de valência separadas (SV – *Split-Valence*) a camada de valência se divide em uma parte interna e outra parte externa, sendo que cada orbital atômico de valência é representado por uma

única Gaussiana contraída para a parte interna da camada de valência e a parte externa da camada de valência é representada por uma ou mais Gaussianas primitivas [25].

2.2.7 Conjunto de Bases Igualmente Temperadas

Uma forma de aproximação seria construir uma base em que a razão entre dois expoentes sucessivos seja constante, já que na prática esta razão é quase constante. Isto reduz o problema de otimização a dois parâmetros para cada simetria da função de base, independente do tamanho da base. Eles são conhecidos como conjuntos de bases igualmente temperadas, propostos por Reeves (1963) e amplamente utilizados por Ruedenberg e colaboradores (1973), além de Rafenetti e Ruedenberg (1973) em cálculos atômicos e moleculares. O i -ésimo expoente desse conjunto é dado por [25, 68-73]

$$\zeta_i = \alpha\beta^i \quad (31)$$

em que α e β são constantes fixadas para uma determinada simetria e i varia de 1 até M . Tais constantes podem ser escritas como funções do tamanho do conjunto de base M , na forma [25]:

$$\ln(\ln\beta) = b\ln M + b' \ln\alpha = a\ln(\beta - 1) + a' \quad (32)$$

em que a , a' , b e b' são constantes que só dependem do tipo de átomo e do tipo de função [74].

Segundo Diercksen e Wilson (1983) [75], as principais vantagens da utilização de bases igualmente temperadas são:

- Apenas dois parâmetros (α e β) por simetria atômica devem ser otimizados;
- O conjunto de bases aproxima-se de um conjunto completo no limite $\alpha \rightarrow 0$, $\beta \rightarrow 1$ e $k \rightarrow \infty$;
- Para $\beta > 1$, as funções de base, em geral, são linearmente independentes.

Com o objetivo de transferir integrais de um cálculo molecular para outro, propôs-se a construção de bases universais igualmente temperadas. Silver e

colaboradores (1978) geraram bases universais igualmente temperadas para todos os átomos de H até Sr [76].

2.2.8 Conjunto de Bases Bem Temperadas

Para descrever melhor a região de valência do que a região próxima do núcleo dos átomos, além de obter uma boa precisão com um conjunto de bases menor que uma base igualmente temperada, Huzinaga e Klobukowski (1985) [77] desenvolveram o conjunto de bases bem temperadas. Os expoentes de uma base bem temperada de tamanho M são dados por [68]:

$$\zeta_i = \alpha \beta^{i-1} \left(1 + \gamma \left(\frac{i}{M} \right)^\delta \right), \quad i = 1, \dots, M \quad (33)$$

Os parâmetros α , β , γ e δ são otimizados para cada átomo, individualmente, isto é, para cada átomo um único conjunto de expoentes é compartilhado pelas simetrias s, p, d e f [25].

Huzinaga e Klobukowski aplicaram o conjunto em vários sistemas atômicos, e os cálculos mostraram que houve uma rápida convergência para o mínimo de energia além de evitar problemas de dependência linear [25].

2.3 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS

A Análise de Componentes Principais (PCA) é um método estatístico de análise multivariada que trabalha com várias variáveis de forma conjunta e permite fazer inferências sobre a realidade ou fenômeno estudado [78]. A denominação "Análise Multivariada" corresponde a um grande número de métodos e técnicas que utilizam, simultaneamente, todas as variáveis na interpretação teórica do conjunto de dados obtidos (NETO, 2004) [79].

A PCA consiste em transformar um conjunto de variáveis originais em outro conjunto de variáveis, de mesma dimensão, denominadas de componentes principais, em que cada componente principal é uma combinação linear de todas as variáveis originais, independentes entre si, e que mantêm a variância verificada nos

descritores originais, com o intuito de determinar as variáveis de maior influência na formação de cada componente [78].

Este método está ligado à ideia de redução da massa de dados, com menor perda possível da informação relevante. É utilizada para geração de índices e agrupamento de indivíduos de acordo com a sua variação, ou seja, segundo o comportamento ou variação de suas características.

Inicialmente desenvolvida por Pearson (1901) [80], incrementada por Hotelling (1933) [81], a PCA, hoje, é comumente utilizada como uma ferramenta de análise exploratória de dados e para fazer modelos preditivos. Pode ser realizada por decomposição de autovalores de uma matriz de covariância (ou de correlação) de uma matriz de dados, normalmente depois de padronizá-la. Os resultados de PCA são, geralmente, discutidos em termos de pontuações de componentes, também chamados de pontuações (scores) de fatores, como, por exemplo, o peso que cada variável normalizada original deve ser multiplicada para se obter a pontuação de componente. Uma visão matemática e outras características mais detalhadas do método podem ser encontradas em ótimos livros textos como, por exemplo, a referência [82].

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Este trabalho tem como objetivo principal comparar o desempenho dos diversos funcionais de densidade do formalismo DFT, disponíveis no software The General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS), utilizando a artemisinina e alguns de seus derivados (Figuras 4, 5 e 6) como estudo de caso, na obtenção de propriedades eletrônicas destes compostos.

Como objetivos específicos:

- Calcular as propriedades eletrônicas, conseqüentemente, os índices de reatividade, da artemisinina e alguns de seus derivados (Figura 4);
- Fazer um estudo estatístico para verificar o funcional, ou grupo de funcionais, mais indicado para o cálculo das propriedades para estes compostos.

4 JUSTIFICATIVA

Este estudo pode auxiliar pesquisadores que trabalham, ou que pretendem trabalhar com estas moléculas em laboratório. Uma vez que a síntese destas moléculas é cara, o estudo teórico pode permitir uma comprovação, evidenciar ou reforçar os resultados experimentais.

Outra justificativa, é que há poucos estudos sobre as propriedades eletrônicas da artemisinina e seus derivados, e também, sobre estudos comparativos entre os funcionais do DFT, que forneçam um protocolo de identificação de um ou mais funcionais, que sejam a opção mais adequada para as estruturas estudadas.

5 METODOLOGIA

O estudo foi baseado em:

1. Inicialmente foram escolhidas as moléculas de artemisinina, artemeter e artesunato (Figura 4) como estudo de caso, devido as suas semelhanças estruturais, como, por exemplo, o sistema policíclico e a ligação endoperóxido, e importância biológica;
2. Em seguida as moléculas foram construídas e visualizadas utilizando-se o software Avogadro [83], no qual é realizada uma pré-otimização das estruturas por meio de métodos semiempíricos;
3. Posteriormente, estudou-se, preliminarmente, a otimização destas estruturas no software GAMESS utilizando-se o método Hartree-Fock com várias funções de base, desde a base STO-3G até ao conjunto quintuple zeta;
4. Após, realizou-se a otimização das mesmas utilizando o software GAMESS com o método DFT e os funcionais disponíveis no software para cada composto e, conseqüentemente, foram calculadas suas propriedades eletrônicas. Seguindo a sugestão de Narendrapurapu *et al.* [32] sobre conjuntos de base para cálculos DFT, o conjunto de base do tipo Double zeta foi utilizado para o cálculo das propriedades eletrônicas das estruturas, já que os valores obtidos para as propriedades são, de forma geral, competitivos quando comparados aos obtidos pelos conjuntos de base mais sofisticados, porém, com custo computacional muito inferior. As propriedades eletrônicas consideradas como variáveis foram: geométricas (distância de ligação, ângulos e ângulos diedros entre os átomos), além de índices de reatividade (dureza, maciez, GAP, HOMO, LUMO, potencial químico), perfazendo um total de 24 variáveis (Quadro 1) para as moléculas de artemisinina, artemeter e artesunato. Quanto aos parâmetros geométricos e reativos, suas importâncias estão fundamentadas em artigos de trabalhos teóricos e experimentais [84,85,86], já que têm

ação comprovada como agente antimalária e, mais recentemente, anticâncer [87].

Quadro 1: Identificação das propriedades eletrônicas (variáveis).

Propriedades	Tipo	Significado
HOMO	Índice de reatividade ^a	Último orbital ocupado de menor energia
LUMO		Primeiro orbital desocupado de maior energia
GAP		Energia para retirar um elétron de um estado para outro
η		Dureza
μ		Potencial Químico
S		Maciez
r_1	Distância de Ligação ^b	Distância de ligação entre O ₁ e O ₂
r_2		Distância de ligação entre O ₁ e C ₁
r_3		Distância de ligação entre C ₁ e O ₃
r_4		Distância de ligação entre O ₃ e C ₃
r_5		Distância de ligação entre C ₂ e C ₃
r_6		Distância de ligação entre O ₂ e C ₂
a_1	Ângulo de ligação ^c	Ângulo entre O ₂ O ₁ C ₁
a_2		Ângulo entre O ₁ C ₁ O ₃
a_3		Ângulo entre C ₁ O ₃ C ₃
a_4		Ângulo entre O ₃ C ₃ C ₂
a_5		Ângulo entre C ₃ C ₂ O ₂
a_6		Ângulo entre C ₂ O ₂ O ₁
d_1	Ângulo diedro (torsão) ^c	Ângulo diedro entre O ₂ O ₁ C ₁ O ₃
d_2		Ângulo diedro entre O ₁ C ₁ O ₃ C ₃
d_3		Ângulo diedro entre C ₁ O ₃ C ₃ C ₂
d_4		Ângulo diedro entre O ₃ C ₃ C ₂ O ₂
d_5		Ângulo diedro entre C ₃ C ₂ O ₂ O ₁
d_6		Ângulo diedro entre C ₂ O ₂ O ₁ C ₁

Fonte: O Autor.

^aA unidade utilizada é o elétron-Volt (eV).

^bA unidade utilizada é o angstrom (Å).

^cA unidade utilizada é o grau (°).

5. Por último, foi feita uma análise estatística (Análise de Componentes Principais), utilizando o software livre R [88], dos resultados encontrados, a fim de verificar qual funcional ou grupo de funcionais (similaridade entre eles), fornece uma descrição mais precisa das propriedades eletrônicas dos compostos estudados.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No cálculo das propriedades foram testados todos os funcionais de troca e correlação disponíveis no GAMESS, porém apenas 17 funcionais convergiram para a estrutura de menor energia.

Os valores calculados para as propriedades de índices de reatividade e geométricas da artemisinina, o artemeter e o artesunato se encontram, respectivamente, nas tabelas 1, 2 e 3 (vide Apêndice A).

Segundo o Teorema de Koopmans', a Energia de Ionização ou Potencial de Ionização de uma molécula, dentro da aproximação de orbital molecular congelado, é dada simplesmente como a energia do HOMO. Similarmente, a Afinidade Eletrônica de uma molécula neutra é dada pela energia do LUMO [68], ou seja, $\epsilon_{\text{HOMO}} = \text{HOMO} = \text{Energia de Ionização ou Potencial de Ionização}$ e $\epsilon_{\text{LUMO}} = \text{LUMO} = \text{Afinidade Eletrônica}$.

Entretanto, sabe-se que apenas dentro do formalismo Hartree-Fock é possível estimar-se a Energia de Ionização dentro do Teorema de Koopmans' [20]. Entretanto, para sistemas com número não inteiro de elétrons, isto é, número fracionário, formalmente o Potencial de Ionização e a Afinidade Eletrônica são obtidos a partir das energias dos orbitais moleculares de Kohn-Sham. Na prática, isso se trata de uma aproximação tendo em vista que não é conhecido o funcional de troca-correlação exato.

Baseando-se na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), várias propriedades importantes, tais como o índice de dureza (η), o potencial químico (μ), o índice de maciez (S), o índice de eletronegatividade (χ), o índice de eletrofilicidade (ω) são definidas pelas expressões abaixo [89]

$$\eta = \frac{1}{2} (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}})$$

$$\mu = \frac{1}{2} (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}})$$

$$S = 1/\eta$$

$$\chi = -\mu$$

$$\omega = \mu^2/2\eta$$

Levando-se em consideração o mecanismo de ação, o Ferro atua como um ácido de Lewis, isto é, recebendo um par de elétrons [36]. Assim sendo, os funcionais de densidades foram analisados pelas propriedades LUMO e ω , que são descritores quânticos que mostram o poder em receber pares de elétrons por uma molécula (Tabela 1, Apêndice A). Dessa forma, para a artemisinina, levando-se em conta a energia do LUMO e a ω , apenas os funcionais B3LYP, B3P86, B3PW91, B97, B97-1, B98 e X3LYP calcularam bem essas propriedades, pois a partir desses cálculos é que foram obtidos os maiores valores de afinidade eletrônica ($AE = -\epsilon_{LUMO}$) e de eletrofilicidade ω . Para o artemeter, somente os funcionais B3LYP, B3P86, B3PW91, B97 e X3LYP calcularam bem essas propriedades. Para o artesunato, os funcionais B3LYP, B3P86, B3PW91, B97, B97-1, B97-2, B97-3, B98, PBE0 e X3LYP calcularam bem essas propriedades. Com relação às propriedades geométricas, todos os funcionais descrevem bem essas propriedades para o caso das três moléculas.

Um fator impeditivo de uma comparação mais aprofundada está na dificuldade de encontrar dados experimentais para estas, e também outras moléculas derivadas da artemisinina. Mesmo assim, parte da informação experimental/teórica para parâmetros geométricos pode ser encontrada nos trabalhos de Santos *et al.* [85, 86] para a artemisinina, que estão alocadas na última linha da Tabela 1 (Apêndice A). Deste modo, foi necessária uma forma mais adequada de análise multivariada dos resultados obtidos para lidar com um volume grande de valores calculados desta natureza. A técnica empregada com tal propósito foi a Análise de Componentes Principais.

Os resultados obtidos a partir desta análise estão contidos nas tabelas de 4 a 8 para a artemisinina, de 9 a 13 para o artemeter e de 14 a 18 para o artesunato (vide Apêndices B, C e D respectivamente). Como os dados possuem unidades de medida diferentes, utilizou-se a matriz de correlação [82].

As tabelas 4, 9 e 14 apresentam a estatística descritiva para a artemisinina, artemeter e artesunato, respectivamente. O coeficiente de variação dos dados em questão, dado pela razão entre o desvio padrão e a média, indicou variabilidade alta para os parâmetros de reatividade e baixo para os geométricos significando, especificamente, que os dados são não homogêneos para o caso reativo.

A observação das tabelas 5, 10 e 15 mostram a correlação entre as propriedades eletrônicas. É possível encontrar diversificadas amostras correlacionadas como, por exemplo, na tabela 5, considerando, em valor absoluto, o valor de 0,75, ou mais, como referencial, o orbital HOMO está correlacionado com as propriedades LUMO, GAP, η , S, r_1 , r_3 , a_2 , d_3 e d_4 , isto é, o HOMO está relacionado a todos os parâmetros reativos, exceto o potencial químico, e apenas a cinco geométricos, sendo que os átomos de oxigênio têm um papel fundamental nesta última relação. O mesmo aspecto é verificado para o orbital LUMO e as demais variáveis de reatividade em relação às geométricas citadas e vice-versa.

A mesma discussão orientada às tabelas 10 e 15 identifica um padrão para as correlações entre as variáveis, exceto pela substituição do HOMO pelo potencial químico, a inclusão de a_4 e d_2 ao invés de d_3 e d_4 para a molécula artemeter; para o artesunato são os mesmos parâmetros de reatividade da artemisinina, além de r_1 , r_3 , a_2 , a_4 , d_1 , d_5 e d_6 . Em outras palavras, as propriedades de reatividade LUMO, GAP, dureza e maciez, somadas às propriedades geométricas r_1 , r_3 e a_2 formam o grupo de variáveis comuns entre tais moléculas.

Um resultado importante da análise de Componentes Principais está no fato de que as três primeiras componentes explicam quase 90% da variabilidade dos dados para os três casos, conforme as tabelas 6, 11 e 16. Especificamente, a componente 1 (CPrin1) explica mais da metade desta variabilidade, que somada à componente 2 (CPrin2) fica em torno de 80%. Neste ponto, como grande parte das informações é explicada por estas duas componentes, as figuras de 6 a 10 ajudarão a explicitar as tabelas 7, 12 e 17 sobre os autovetores correspondentes aos autovalores, das respectivas moléculas artemisinina, artemeter e artesunato, e a entender melhor o significado deste fato.

Os autovalores obtidos para CPrin1 e CPrin2 em relação aos funcionais de densidade e propriedades eletrônicas da artemisinina, artemeter e artesunato são, respectivamente, (13,18; 5,49), (13,78; 5,03) e (13,29; 4,73). Como a ideia central de Componentes Principais é reduzir a dimensionalidade das variáveis do estudo, considerando que somente algumas variáveis são importantes à representatividade dos dados, apoiado nos valores obtidos para o coeficiente de Pearson, que mede a “força” da correlação das variáveis e foi utilizado como critério de seleção valores

próximos (e acima) de 0,8, dados nas tabelas 8, 13 e 18, respectivamente. Logo, as componentes são dadas pelas seguintes combinações lineares:

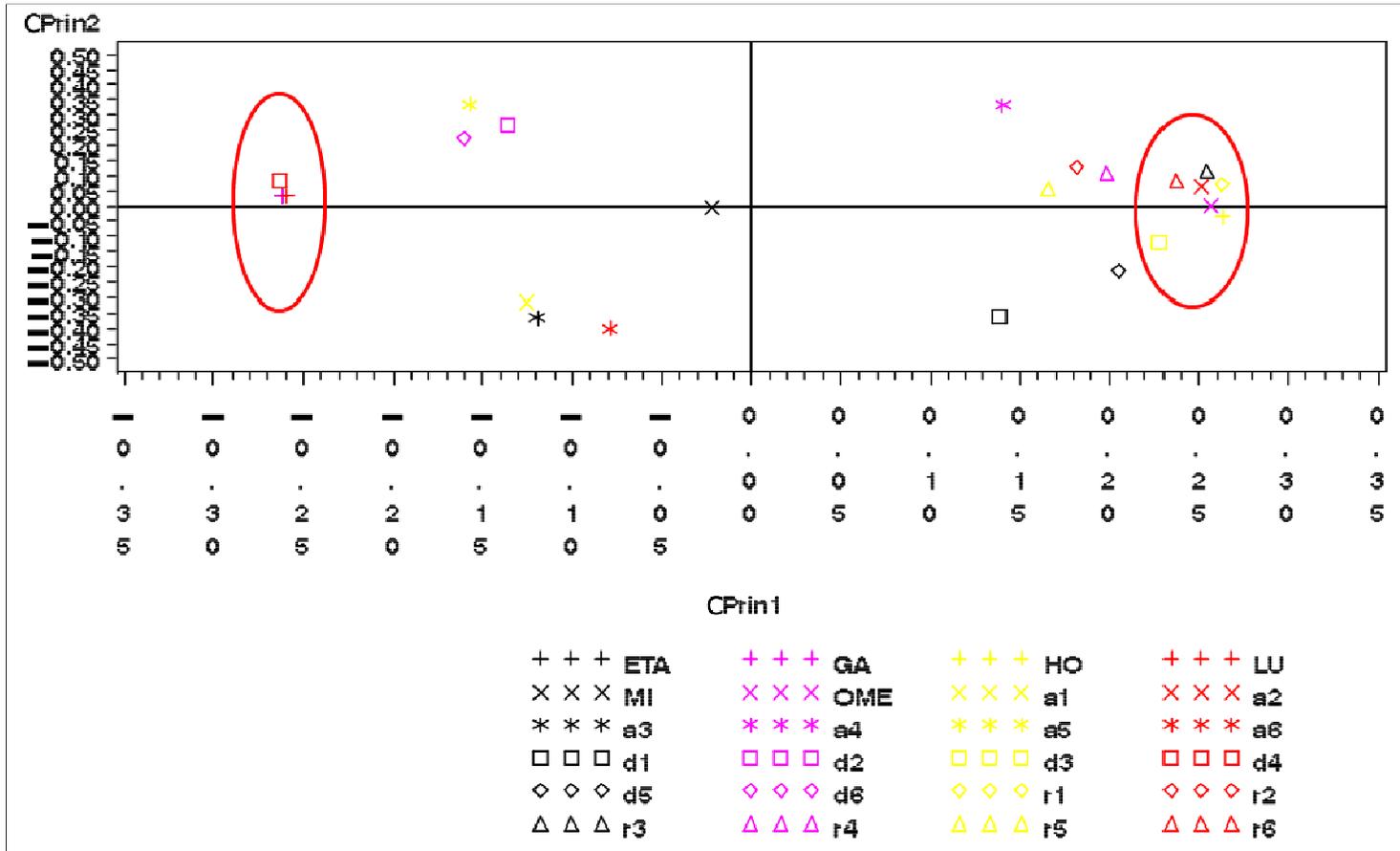
$$\text{artemisinina} \left\{ \begin{array}{l} \text{CPrin1} = (0,2633)\text{HOMO} - (0,2592)\text{LUMO} - (0,2617)\text{GAP} - (0,2617)\eta + \\ + (0,2564)\text{S} + (0,2627)r_1 + (0,2542)r_3 + (0,2371)r_6 + (0,2514)a_2 + \\ + (0,2281)d_3 - (0,2630)d_4 \\ \text{CPrin2} = (-0,3645)a_3 - (0,4005)a_6 - (0,3566)d_1 \end{array} \right. \quad (34)$$

$$\text{artemeter} \left\{ \begin{array}{l} \text{CPrin1} = (-0,2421)\text{LUMO} - (0,2470)\text{GAP} - (0,2469)\eta - (0,2359)\mu + \\ + (0,2454)\text{S} + (0,2608)r_1 + (0,2564)r_3 + (0,2347)r_4 + (0,2378)r_6 + \\ + (0,2546)a_2 + (0,2550)a_4 + (0,2487)d_2 \\ \text{CPrin2} = (0,4113)a_6 + (0,4330)d_1 \end{array} \right. \quad (35)$$

$$\text{artesanato} \left\{ \begin{array}{l} \text{CPrin1} = (0,2533)\text{HOMO} - (0,2466)\text{LUMO} - (0,2507)\text{GAP} - (0,2507)\eta + \\ + (0,2532)\text{S} + (0,2619)r_1 + (0,251)r_3 + (0,2382)r_6 + (0,2447)a_2 + \\ + (0,2531)a_4 + (0,2355)d_5 - (0,2332)d_6 \\ \text{CPrin2} = (-0,3640)a_1 + (0,3670)a_5 - (0,4095)a_6 \end{array} \right. \quad (36)$$

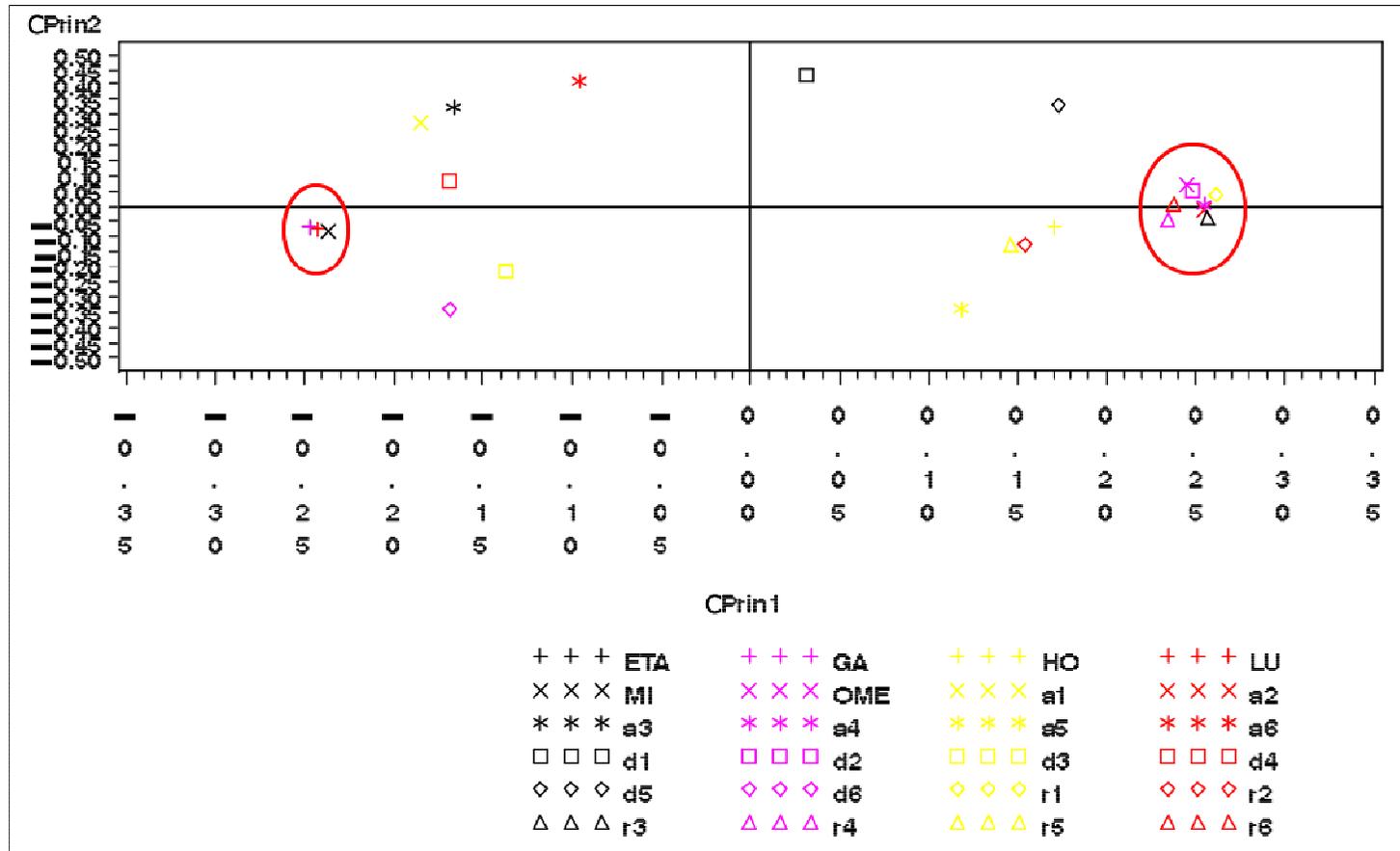
A representação destas equações, de forma completa, pode ser visualizada via gráfico das variáveis (propriedades eletrônicas) no plano fatorial formado por CPrin2 versus CPrin1, identificadas pelas figuras 5, 6 e 7 da artemisinina, artemeter e artesunato, exatamente nesta ordem. Parte das coordenadas foi deixada de lado, ou seja, apenas a coordenada do HOMO referente à componente um está descrita, pois não acrescenta muita informação para a segunda componente, e assim, sucessivamente, para as demais propriedades.

Figura 5: Gráfico das variáveis eletrônicas da artemisinina no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).



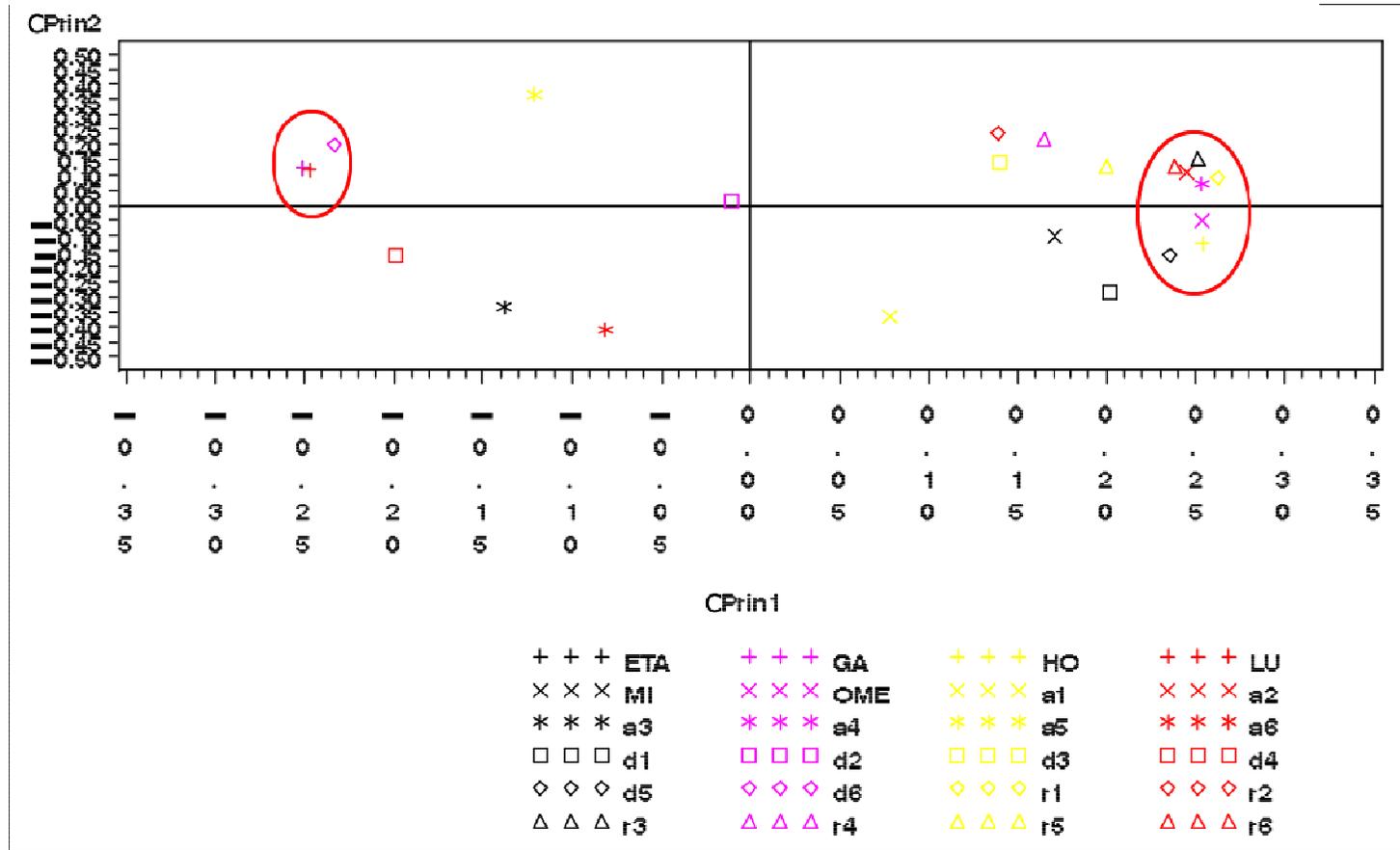
Fonte: O Autor.

Figura 6: Gráfico das variáveis eletrônicas do artemeter no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).



Fonte: O Autor.

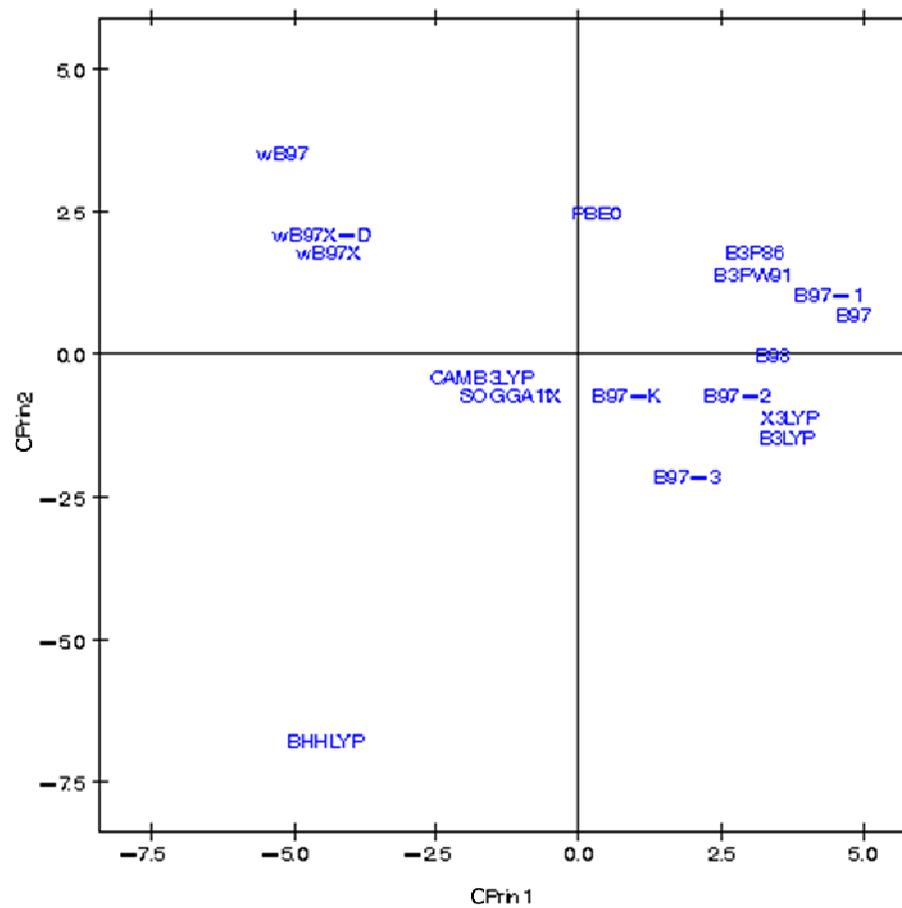
Figura 7: Gráfico das variáveis eletrônicas do artesanato no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).



Fonte: O Autor.

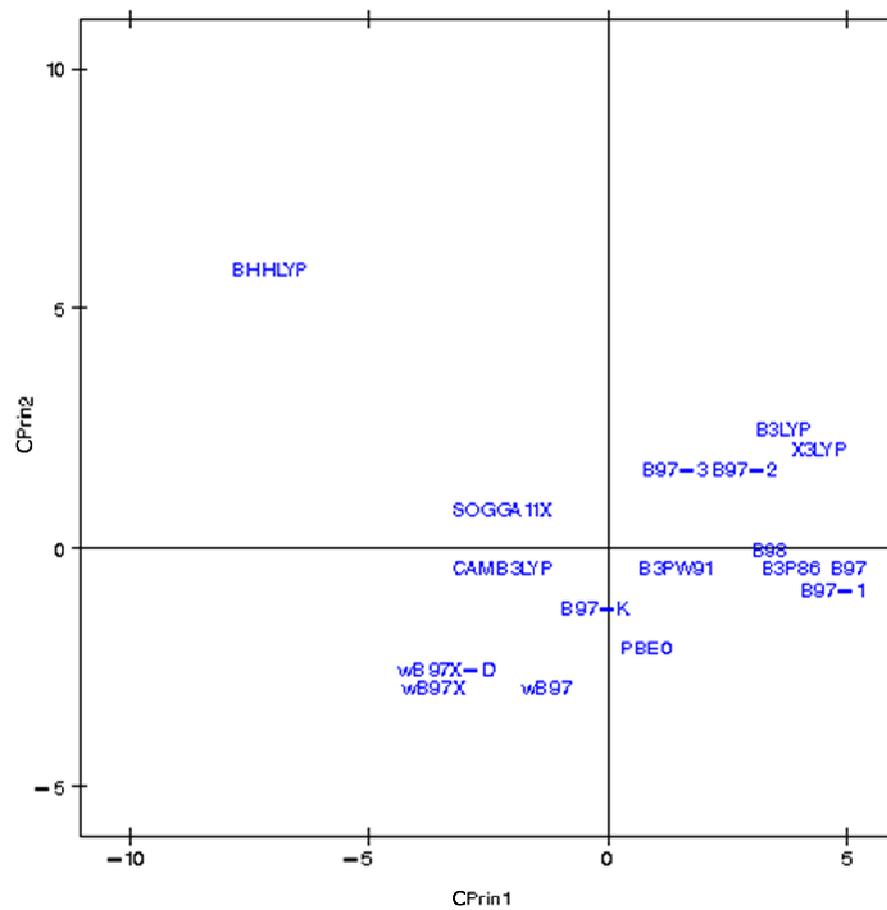
Por fim, as figuras 8, 9 e 10 mostram o comportamento (*scores*) de todos os funcionais em relação às duas componentes principais (CPrin2 x CPrin1) para a artemisinina, artemeter e artesunato, respectivamente, levando-se em consideração as propriedades eletrônicas.

Figura 8: Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos à artemisinina no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).



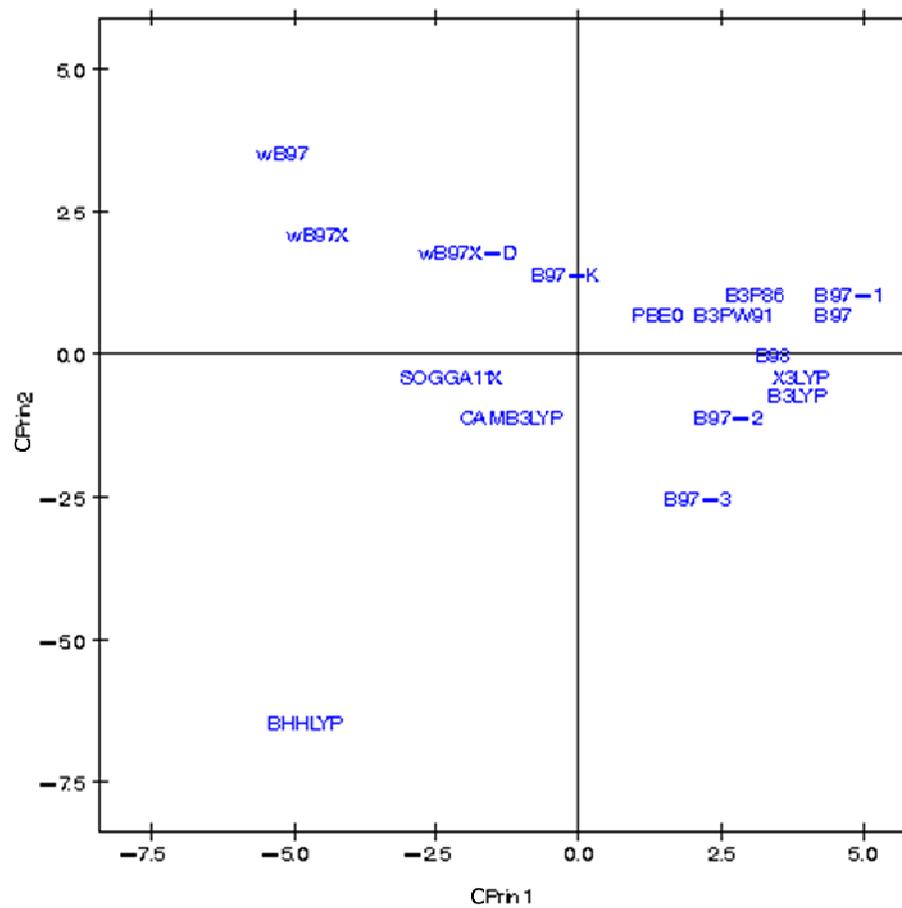
Fonte: O Autor.

Figura 9: Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos ao artemeter no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).



Fonte: O Autor.

Figura 10: Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos ao artesunato no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1).



Fonte: O Autor.

Foi possível verificar nas figuras 8, 9 e 10 que, de forma geral, a componente principal CPrin1 opõe o grupo de funcionais WB97, WB97X e WB97X-D (que possuem *scores* moderados a altos e negativos, relacionando este fato às variáveis LUMO, GAP e η mostradas nas equações 34, 35 e 36, ou ainda nas figuras 7, 8 e 9 aos demais funcionais, como, por exemplo, B3LYP, X3LYP, a família de funcionais B97, destacando, assim, as variáveis HOMO, S, r_1 , r_3 e a_2 para este grupo. Tal oposição evidencia o fato de que, enquanto os funcionais WB97, WB97X e WB97X-D descrevem de maneira satisfatória propriedades de índices de reatividade (LUMO, GAP e η), os funcionais B3LYP, X3LYP e a família de funcionais B97 descrevem melhor propriedades, em sua maioria, geométricas, embora descreva também o orbital HOMO e S, que são parâmetros reativos.

O fato dos funcionais CAMB3LYP, SOGGA11X e B97-K estarem localizados próximos à origem do plano fatorial indica que apresentam valores médios para todas as propriedades, não descrevendo de maneira destacada nenhuma delas. A variabilidade dos dados para estes funcionais talvez seja explicada pelo acréscimo de uma terceira ou mais componentes, porém, optou-se trabalhar somente com duas componentes a bem da redução da dimensionalidade do estudo.

Já o funcional BHHLYP, diferentemente do exposto no início da discussão, está basicamente correlacionado com as propriedades a_3 e a_6 que descrevem os ângulos de ligação entre $C_1O_3C_3$ e $C_2O_2O_1$, não tendo, a princípio, nenhuma participação efetiva no mecanismo de reação antimalárica e, provavelmente, anticâncer.

Este trabalho tem limitações, pois o estudo da artemisinina e alguns de seus derivados não expõe, provavelmente, o gigantesco leque de moléculas que também podem ou possuem atividade malárico-anticancerígena, sendo este protocolo um pequeno apontamento neste sentido. Outras propriedades eletrônicas poderiam ser usadas como parâmetros (variáveis), das quais citamos modos vibracionais, momentos de dipolo, etc.

7 CONCLUSÃO

1. Segundo os cálculos realizados, vários funcionais descreveram satisfatoriamente as propriedades de índices de reatividade e todos descreveram satisfatoriamente as propriedades geométricas das moléculas estudadas.
2. A Análise de Componentes Principais teve sucesso em discriminar os grupos de funcionais segundo as propriedades que descrevem os índices de reatividade e os parâmetros geométricos.
3. Os funcionais WB97, WB97X e WB97X-D descreveram mais satisfatoriamente a maioria dos índices de reatividade, que são os principais descritores do mecanismo de reação antimalária e anticâncer, além das outras propriedades eletrônicas, sendo, portanto, um bom indicativo de método para descrever tais propriedades para este grupo de moléculas.

Como sugestão para trabalhos futuros indica-se a Análise de Cluster para estender a visualização dos resultados por meio de dendogramas e a utilização de bases polarizadas para os cálculos das propriedades eletrônicas, desde que a base tenha um tamanho compatível com um custo computacional não muito dispendioso.

REFERÊNCIAS

- 01 NUNES, A. L. **A física quântica para todos**. In: Simpósio Nacional de Ensino de Física, 17. 2007, São Luis. Disponível em: <http://www.ciencia.iao.usp.br/dados/snef/_afisicaquanticaparatodos.trabalho.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 02 PLANCK, M. On the Law of Distribution of Energy in the Normal Spectrum. **Ann. Phys.** v. 4, p. 533-536, 1901. Disponível em: <<http://people.isy.liu.se/jalar/kurser/QF/references/Planck1901.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 03 EINSTEIN, A. Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesichtspunkt **Ann. Phys.** Bern, v. 4, p. 132-148, mar. 1905. Disponível em: <http://www.physik.uni-augsburg.de/annalen/history/einstein-papers/1905_17_132-148.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 04 CHIBENI, S. S. **O Surgimento da física quântica**. São Paulo, [19-?]. Notas de aula do Departamento de Filosofia da Unicamp - IFCH. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/~chibeni/textosdidaticos/fisquantica.pdf>>. Acesso em 10 fev. 2014.
- 05 MILLIKAN, R. A.; SOUDER, W. H. Effect of Residual Cases on Contact E.M.F.'s and Photo-Currents. **Phys. Rev.** v. 4, n. 1, p. 73, jul. 1914. Disponível em: <<http://journals.aps.org/pr/pdf/10.1103/PhysRev.4.73>>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 06 RUTHERFORD, E.; ROYDS, T. The nature of the alpha particle from radioactive substances. **Philos. Mag.** v. 17, p. 281-286, 1909.
- 07 BOHR, N. On the Constitution of Atoms and Molecules, Part I. **Philos. Mag.** Copenhagen, v. 26, p. 1-24, p. 476-502, p. 857-875, jul. 1913.
- 08 BROGLIE, L. de. **Recherches sur la Théorie des Quanta**. 1924. Tese (Doutorado) - University of Paris. Paris, 1924.
- 09 DAVISSON, C.; GERMER, L. H. Reflection of electrons by a crystal of nickel. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 14, p. 317-322, abr. 1928.
- 10 SCHRÖDINGER, E. An Undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. **Phys. Rev.** v. 28 n. 6, p. 1049-1070, dez. 1926.
- 11 MARQUES, M. A. L.; BOTTI, S. O que é e para que serve a teoria dos funcionais da densidade? **Gazeta de Física**. v. 29, fascículo 4, p.10-15, 2006. Disponível em: <http://nautilus.fis.uc.pt/gazeta/revistas/29_4/vol29_4_Art02.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.

12 SANT'ANNA, C. M. R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: uma introdução. **Rev. Virtual Quim.** v.1, n. 1, p. 49-57, 2009. Disponível em: <<http://www.uff.br/rvq/article/viewFile/13/32>>. Acesso em: 10 fev. 2014.

13 KUSUMAWARDANI, C. **Computational Chemistry Methods**. Notas de aula Especialização em Química Inorgânica Materiais - Universidade Estadual de Yogyakarta. Disponível em: <<http://staff.uny.ac.id/sites/default/files/pendidikan/Dr%20Cahyorini%20Kusumawardani,%20M.Si./Metode%20Komputasi2.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2014.

14 BORN, M.; OPPENHEIMER, R. Zur quantentheorie der molekeln. **Ann. Phys.** v. 389, n. 20, p 457-484, 1927.

15 OROZCO, G. Y. **Fotofísica e propriedades dinâmicas de sistemas moleculares**. 2012. 158 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/43/43134/tde-26032013-150724/publico/TeseYoelvisOrozcoGonzalez.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2014.

16 PAULI, W. E. Uber den zusammenhang des abschlusses der elektronengruppen im atom mit der komplexstruktur der spektren. **Z. Physik.** v. 31, p 765-783, 1925.

17 TROCHE, K. S. **Estudo da atividade carcinogênica dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos através de descritores quânticos**. 2003. 100 f. Dissertação (Mestrado em Física) - Instituto de Física Gleb Wataghin, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2003. Disponível em: <<http://webbif.ifi.unicamp.br/tesesOnline/teses/IF329.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2014.

18 HARTREE, D. The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. theory and methods. **Proc. Cambridge Philos. Soc.** v. 24, p. 89-132, 1928.

19 FOCK, V. A. Näherungsmethode zur lösung des quantenmechanischen mehrkörper-problems. **Z. Physik.** v. 61, p. 126-148, 1930.

20 MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007. 539 p.

21 SLATER, J. C. The theory of complex spectra. **Phys. Rev.** v. 34, n. 10, p. 1293-1322, nov. 1929.

22 POPLE, J. A.; NESBET, R. K. Self-consistent orbitals for radicals. **J. Chem. Phys.** v. 22, p. 571-572, 1954.

23 ROOTHAAN, C. C. J. New developments in molecular orbital theory. **Rev. Mod. Phys.** v. 23, p. 69-89, 1951.

24 ROOTHAAN, C. C. J. Self-consistent field theory for open shells of electronic systems. **Rev. Mod. Phys.** v. 32, p. 179-185, 1960.

- 25 ARRUDA, P. M. **Algumas considerações sobre conjuntos de bases para cálculos de propriedades elétricas**. 2009. 107 f. Dissertação (Mestrado em Física) - Centro de Ciências Exatas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009. Disponível em: <http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_3720_.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 26 CLEMENTI, E.; ROETTI, C. Roothaan-Hartree-Fock atomic wavefunctions: basis functions and their coefficients for ground and certain excited states of neutral and ionized atoms, $Z = 54$. **Atom. Data Nucl. Data**. v. 14, n. 3-4, p. 177-478, 1974.
- 27 BOYS, S. F. Electronic wave functions: I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. **Proc. R. Soc. London Ser. A**. v. 200, p. 542-554, fev. 1950. Disponível em: <http://www.chem.elte.hu/departments/elmkem/szalay/szalay_files/KvantKemSzemin/Boys_Proceedings%20of%20the%20Royal%20Society%20A%20Mathematical%20Physical%20and%20Engineering%20Sciences_1950.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 28 HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Phys. Rev.** v. 136, n. 3B, nov. 1964.
- 29 CASTRO, M. R. C. **Estudo teórico da relação estrutura atividade de derivados análogos da chalcona contra *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 e *Cladosporium cladosporioides* IMI 178517**. 2011. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) - Unidade de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2011. Disponível em: <<http://www.unucet.ueg.br/biblioteca/arquivos/Mirian.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 30 VIANNA, J. D. M.; CANUTO, S.; FAZZIO, A. **Teoria quântica de moléculas e sólidos**. São Paulo: Livraria da Física, 2004. 330 p.
- 31 ZIEGLER, T. Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics. **Chem. Rev.** Washington v. 91, n. 5, p. 651-667, 1991.
- 32 NARENDRAPURAPU, B. S. *et al.* Investigating the effects of basis set on metal-metal and metal-ligand bond distances in stable transition metal carbonyls: performance of correlation consistent basis sets with 35 density functionals. **J. Chem. Theory Comput.** v. 9, n. 7, p. 2930-2938, jun. 2013. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ct4002398>>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 33 KOZUCH, S.; MARTIN, J. M. L. Halogen bonds: benchmarks and theoretical analysis. **J. Chem. Theory Comput.** v. 9, n. 4, p. 1918-1931, mar. 2013. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ct301064t>>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 34 LI, W. *et al.* Density functional theory and beyond for band-gap screening: performance for transition-metal oxides and dichalcogenides. **J. Chem. Theory Comput.** v. 9, n. 7, p. 2950-2958, mai. 2013. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ct400235w>>. Acesso em: 10 fev. 2014.

- 35 KRYKUNOV, M.; ZIEGLER, T. Self-consistent formulation of constricted variational density functional theory with orbital relaxation. implementation and applications. **J. Chem. Theory Comput.** v. 9, n. 6, p. 2761-2773, mai. 2013. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ct300891k>>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 36 O'NEILL, P. M.; BARTON, V. E.; WARD, S. A. The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin — The Debate Continues. **Molecules.** v. 15, n. 3, p. 1705-1721, mar 2010
- 37 CHATURVEDI, D. *et al.* Artemisinin and its derivatives: a novel class anti-malarial and anti-cancer agents. **Chem. Soc. Rev.** v. 39, p 435-454, 2010.
- 38 LAI, H. C.; SINGH, N. P.; SASAKI, T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment. **Invest. N. Drugs.** v. 31, n. 1, p. 230-246, fev. 2013. Disponível em: <http://download.springer.com/static/pdf/688/art%253A10.1007%252Fs10637-012-9873-z.pdf?auth66=1395237018_74b9bdd947dc5c530aa0056a9770ecb3&ext=.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 39 TARANTO, A. G. *et al.* Estudos sobre o mecanismo de ação da artemisinina e dos endoperóxidos, a mais nova classe de agentes antimaláricos - Parte 1. **Sitientibus**, Feira de Santana, n. 34, p. 47-58, jan./jun. 2006. Disponível em: <http://www2.uefs.br/sitientibus/pdf/34/estudos_sobre_o_mecanismo_de_acao_da_artemisinina.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 40 LIU, J. M. *et al.* Structure and reaction of Arteannuin. **Acta Chim. Sinica**, v. 37, p. 129-143, 1979.
- 41 POSNER, G. H.; O'NEILL P. M., Knowledge of the proposed chemical mechanism of action and cytochrome P450 metabolism of antimalarial trioxanes like artemisinin allows rational design of new antimalarial peroxides. **Acc. Chem. Res.** Washington, v. 37, n. 6, p.397-404, abr. 2004.
- 42 AGHAEI, M.; ASHTIANI, H. A., Dihydroartemisinin induces apoptosis in skin cancer cell line A-431 via ROS pathway. **IOSR J. Pharm.** v. 2, n. 5. Setembro-Outubro de 2012. p 49-54.
- 43 SCHMIDT, M. W. *et al.* General atomic and molecular electronic structure system. **J. Comp. Chem.**, v. 14, p. 1347-1363, 1993.
- 44 DRUDE, P. Zur elektronentheorie der metalle. **Ann. Phys.** v. 306, n. 3, p. 566-613, 1900.
- 45 DRUDE, P. Zur elektronentheorie der metalle: II Teil. galvanomagnetische und thermomagnetische effecte. **Ann. Phys.** v. 308, n. 11, p. 369-402, 1900.
- 46 THOMAS, L. H. The calculation of atomic fields. **Proc. Cambridge Philos. Soc.** v. 23, p. 542-548, 1926.

- 47 FERMI, E. Un metodo statistico per la determinazione di alcune proprieta dell atomo. **Rend. Accad. Naz. Licei.** v. 6, p. 602-607, 1927.
- 48 SLATER, J. C. A simplification of the Hartree-Fock method. **Phys. Rev.** v. 81, n. 3, p. 385-390, fev. 1951.
- 49 RAYLEIGH, J. W. S. On waves propagating along the plane surface of an elastic solid. **Proc. London Math. Soc.**v. 17, p. 4-11, 1887.
- 50 RITZ, W. Über eine neue methode zur lösung gewisser variationsprobleme der mathematischen physik. **J. Reine Angew. Math.** v. 135, p. 1-62, 1908.
- 51 KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Phys. Rev.** v. 140, n. 4A, p. A1133-A1138, 1965.
- 52 PARR, R. G.; YANG, W. **Density-functional theory of atoms and molecules.** New York: Oxford University Press, 1989. 333p.
- 53 GUNNARSSON, B.; LUNDQVIST, B. Exchange and correlation in atoms, molecules, and solids by the spin-density-functional formalism. **Phys. Rev. B.** v. 13, n. 4, p. 4274-4298, 1976.
- 54 SANTRA, B. **Density-functional theory exchange-correlation functionals for hydrogen bonds in water.** 2010. 136 f. Tese (Doutorado) - II Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universit, Berlim, 2010. Disponível em: <http://www.chem.ucl.ac.uk/ice/docs/santra_biswajit.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- 55 PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized gradient approximation made simple. **Phys. Rev. Lett.** v. 77, n. 18, p. 3865-3868, 1996.
- 56 BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Phys. Rev. A.** Washington, v. 38, p. 3098-3100, 1988.
- 57 PERDEW, J. P. **Unified theory of exchange and correlation beyond the local density approximation.** In: Electronic Structure of Solids '91, p. 11-20. 1991, edited by P. Ziesche and H. Eschrig, Akademie Verlag, Berlin, 1991.
- 58 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, jan. 1988.
- 59 PERDEW, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **Phys. Rev. B.** v. 33, n. 12, p. 8822-8824, jun. 1986.
- 60 CSONKA, G. I. *et al.* Assessing the performance of recent density functionals for bulk solids. **Phys. Rev. B.** v. 79, p. 155107, 2009.

- 61 STAROVEROV, V. N.; SCUSERIA, G. E.; TAO, J.; PERDEW, J. P. Comparative assessment of a new nonempirical density functional: molecules and hydrogen-bonded complexes. **J. Chem. Phys.** v. 119, n. 23, p. 12129-12137, dez. 2003.
- 62 ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Benchmark databases for nonbonded interactions and their use to test density functional theory. **J. Chem. Theory Comput.** v. 1, p. 415-432, mai. 2005.
- 63 ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Design of density functionals that are broadly accurate for thermochemistry, thermochemical kinetics, and nonbonded interactions. **J. Phys. Chem. A.** v. 109, p. 5656-5667, jun. 2005.
- 64 BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry: III. The role of exact exchange. **J. Chem. Phys.** v. 98, n. 7, p. 5648-5652, 1993.
- 65 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, n. 8, p. 1200, 1980.
- 66 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, nov. 1994.
- 67 ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Hybrid meta density functional theory methods for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions: the MPW1B95 and MPWB1K models and comparative assessments for hydrogen bonding and Van der Waals interactions. **J. Phys. Chem. A.** v. 108, p. 6908-6918, 2004.
- 68 JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry.** 2. ed. West Sussex: John Wiley & Sons, 2007.
- 69 REEVES, C. M. Use of gaussian functions in the calculation of wavefunctions for small molecules. **J. Chem. Phys.** v. 39, n. 1, jul. 1963.
- 70 RUEDENBERG, K.; RAFFENETTI, R. C.; BARDO, R. D. Energy, structure, and reactivity. New York: Wiley. **Proceedings of the 1972 Boulder Summer Research Conference on Theoretical Chemistry**, 1973.
- 71 RAFFENETTI, R. C. General contraction of Gaussian atomic orbitals: core, valence, polarization, and diffuse basis sets; molecular integral evaluation. **J. Chem. Phys.** v. 58, n. 10, p. 4452-4458, mai. 1973.
- 72 RAFFENETTI, R. C. Even-tempered atomic orbitals: II Atomic SCF wavefunctions in terms of even-tempered exponential bases. **J. Chem. Phys.** v. 59, n. 11, p. 5936-5949, dez. 1973.

- 73 RAFFENETTI, R. C.; RUEDENBERG, K. Even-tempered atomic orbitals: V SCF calculations of trialkali ions with pseudoscaled, nonorthogonal AO bases. **J. Chem. Phys.** v. 59, n. 11, p. 5978-5991, dez. 1973.
- 74 SCHMIDT, M.W.; RUEDENBERG, K. Effective convergence to complete orbital bases and to the atomic Hartree-Fock limit through systematic sequences of gaussian primitives. **J. Chem. Phys.** v. 71, n. 10, p. 3951-3962, 1979.
- 75 DIERCKSEN, G. H. F.; WILSON, S. **Methods in computational molecular physics**. Holland: Dordrecht Reidel Publishing Company, 1983.
- 76 SILVER, J. C.; WILSON, S.; NIEUWPOORT, W. C. Universal basis sets and transferability of integrals. **Int. J. Quant. Chem.** v. 14, p. 635-639, 1978.
- 77 HUZINAGA, S.; KLOBUKOWSKI, M. Well-tempered GTF basis sets for the atoms K through Xe. **Chem. Phys. Lett.** v. 120, n. 6, p. 509-512, out. 1985.
- 78 VICINI, L. **Análise multivariada da teoria à prática**. 2005. 215 f. Monografia (Especialização) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.
- 79 MOITA NETO, M. J. Estatística multivariada: uma visão didática-metodológica. **Revista de Filosofia e Ensino**. São Paulo, v.1, n. 1, mai. 2004. Disponível em: <http://www.criticanarede.com/cien_estatistica.html>. Acesso em: 26 fev. 2014.
- 80 PEARSON, K. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. **Philos. Mag.** v. 2, p.559-572, 1991.
- 81 HOTELLING, H. Analysis of a complex of statistical variables into principal components. **J. Educ. Psychology**, v. 24, p. 417-441, p. 498-520, 1933.
- 82 MINGOTI, S. A. **Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2007.
- 83 HANWELL, M. D. *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **J. Cheminform.** v.4, p. 1-17, 2012.
- 84 LISGARTEN, J.N. *et al.* Structure, absolute configuration, and conformation of the antimalarial compound, artemisinin. **J. Chem. Cryst.**, v. 28, p. 539-543, 1998.
- 85 SANTOS, C. B. R. *et al.* Evaluation of quantum chemical methods and basis sets applied in the molecular modeling of artemisinin. **Comput. Mol. Biosci.**, v. 3, p. 66-79, 2013.
- 86 SANTOS, C. B. R. *et al.* A SAR and QSAR study of new artemisinin compounds with antimalarial activity. **Molecules**. v. 19, p. 367-399, 2014.
- 87 WOERDENBAG, H. J. *et al.* Cytotoxicity of artemisinin-related endoperoxides to ehrlich ascites tumor-cells. **J. Nat. Prod.** v. 56, p. 849-856, 1993.

88 R CORE TEAM. **R: a language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2013.
URL <http://www.R-project.org/>.

89 THANIKAIVELAN, P.; SUBRAMANIAN, V.; RAO, J. R.; NAIR, B. U. Application of quantum chemical descriptor in quantitative structure activity and structure property relationship. **Chem. Phys. Lett.** v. 323, n. 1, p. 59-70, jun. 2000.

APÊNDICE A

Este apêndice contém as tabelas de 1 a 3 referentes aos cálculos realizados das propriedades eletrônicas da artemisinina, artemeter e artesunato, respectivamente, utilizando os 17 funcionais do DFT disponíveis no software GAMESS.

Tabela 1: Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para a artemisinina.

Funcionais	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
B3LYP	-7,050	-0,860	6,190	3,090	-3,950	2,530	1,511	1,460	1,481	1,422	1,553	1,507
B3P86	-7,250	-0,950	6,300	3,150	-4,100	2,670	1,499	1,455	1,475	1,417	1,547	1,498
B3PW91	-7,160	-0,820	6,340	3,170	-3,990	2,510	1,497	1,454	1,474	1,416	1,546	1,498
B97	-7,010	-0,820	6,190	3,090	-3,910	2,480	1,506	1,459	1,481	1,422	1,557	1,505
B97-1	-7,120	-0,710	6,410	3,200	-3,910	2,390	1,504	1,459	1,480	1,421	1,556	1,504
B97-2	-7,140	-0,590	6,550	3,270	-3,860	2,280	1,494	1,453	1,473	1,415	1,547	1,497
B97-3	-7,530	-0,240	7,290	3,640	-3,880	2,070	1,491	1,454	1,471	1,416	1,550	1,496
B97-K	-8,400	0,820	9,220	4,610	-3,790	1,560	1,492	1,460	1,473	1,423	1,556	1,502
B98	-7,240	-0,660	6,580	3,290	-3,950	2,370	1,501	1,457	1,477	1,419	1,556	1,502
BHHLYP	-9,110	1,160	10,270	5,130	-3,970	1,540	1,466	1,445	1,454	1,406	1,541	1,483
CAMB3LYP	-8,900	0,940	9,840	4,920	-3,980	1,610	1,484	1,452	1,465	1,413	1,545	1,493
PBE0	-7,500	-0,380	7,120	3,560	-3,940	2,180	1,487	1,450	1,468	1,413	1,543	1,492
SOGGA11X	-8,550	0,520	9,070	4,530	-4,010	1,780	1,481	1,453	1,467	1,416	1,547	1,492
wB97	-10,170	2,330	12,500	6,250	-3,920	1,230	1,477	1,456	1,466	1,417	1,548	1,494
wB97X	-9,930	2,090	12,020	6,010	-3,920	1,280	1,479	1,453	1,465	1,414	1,547	1,492
wB97X-D	-9,360	1,590	10,950	5,470	-3,880	1,380	1,482	1,452	1,464	1,411	1,549	1,491
X3LYP	-7,220	-0,760	6,460	3,230	-3,990	2,460	1,507	1,459	1,478	1,421	1,551	1,504
EXPER.	*	*	*	*	*	*	1,469	1,416	1,445	1,379	1,523	1,461

Fonte: O Autor.

Tabela 1 (Cont.): Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para a artemisinina.

Funcionais	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	a ₆	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆
B3LYP	108,990	107,600	114,860	114,930	110,740	112,440	-72,140	36,990	23,060	-50,630	15,550	42,970
B3P86	108,720	107,600	114,430	114,950	110,990	112,130	-73,110	36,900	23,210	-50,330	14,410	44,300
B3PW91	108,720	107,620	114,430	114,940	110,930	112,160	-73,080	36,730	23,410	-50,410	14,370	44,360
B97	108,900	107,720	114,530	114,910	110,830	112,250	-72,720	36,640	23,420	-50,550	14,770	43,840
B97-1	108,880	107,690	114,520	114,890	110,880	112,210	-72,870	36,730	23,300	-50,440	14,670	43,960
B97-2	108,900	107,620	114,600	114,870	110,790	112,340	-72,730	36,610	23,390	-50,480	14,710	43,940
B97-3	109,150	107,620	114,810	114,760	110,800	112,470	-72,460	36,640	23,010	-50,260	14,940	43,550
B97-K	109,080	107,470	114,910	114,640	110,830	112,470	-72,790	36,560	22,980	-49,920	14,360	44,210
B98	108,950	107,670	114,670	114,800	110,830	112,300	-72,730	36,560	23,340	-50,360	14,630	43,960
BHLYP	109,410	107,220	115,620	114,300	110,630	112,990	-72,110	36,280	22,670	-49,490	14,540	43,870
CAMB3LYP	108,910	107,310	114,950	114,710	110,920	112,410	-73,070	36,860	22,700	-49,620	14,020	44,580
PBE0	108,660	107,560	114,350	114,890	111,060	112,080	-73,530	36,780	23,200	-50,040	13,800	44,950
SOGGA11X	109,070	107,380	114,890	114,630	111,000	112,460	-72,980	36,770	22,570	-49,570	14,130	44,440
wB97	108,990	107,210	114,660	114,870	111,320	112,240	-73,830	37,970	21,110	-48,640	13,690	44,720
wB97X	109,010	107,300	114,740	114,820	111,170	112,290	-73,510	37,520	21,710	-49,030	13,860	44,590
wB97X-D	109,090	107,480	114,730	114,880	111,290	112,250	-73,330	37,780	21,320	-48,880	14,110	44,090
X3LYP	108,990	107,570	114,880	114,880	110,760	112,450	-72,220	36,960	23,030	-50,540	15,430	43,110
EXPER.	108,100	106,600	114,200	114,500	110,700	111,200	-75,500	36,000	25,300	-51,300	12,700	47,800

Fonte: O Autor.

Tabela 2: Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para o artemeter.

Funcionais	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
B3LYP	-2,050	-0,500	1,550	0,770	-1,270	1,049	1,526	1,446	1,469	1,435	1,540	1,508
B3P86	-2,220	-0,610	1,610	0,800	-1,410	1,240	1,515	1,440	1,464	1,429	1,535	1,499
B3PW91	-2,130	-0,510	1,620	0,810	-1,320	1,080	1,513	1,440	1,462	1,428	1,534	1,498
B97	-2,080	-0,500	1,580	0,790	-1,290	1,050	1,522	1,446	1,469	1,435	1,544	1,506
B97-1	-2,090	-0,380	1,710	0,850	-1,230	0,890	1,520	1,445	1,468	1,434	1,544	1,505
B97-2	-2,070	-0,300	1,770	0,880	-1,180	0,790	1,510	1,439	1,460	1,427	1,535	1,498
B97-3	-2,110	0,110	2,220	1,110	-1,000	0,450	1,507	1,441	1,460	1,427	1,538	1,498
B97-K	-2,100	1,210	3,310	1,650	-0,440	0,060	1,507	1,448	1,463	1,433	1,544	1,503
B98	-2,130	-0,330	1,800	0,900	-1,230	0,840	1,517	1,444	1,466	1,432	1,544	1,503
BHHLYP	-2,270	1,800	4,070	2,030	-0,230	0,010	1,481	1,433	1,444	1,416	1,529	1,485
CAMB3LYP	-2,160	1,330	3,490	1,740	-0,410	0,050	1,498	1,439	1,455	1,424	1,533	1,494
PBE0	-2,100	-0,050	2,050	1,020	-1,070	0,560	1,503	1,437	1,457	1,424	1,532	1,492
SOGGA11X	-2,360	0,900	3,260	1,630	-0,730	0,160	1,495	1,441	1,455	1,425	1,536	1,493
wB97	-2,180	0,270	2,450	1,220	-0,950	0,370	1,491	1,444	1,457	1,426	1,538	1,495
wB97X	-2,170	2,480	4,650	2,320	0,155	0,010	1,493	1,442	1,454	1,424	1,537	1,493
wB97X-D	-2,120	1,920	4,040	2,020	-0,100	0,010	1,496	1,440	1,454	1,424	1,538	1,492
X3LYP	-2,100	-0,400	1,700	0,850	-1,250	0,920	1,522	1,445	1,467	1,433	1,538	1,505

Fonte: O Autor.

Tabela 2 (Cont.): Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para o artemeter.

Funcionais	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	a ₆	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆
B3LYP	107,480	108,190	114,730	112,350	109,640	111,860	-71,970	30,920	32,500	-56,110	15,150	46,150
B3P86	107,310	108,190	114,340	112,290	109,740	111,640	-72,620	30,720	32,810	-56,190	14,530	47,010
B3PW91	107,320	108,190	114,380	112,310	109,730	111,670	-72,590	30,710	32,760	-56,080	14,450	47,030
B97	107,390	108,280	114,440	112,340	109,740	111,690	-72,480	30,760	32,600	-55,940	14,490	46,840
B97-1	107,380	108,250	114,390	112,280	109,740	111,630	-72,600	30,660	32,750	-56,040	14,430	47,000
B97-2	107,470	108,180	114,600	112,290	109,680	111,850	-72,330	30,760	32,470	-55,860	14,620	46,710
B97-3	107,610	108,100	114,710	112,230	109,680	111,870	-72,340	30,580	32,420	-55,670	14,410	46,870
B97-K	107,550	107,970	114,730	111,970	109,620	111,770	-72,500	29,880	33,160	-55,940	14,010	47,540
B98	107,450	108,210	114,570	112,230	109,720	111,730	-72,490	30,590	32,640	-55,830	14,360	46,990
BHLYP	107,990	107,670	115,550	111,660	109,340	112,380	-71,660	29,620	32,830	-55,580	14,490	46,890
CAMB3LYP	107,480	107,850	114,780	112,000	109,600	111,800	-72,600	30,020	33,060	-55,840	13,910	47,690
PBE0	107,270	108,120	114,260	112,170	109,740	111,590	-72,930	30,360	33,060	-56,120	14,000	47,640
SOGGA11X	107,670	107,870	114,820	111,920	109,620	111,880	-72,450	29,970	32,900	-55,860	14,160	47,390
wB97	107,520	107,790	114,490	111,840	109,700	111,540	-73,170	29,850	33,200	-56,100	13,720	48,140
wB97X	107,510	107,830	114,580	111,930	109,700	111,600	-73,050	29,960	33,020	-55,850	13,630	48,070
wB97X-D	107,480	107,990	114,600	112,000	109,900	111,550	-73,040	30,260	32,600	-55,530	13,590	47,900
X3LYP	107,500	108,150	114,730	112,280	109,620	111,840	-72,030	30,760	32,640	-56,160	15,050	46,310

Fonte: O Autor.

Tabela 3: Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para o artesunato.

Funcionais	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
B3LYP	-5,300	-2,570	2,730	1,360	-3,930	5,670	1,513	1,458	1,504	1,400	1,548	1,511
B3P86	-5,490	-2,760	2,730	1,360	-4,120	6,230	1,501	1,452	1,497	1,397	1,543	1,502
B3PW91	-5,410	-2,660	2,750	1,370	-4,030	5,920	1,499	1,451	1,495	1,396	1,542	1,502
B97	-5,350	-2,560	2,790	1,390	-3,950	5,610	1,507	1,456	1,504	1,399	1,552	1,509
B97-1	-5,380	-2,540	2,840	1,420	-3,960	5,520	1,506	1,456	1,504	1,399	1,552	1,507
B97-2	-5,370	-2,490	2,880	1,440	-3,930	5,360	1,495	1,451	1,494	1,395	1,542	1,501
B97-3	-5,640	-2,330	3,310	1,650	-3,980	4,800	1,493	1,451	1,492	1,395	1,545	1,500
B97-K	-6,420	-1,510	4,910	2,450	-3,960	3,200	1,493	1,459	1,493	1,402	1,549	1,504
B98	-5,500	-2,520	2,980	1,490	-4,010	5,400	1,502	1,455	1,500	1,397	1,552	1,506
BHHLYP	-6,780	-1,310	5,470	2,730	-4,040	2,990	1,467	1,444	1,472	1,388	1,535	1,486
CAMB3LYP	-6,760	-1,350	5,410	2,700	-4,050	3,040	1,486	1,451	1,485	1,393	1,539	1,496
PBE0	-5,500	-2,490	3,010	1,500	-3,990	5,300	1,489	1,449	1,490	1,394	1,539	1,495
SOGGA11X	-6,590	-1,810	4,780	2,390	-4,200	3,690	1,482	1,451	1,486	1,396	1,540	1,495
wB97	-8,280	-0,060	8,220	4,110	-4,170	2,110	1,479	1,455	1,486	1,397	1,541	1,496
wB97X	-7,950	-0,200	7,750	3,870	-4,070	2,140	1,480	1,452	1,485	1,394	1,540	1,495
wB97X-D	-7,350	-0,660	6,690	3,340	-4,000	2,400	1,483	1,450	1,487	1,391	1,542	1,494
X3LYP	-5,390	-2,580	2,810	1,400	-3,980	5,650	1,508	1,457	1,502	1,399	1,547	1,507

Fonte: O Autor.

Tabela 3 (Cont.): Valores calculados para as propriedades eletrônicas, com os diversos funcionais de densidade, para o artesunato.

Funcionais	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6
B3LYP	109,310	107,200	114,390	114,260	108,380	112,350	-70,070	29,740	33,060	-57,520	16,560	44,210
B3P86	109,120	107,230	114,000	114,060	108,420	112,160	-70,700	29,450	33,570	-57,860	16,120	44,990
B3PW91	109,090	107,210	114,060	114,110	108,450	112,210	-70,810	29,740	33,190	-57,540	16,010	45,020
B97	109,280	107,340	114,100	114,270	108,450	112,240	-70,470	29,600	33,120	-57,400	16,040	44,720
B97-1	109,270	107,380	114,050	114,130	108,460	112,210	-70,420	29,190	33,570	-57,650	15,980	44,870
B97-2	109,250	107,210	114,220	114,140	108,410	112,380	-70,540	29,710	32,970	-57,300	16,080	44,770
B97-3	109,440	107,190	114,400	114,050	108,380	112,470	-70,410	29,720	32,710	-57,150	16,250	44,510
B97-K	109,120	107,030	114,530	113,760	108,530	112,430	-70,870	29,460	32,920	-56,820	15,380	45,580
B98	109,330	107,290	114,220	114,130	108,390	112,300	-70,470	29,390	33,240	-57,360	15,930	44,850
BHLYP	109,450	106,690	115,250	113,430	108,270	112,970	-70,370	29,370	32,500	-56,370	15,670	45,220
CAMB3LYP	109,240	106,940	114,490	113,840	108,310	112,420	-70,730	29,290	33,280	-57,250	15,670	45,380
PBE0	109,080	107,210	113,930	113,810	108,380	112,180	-70,870	28,920	34,050	-57,990	15,770	45,510
SOGGA11X	109,150	106,890	114,530	113,660	108,530	112,470	-71,000	29,630	32,750	-56,890	15,570	45,560
wB97	109,040	106,810	114,280	113,670	108,690	112,170	-71,640	29,840	32,620	-56,940	15,300	46,020
wB97X	109,080	106,890	114,340	113,750	108,630	112,220	-71,410	29,670	32,770	-56,900	15,250	45,930
wB97X-D	109,220	107,180	114,110	113,810	108,570	112,130	-71,010	29,000	33,520	-57,410	15,380	45,670
X3LYP	109,310	107,180	114,380	114,130	108,360	112,340	-70,070	29,360	33,430	-57,680	16,380	44,470

Fonte: O Autor.

APÊNDICE B

Este apêndice contém as tabelas de 4 a 8 sobre as informações estatísticas da artemisinina.

Tabela 4: Estatísticas Descritivas para a molécula artemisinina.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
Média	-8,0376	0,1564	8,1941	4,0947	-3,9382	2,0188	1,4916	1,4547	1,4712	1,4165	1,5493	1,4970
Desvio Padrão	1,0921	1,1218	2,2099	1,1053	0,0693	0,4957	0,0124	0,0040	0,0073	0,0045	0,0048	0,0063

Fonte: O Autor.

Tabela 4 (Cont.): Estatísticas Descritivas para a molécula artemisinina.

	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6
Média	108,9658	107,5082	114,7400	114,8041	110,9276	112,3494	-72,8947	36,8988	22,7900	-49,9523	14,4700	44,0847
Desvio Padrão	0,1781	0,1655	0,2933	0,1628	0,1918	0,2072	0,4931	0,4500	0,7281	0,6370	0,5261	0,5334

Fonte: O Autor.

Tabela 5: Matriz de Correlação para a molécula artemisinina.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
Homo	1,0000	-0,9926	-0,9981	-0,9981	-0,1484	0,9617	0,8408	0,4246	0,7886	0,5146	0,3979	0,6813
Lumo	-0,9926	1,0000	0,9982	0,9982	0,2669	-0,9817	-0,8259	-0,3876	-0,7661	-0,4787	-0,3388	-0,6485
GAP	-0,9981	0,9982	1,0000	1,0000	0,2088	-0,9736	-0,8348	-0,4066	-0,7787	-0,4974	-0,3687	-0,6659
η	-0,9981	0,9982	1,0000	1,0000	0,2082	-0,9735	-0,8345	-0,4063	-0,7784	-0,4970	-0,3688	-0,6656
μ	-0,1484	0,2669	0,2088	0,2082	1,0000	-0,3652	-0,0581	0,2055	0,0137	0,1768	0,3983	0,1189
S	0,9617	-0,9817	-0,9736	-0,9735	-0,3652	1,0000	0,8458	0,4163	0,7897	0,4914	0,3258	0,6674
r_1	0,8408	-0,8259	-0,8348	-0,8345	-0,0581	0,8458	1,0000	0,8006	0,9754	0,8152	0,6959	0,9468
r_2	0,4246	-0,3876	-0,4066	-0,4063	0,2055	0,4163	0,8006	1,0000	0,8681	0,9779	0,8809	0,9410
r_3	0,7886	-0,7661	-0,7787	-0,7784	0,0137	0,7897	0,9754	0,8681	1,0000	0,8916	0,7672	0,9703
r_4	0,5146	-0,4787	-0,4974	-0,4970	0,1768	0,4914	0,8152	0,9779	0,8916	1,0000	0,8539	0,9443
r_5	0,3979	-0,3388	-0,3687	-0,3688	0,3983	0,3258	0,6959	0,8809	0,7672	0,8539	1,0000	0,8392
r_6	0,6813	-0,6485	-0,6659	-0,6656	0,1189	0,6674	0,9468	0,9410	0,9703	0,9443	0,8392	1,0000
a_1	-0,4744	0,4967	0,4866	0,4854	0,2992	-0,5524	-0,4928	-0,2656	-0,5131	-0,3140	-0,0411	-0,3820
a_2	0,9117	-0,8821	-0,8984	-0,8985	0,0521	0,8596	0,8606	0,5296	0,8413	0,5720	0,5836	0,7330
a_3	-0,4167	0,4105	0,4143	0,4136	0,0483	-0,4649	-0,4955	-0,3791	-0,5708	-0,3986	-0,2484	-0,4319
a_4	0,4173	-0,4150	-0,4169	-0,4163	-0,0782	0,5050	0,6581	0,5434	0,6821	0,4979	0,3340	0,5955
a_5	-0,6148	0,6011	0,6090	0,6094	0,0097	-0,5213	-0,3916	-0,1182	-0,3021	-0,2075	-0,1998	-0,3247
a_6	-0,2461	0,2475	0,2472	0,2463	0,0775	-0,3159	-0,4010	-0,3494	-0,4714	-0,3372	-0,2068	-0,3570
d_1	0,5077	-0,4977	-0,5036	-0,5044	-0,0109	0,4350	0,3844	0,1629	0,2722	0,1965	0,2494	0,3222
d_2	-0,6220	0,6117	0,6179	0,6182	0,0426	-0,5003	-0,2434	0,0678	-0,1932	-0,0789	-0,0842	-0,1476
d_3	0,9103	-0,9042	-0,9088	-0,9087	-0,1428	0,8399	0,6487	0,2481	0,5990	0,3818	0,2637	0,5110
d_4	-0,9760	0,9666	0,9730	0,9730	0,1278	-0,9320	-0,8389	-0,4537	-0,7813	-0,5477	-0,4122	-0,7059
d_5	0,6798	-0,6656	-0,6738	-0,6745	-0,0165	0,6501	0,7098	0,4829	0,6159	0,4853	0,4617	0,6418
d_6	-0,4967	0,4777	0,4880	0,4889	-0,0645	-0,4663	-0,5804	-0,4307	-0,4837	-0,3938	-0,4507	-0,5401

Fonte: O Autor.

Tabela 5 (Cont.): Matriz de Correlação para a molécula artemisinina.

	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	a ₆	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆
Homo	-0,4744	0,9117	-0,4167	0,4173	-0,6148	-0,2461	0,5077	-0,6220	0,9103	-0,9760	0,6798	-0,4967
Lumo	0,4967	-0,8821	0,4105	-0,4150	0,6011	0,2475	-0,4977	0,6117	-0,9042	0,9666	-0,6656	0,4777
GAP	0,4866	-0,8984	0,4143	-0,4169	0,6090	0,2472	-0,5036	0,6179	-0,9088	0,9730	-0,6738	0,4880
η	0,4854	-0,8985	0,4136	-0,4163	0,6094	0,2463	-0,5044	0,6182	-0,9087	0,9730	-0,6745	0,4889
μ	0,2992	0,0521	0,0483	-0,0782	0,0097	0,0775	-0,0109	0,0426	-0,1428	0,1278	-0,0165	-0,0645
S	-0,5524	0,8596	-0,4649	0,5050	-0,5213	-0,3159	0,4350	-0,5003	0,8399	-0,9320	0,6501	-0,4663
r ₁	-0,4928	0,8606	-0,4955	0,6581	-0,3916	-0,4010	0,3844	-0,2434	0,6487	-0,8389	0,7098	-0,5804
r ₂	-0,2656	0,5296	-0,3791	0,5434	-0,1182	-0,3494	0,1629	0,0678	0,2481	-0,4537	0,4829	-0,4307
r ₃	-0,5131	0,8413	-0,5708	0,6821	-0,3021	-0,4714	0,2722	-0,1932	0,5990	-0,7813	0,6159	-0,4837
r ₄	-0,3140	0,5720	-0,3986	0,4979	-0,2075	-0,3372	0,1965	-0,0789	0,3818	-0,5477	0,4853	-0,3938
r ₅	-0,0411	0,5836	-0,2484	0,3340	-0,1998	-0,2068	0,2494	-0,0842	0,2637	-0,4122	0,4617	-0,4507
r ₆	-0,3820	0,7330	-0,4319	0,5955	-0,3247	-0,3570	0,3222	-0,1476	0,5110	-0,7059	0,6418	-0,5401
a ₁	1,0000	-0,4994	0,8908	-0,7781	-0,2515	0,8773	0,4537	-0,0566	-0,3767	0,3872	0,1617	-0,3480
a ₂	-0,4994	1,0000	-0,5975	0,5949	-0,3651	-0,4560	0,3121	-0,3964	0,7345	-0,8456	0,5733	-0,4384
a ₃	0,8908	-0,5975	1,0000	-0,8790	-0,4152	0,9712	0,5395	-0,2219	-0,2177	0,2900	0,1698	-0,2998
a ₄	-0,7781	0,5949	-0,8790	1,0000	0,3569	-0,8767	-0,3418	0,4059	0,1095	-0,3212	0,1227	-0,0459
a ₅	-0,2515	-0,3651	-0,4152	0,3569	1,0000	-0,5735	-0,9168	0,8645	-0,7655	0,7335	-0,7550	0,6588
a ₆	0,8773	-0,4560	0,9712	-0,8767	-0,5735	1,0000	0,6659	-0,3885	-0,0419	0,1162	0,2979	-0,3956
d ₁	0,4537	0,3121	0,5395	-0,3418	-0,9168	0,6659	1,0000	-0,6532	0,5471	-0,6121	0,8816	-0,8668
d ₂	-0,0566	-0,3964	-0,2219	0,4059	0,8645	-0,3885	-0,6532	1,0000	-0,8588	0,6891	-0,4168	0,2658
d ₃	-0,3767	0,7345	-0,2177	0,1095	-0,7655	-0,0419	0,5471	-0,8588	1,0000	-0,9400	0,5499	-0,3385
d ₄	0,3872	-0,8456	0,2900	-0,3212	0,7335	0,1162	-0,6121	0,6891	-0,9400	1,0000	-0,7468	0,5617
d ₅	0,1617	0,5733	0,1698	0,1227	-0,7550	0,2979	0,8816	-0,4168	0,5499	-0,7468	1,0000	-0,9668
d ₆	-0,3480	-0,4384	-0,2998	-0,0459	0,6588	-0,3956	-0,8668	0,2658	-0,3385	0,5617	-0,9668	1,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 6: Autovalores da Matriz de Correlação para a molécula artemisinina.

Número	Autovalor	Diferença	Proporção	Cumulativo
1	13,1856	7,6883	0,5494	0,5494
2	5,4972	2,4350	0,2291	0,7785
3	3,0622	1,8963	0,1276	0,9060
4	1,1659	0,4626	0,0486	0,9546
5	0,7032	0,4498	0,0293	0,9839
6	0,2534	0,1807	0,0106	0,9945
7	0,0727	0,0433	0,0030	0,9975
8	0,0294	0,0121	0,0012	0,9987
9	0,0173	0,0123	0,0007	0,9995
10	0,0049	0,0017	0,0002	0,9997
11	0,0031	0,0006	0,0001	0,9998
12	0,0024	0,0011	0,0001	0,9999
13	0,0013	0,0008	0,0001	1,0000
14	0,0005	0,0004	0,0000	1,0000
15	0,0001	0,0000	0,0000	1,0000
16	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
17	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
18	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
19	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
20	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
21	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
22	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
23	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
24	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 7: Autovetores para a molécula artemisinina.

	CPrin ₁	CPrin ₂	CPrin ₃	CPrin ₄	CPrin ₅	CPrin ₆	CPrin ₇	CPrin ₈	CPrin ₉	CPrin ₁₀	CPrin ₁₁	CPrin ₁₂
Homo	0,2633	-0,0340	-0,1450	0,0430	0,1062	0,0402	-0,1747	0,2188	0,1592	-0,0825	-0,1693	0,0127
Lumo	-0,2592	0,0332	0,1806	0,0321	-0,0360	-0,0849	0,1637	-0,1979	-0,1372	0,1095	0,1676	-0,0414
GAP	-0,2617	0,0336	0,1634	-0,0049	-0,0708	-0,0630	0,1694	-0,2086	-0,1483	0,0964	0,1687	-0,0273
η	-0,2617	0,0340	0,1631	-0,0048	-0,0720	-0,0643	0,1710	-0,2077	-0,1510	0,1089	0,1646	-0,0420
μ	-0,0222	-0,0058	0,3219	0,5989	0,5660	-0,3485	-0,0769	0,1087	0,1872	0,0349	0,0872	-0,0002
S	0,2564	0,0036	-0,1773	-0,1496	-0,0108	0,0875	-0,0788	-0,2359	0,5020	0,4581	0,4337	-0,0706
r_1	0,2627	0,0728	0,1049	-0,1089	-0,0266	-0,0701	0,3414	0,2516	-0,1586	-0,0956	0,1833	-0,0841
r_2	0,1816	0,1280	0,3666	0,0087	-0,2834	-0,0842	-0,1676	0,0999	-0,1384	0,5334	-0,3683	0,4008
r_3	0,2542	0,1157	0,1431	-0,0158	-0,0954	-0,0058	-0,0048	-0,2529	0,1165	-0,5327	0,0847	0,3831
r_4	0,1984	0,1094	0,3066	0,0958	-0,3626	-0,1281	-0,5015	0,0230	-0,1672	-0,1284	0,3297	-0,4301
r_5	0,1661	0,0579	0,3896	0,2216	-0,0999	0,5517	0,3645	-0,0586	0,2469	-0,1165	-0,1207	-0,2564
r_6	0,2371	0,0870	0,2481	-0,0013	-0,1638	-0,1488	0,1971	0,0549	0,1898	0,0580	0,0639	0,2032
a_1	-0,1250	-0,3123	0,2540	-0,0249	0,1318	0,3786	-0,3137	-0,3238	-0,0864	-0,0784	-0,1320	0,1683
a_2	0,2514	0,0677	-0,0425	0,1091	0,3293	0,4066	0,0740	0,0350	-0,3572	0,2919	0,2369	0,0854
a_3	-0,1193	-0,3645	0,1213	-0,0937	-0,1454	-0,0567	0,2593	0,4387	0,0632	-0,0299	0,0246	0,0384
a_4	0,1404	0,3332	0,0211	-0,2369	0,2550	-0,2149	0,1513	-0,2766	-0,0777	-0,1307	0,0392	0,2466
a_5	-0,1568	0,3367	0,0370	-0,1124	0,0936	0,2598	-0,2584	0,3837	-0,1538	-0,1277	0,2951	0,1937
a_6	-0,0787	-0,4005	0,0911	-0,0328	-0,0846	-0,0770	-0,1220	-0,0575	0,2495	-0,0301	0,2513	0,2593
d_1	0,1386	-0,3566	0,0847	-0,1319	0,0618	-0,0298	0,0707	0,1463	-0,1671	-0,0422	0,3235	0,1870
d_2	-0,1354	0,2707	0,2137	-0,4019	0,1811	-0,0917	-0,0163	0,0942	0,2604	0,0507	-0,1142	-0,2000
d_3	0,2281	-0,1171	-0,2181	0,2546	-0,1271	-0,1137	0,1325	-0,0965	-0,2094	0,0309	0,0173	0,0077
d_4	-0,2630	0,0848	0,1069	-0,0547	-0,0014	0,1684	-0,0216	0,1964	0,2149	0,0213	0,1355	0,1717
d_5	0,2050	-0,2109	0,1567	-0,2881	0,1822	-0,1287	-0,0732	-0,1015	-0,1190	-0,0379	-0,1539	-0,2294
d_6	-0,1602	0,2269	-0,2383	0,3526	-0,2901	0,0022	0,0062	-0,0111	0,0992	-0,0636	0,0434	0,1548

Fonte: O Autor.

Tabela 7 (Cont.): Autovetores para a molécula artemisinina.

	CPrin ₁₃	CPrin ₁₄	CPrin ₁₅	CPrin ₁₆	CPrin ₁₇	CPrin ₁₈	CPrin ₁₉	CPrin ₂₀	CPrin ₂₁	CPrin ₂₂	CPrin ₂₃	CPrin ₂₄
Homo	-0,0997	-0,0239	-0,0780	-0,1290	0,2952	0,3850	0,0369	0,0392	-0,0330	0,6799	0,1064	-0,0886
Lumo	0,0997	-0,0100	-0,0368	-0,0616	-0,2803	0,8179	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
GAP	0,0999	0,0067	0,0198	0,0324	0,8662	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
η	0,0955	-0,0111	-0,0453	-0,0626	-0,2842	-0,4064	0,0240	-0,0172	-0,0719	0,7007	0,0000	0,0000
μ	0,0906	0,0149	0,1273	0,0004	-0,0040	-0,0686	-0,0060	0,0064	0,0324	-0,0288	0,0224	0,0409
S	0,1660	-0,0466	0,3088	0,0294	-0,0046	0,0176	-0,0306	0,0039	0,0925	0,0411	0,0557	0,1225
r_1	0,1341	0,0706	0,0563	-0,3373	-0,0168	-0,0542	-0,0125	0,1190	0,0400	-0,0904	0,6891	0,0000
r_2	0,0629	0,2499	0,1278	-0,0592	-0,0001	0,0053	-0,0105	0,0030	0,0326	0,0129	0,0009	0,0536
r_3	0,4727	0,1886	-0,0090	0,2203	-0,0121	0,0294	-0,0936	-0,0944	0,1489	0,0687	-0,0516	-0,1434
r_4	-0,2491	0,0134	-0,0266	0,1540	-0,0056	0,0024	-0,0376	-0,0054	0,1179	0,0174	0,0181	-0,0666
r_5	-0,1624	0,1816	0,1005	-0,0944	0,0114	0,0134	0,0858	0,0104	-0,1185	0,0092	-0,1913	0,1590
r_6	-0,0598	-0,7293	-0,3253	-0,0010	0,0119	-0,0230	0,0275	-0,0119	-0,1909	-0,0606	-0,1005	-0,0756
a_1	-0,0675	-0,3529	0,2540	0,0222	-0,0231	-0,0118	0,0991	0,1699	0,0214	-0,0184	0,3870	-0,1184
a_2	-0,0116	0,0883	-0,3824	0,3699	-0,0091	-0,0007	-0,1557	0,1403	0,0179	0,0096	0,0094	-0,1610
a_3	-0,0452	-0,0593	0,2643	0,6092	-0,0190	0,0634	-0,1427	0,0620	0,1307	0,1313	0,0515	0,1614
a_4	-0,6217	0,0513	0,1879	0,1185	-0,0029	0,0290	0,0078	0,0478	0,0801	0,0595	0,0238	0,2529
a_5	0,1947	-0,1147	0,1847	-0,0408	0,0136	0,0339	0,2061	-0,0460	-0,3216	0,0189	-0,1146	0,3783
a_6	-0,1966	0,3798	-0,4096	-0,0109	0,0067	-0,0095	0,1136	0,0532	-0,3999	-0,0605	0,1767	0,1935
d_1	-0,1331	0,0694	0,2860	-0,3604	0,0040	-0,0091	-0,0038	0,1749	0,0138	-0,0082	-0,4594	-0,3899
d_2	0,0646	0,1556	-0,0001	0,2363	-0,0226	-0,0065	0,2960	0,2830	-0,2183	-0,0349	0,0218	-0,4746
d_3	0,0507	-0,0027	0,1029	0,1998	-0,0098	0,0155	0,8168	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
d_4	-0,1154	0,0149	-0,2901	-0,1431	-0,0008	-0,0347	0,3105	-0,0285	0,7283	0,0000	0,0000	0,0000
d_5	0,2803	-0,0558	-0,2119	-0,0668	0,0164	-0,0038	0,0566	0,4525	0,1697	0,0179	-0,2265	0,4781
d_6	-0,0357	-0,0106	0,0519	-0,0145	-0,0136	-0,0127	-0,1187	0,7738	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 8: Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artemisinina.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
CPrin ₁	0,9562	-0,9414	-0,9505	-0,9504	-0,0808	0,9313	0,9542	0,6595	0,9233	0,7205	0,6032	0,8610
	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	0,7577	<,0001	<,0001	0,0040	<,0001	0,0011	0,0104	<,0001
CPrin ₂	-0,0798	0,0779	0,0789	0,0799	-0,0137	0,0086	0,1708	0,3001	0,2715	0,2565	0,1357	0,2042
	0,7608	0,7663	0,7631	0,7604	0,9581	0,9737	0,5122	0,2418	0,2918	0,3202	0,6033	0,4318
CPrin ₃	-0,2539	0,3161	0,2859	0,2855	0,5634	-0,3103	0,1836	0,6415	0,2504	0,5365	0,6819	0,4341
	0,3254	0,2163	0,2658	0,2665	0,0185	0,2255	0,4805	0,0055	0,3323	0,0264	0,0026	0,0816

Fonte: O Autor.

Tabela 8 (Cont.): Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artemisinina.

	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6
CPrin ₁	-0,4540	0,9131	-0,4335	0,5101	-0,5694	-0,2860	0,5035	-0,4918	0,8284	-0,9552	0,7446	-0,5817
	0,0671	<,0001	0,0821	0,0364	0,0170	0,2658	0,0393	0,0449	<,0001	<,0001	0,0006	0,0143
CPrin ₂	-0,7323	0,1589	-0,8546	0,7814	0,7895	-0,9392	-0,8362	0,6347	-0,2745	0,1989	-0,4945	0,5320
	0,0008	0,5424	<,0001	0,0002	0,0002	<,0001	<,0001	0,0062	0,2862	0,4441	0,0436	0,0279
CPrin ₃	0,4445	-0,0744	0,2122	0,0369	0,0648	0,1595	0,1483	0,3741	-0,3818	0,1872	0,2743	-0,4171
	0,0738	0,7763	0,4134	0,8881	0,8048	0,5407	0,5699	0,1390	0,1304	0,4718	0,2867	0,0958

Fonte: O Autor.

APÊNDICE C

Este apêndice contém as tabelas de 9 a 13 sobre as informações estatísticas do artemeter.

Tabela 9: Estatísticas Descritivas para a molécula artemeter.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
Média	-2,1435	0,3788	2,5223	1,2582	-0,8797	0,5611	1,5068	1,4417	1,4602	1,4280	1,5375	1,4980
Desvio Padrão	0,0789	1,0125	1,0473	0,5232	0,4912	0,4477	0,0129	0,0038	0,0067	0,0051	0,0045	0,0062

Fonte: O Autor.

Tabela 9 (Cont.):Estatísticas Descritivas para a molécula artemeter.

	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6
Média	107,4929	108,0488	114,6294	112,1229	109,6770	111,7582	-72,5205	30,3752	32,7894	-55,9235	14,2941	47,1864
Desvio Padrão	0,1650	0,1861	0,2900	0,2077	0,1123	0,1983	0,3974	0,4114	0,2450	0,1994	0,4473	0,5772

Fonte: O Autor.

Tabela 10: Matriz de Correlação para a molécula artemeter.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
Homo	1,0000	-0,4092	-0,4710	-0,4716	-0,3409	0,4129	0,6398	0,4469	0,6146	0,5950	0,4567	0,6265
Lumo	-0,4092	1,0000	0,9976	0,9976	0,9973	-0,9270	-0,8038	-0,3141	-0,7757	-0,6539	-0,2790	-0,6764
GAP	-0,4710	0,9976	1,0000	1,0000	0,9898	-0,9273	-0,8253	-0,3373	-0,7963	-0,6770	-0,3042	-0,7011
η	-0,4716	0,9976	1,0000	1,0000	0,9897	-0,9273	-0,8248	-0,3369	-0,7959	-0,6766	-0,3033	-0,7009
μ	-0,3409	0,9973	0,9898	0,9897	1,0000	-0,9222	-0,7774	-0,2886	-0,7505	-0,6265	-0,2520	-0,6470
S	0,4129	-0,9270	-0,9273	-0,9273	-0,9222	1,0000	0,8508	0,3001	0,7914	0,6625	0,2667	0,6908
r_1	0,6398	-0,8038	-0,8253	-0,8248	-0,7774	0,8508	1,0000	0,6169	0,9626	0,9083	0,5872	0,9293
r_2	0,4469	-0,3141	-0,3373	-0,3369	-0,2886	0,3001	0,6169	1,0000	0,7788	0,8818	0,9011	0,8453
r_3	0,6146	-0,7757	-0,7963	-0,7959	-0,7505	0,7914	0,9626	0,7788	1,0000	0,9762	0,7325	0,9733
r_4	0,5950	-0,6539	-0,6770	-0,6766	-0,6265	0,6625	0,9083	0,8818	0,9762	1,0000	0,8283	0,9876
r_5	0,4567	-0,2790	-0,3042	-0,3033	-0,2520	0,2667	0,5872	0,9011	0,7325	0,8283	1,0000	0,7848
r_6	0,6265	-0,6764	-0,7011	-0,7009	-0,6470	0,6908	0,9293	0,8453	0,9733	0,9876	0,7848	1,0000
a_1	-0,5281	0,5512	0,5727	0,5730	0,5256	-0,6002	-0,6065	-0,3267	-0,6298	-0,5326	-0,2826	-0,4744
a_2	0,6425	-0,8223	-0,8435	-0,8427	-0,7966	0,8600	0,9243	0,4122	0,8632	0,7664	0,4865	0,7680
a_3	-0,4331	0,5083	0,5241	0,5242	0,4895	-0,5222	-0,4977	-0,3687	-0,5772	-0,4931	-0,3496	-0,4134
a_4	0,6468	-0,8241	-0,8455	-0,8449	-0,7981	0,8707	0,9295	0,3865	0,8531	0,7417	0,3846	0,7648
a_5	0,4123	-0,2394	-0,2625	-0,2613	-0,2153	0,2884	0,3531	0,3262	0,4196	0,3739	0,4090	0,2877
a_6	-0,3408	0,1763	0,1961	0,1960	0,1550	-0,2089	-0,2520	-0,4136	-0,3879	-0,3624	-0,3855	-0,2618
d_1	-0,0317	-0,2091	-0,1997	-0,1995	-0,2175	0,2097	0,2395	-0,1002	0,0829	0,0849	-0,1158	0,1959
d_2	0,6115	-0,8191	-0,8380	-0,8372	-0,7959	0,8888	0,9029	0,3194	0,8041	0,6849	0,3293	0,7233
d_3	-0,3834	0,4301	0,4447	0,4427	0,4143	-0,4942	-0,5356	-0,0438	-0,3867	-0,3141	-0,1923	-0,3921
d_4	-0,2239	0,6585	0,6535	0,6552	0,6591	-0,6611	-0,5569	-0,4077	-0,6101	-0,5461	-0,1392	-0,5242
d_5	0,2704	-0,6860	-0,6836	-0,6836	-0,6850	0,7174	0,6926	0,1723	0,5547	0,4880	0,0909	0,5839
d_6	-0,3086	0,6434	0,6452	0,6448	0,6383	-0,6762	-0,6926	-0,1543	-0,5400	-0,4787	-0,1344	-0,5773

Fonte: O Autor.

Tabela 10 (Cont.): Matriz de Correlação para a molécula artemeter.

	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	a ₆	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆
Homo	-0,5281	0,6425	-0,4331	0,6468	0,4123	-0,3408	-0,0317	0,6115	-0,3834	-0,2239	0,2704	-0,3086
Lumo	0,5512	-0,8223	0,5083	-0,8241	-0,2394	0,1763	-0,2091	-0,8191	0,4301	0,6585	-0,6860	0,6434
GAP	0,5727	-0,8435	0,5241	-0,8455	-0,2625	0,1961	-0,1997	-0,8380	0,4447	0,6535	-0,6836	0,6452
η	0,5730	-0,8427	0,5242	-0,8449	-0,2613	0,1960	-0,1995	-0,8372	0,4427	0,6552	-0,6836	0,6448
μ	0,5256	-0,7966	0,4895	-0,7981	-0,2153	0,1550	-0,2175	-0,7959	0,4143	0,6591	-0,6850	0,6383
S	-0,6002	0,8600	-0,5222	0,8707	0,2884	-0,2089	0,2097	0,8888	-0,4942	-0,6611	0,7174	-0,6762
r ₁	-0,6065	0,9243	-0,4977	0,9295	0,3531	-0,2520	0,2395	0,9029	-0,5356	-0,5569	0,6926	-0,6926
r ₂	-0,3267	0,4122	-0,3687	0,3865	0,3262	-0,4136	-0,1002	0,3194	-0,0438	-0,4077	0,1723	-0,1543
r ₃	-0,6298	0,8632	-0,5772	0,8531	0,4196	-0,3879	0,0829	0,8041	-0,3867	-0,6101	0,5547	-0,5400
r ₄	-0,5326	0,7664	-0,4931	0,7417	0,3739	-0,3624	0,0849	0,6849	-0,3141	-0,5461	0,4880	-0,4787
r ₅	-0,2826	0,4865	-0,3496	0,3846	0,4090	-0,3855	-0,1158	0,3293	-0,1923	-0,1392	0,0909	-0,1344
r ₆	-0,4744	0,7680	-0,4134	0,7648	0,2877	-0,2618	0,1959	0,7233	-0,3921	-0,5242	0,5839	-0,5773
a ₁	1,0000	-0,7112	0,9505	-0,7179	-0,7806	0,8254	0,5341	-0,6244	0,0201	0,6281	0,0018	-0,0404
a ₂	-0,7112	1,0000	-0,6382	0,9675	0,5324	-0,3556	0,0819	0,9420	-0,6005	-0,4464	0,5610	-0,5886
a ₃	0,9505	-0,6382	1,0000	-0,6237	-0,8495	0,9082	0,6767	-0,5297	-0,0312	0,5822	0,1405	-0,1791
a ₄	-0,7179	0,9675	-0,6237	1,0000	0,4886	-0,3346	0,1117	0,9764	-0,6179	-0,4962	0,6120	-0,6242
a ₅	-0,7806	0,5324	-0,8495	0,4886	1,0000	-0,8965	-0,7223	0,4536	-0,1733	-0,1673	-0,3024	0,2735
a ₆	0,8254	-0,3556	0,9082	-0,3346	-0,8965	1,0000	0,8732	-0,2503	-0,2157	0,4064	0,4438	-0,4781
d ₁	0,5341	0,0819	0,6767	0,1117	-0,7223	0,8732	1,0000	0,1940	-0,4758	0,1047	0,8029	-0,8287
d ₂	-0,6244	0,9420	-0,5297	0,9764	0,4536	-0,2503	0,1940	1,0000	-0,7323	-0,4317	0,6840	-0,7003
d ₃	0,0201	-0,6005	-0,0312	-0,6179	-0,1733	-0,2157	-0,4758	-0,7323	1,0000	-0,2270	-0,6332	0,7351
d ₄	0,6281	-0,4464	0,5822	-0,4962	-0,1673	0,4064	0,1047	-0,4317	-0,2270	1,0000	-0,3670	0,2206
d ₅	0,0018	0,5610	0,1405	0,6120	-0,3024	0,4438	0,8029	0,6840	-0,6332	-0,3670	1,0000	-0,9833
d ₆	-0,0404	-0,5886	-0,1791	-0,6242	0,2735	-0,4781	-0,8287	-0,7003	0,7351	0,2206	-0,9833	1,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 11: Autovalores da Matriz de Correlação para a molécula artemeter.

Número	Autovalor	Diferença	Proporção	Cumulativo
1	13,7871	8,7543	0,5745	0,5745
2	5,0327	2,7479	0,2097	0,7842
3	2,2847	0,6991	0,0952	0,8794
4	1,5856	0,9969	0,0661	0,9454
5	0,5887	0,2044	0,0245	0,9700
6	0,3842	0,2133	0,0160	0,9860
7	0,1709	0,0986	0,0071	0,9931
8	0,0722	0,0304	0,0030	0,9961
9	0,0418	0,0077	0,0017	0,9978
10	0,0340	0,0227	0,0014	0,9993
11	0,0113	0,0081	0,0005	0,9997
12	0,0031	0,0010	0,0001	0,9999
13	0,0020	0,0016	0,0001	1,0000
14	0,0004	0,0001	0,0000	1,0000
15	0,0003	0,0001	0,0000	1,0000
16	0,0002	0,0002	0,0000	1,0000
17	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
18	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
19	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
20	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
21	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
22	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
23	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
24	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 12: Autovetores para a molécula artemeter.

	CPrin ₁	CPrin ₂	CPrin ₃	CPrin ₄	CPrin ₅	CPrin ₆	CPrin ₇	CPrin ₈	CPrin ₉	CPrin ₁₀	CPrin ₁₁	CPrin ₁₂
Homo	0,1706	-0,0680	0,1478	0,2622	0,7145	-0,5306	-0,1680	0,1546	0,0530	-0,0259	0,0474	0,0336
Lumo	-0,2421	-0,0730	0,1919	0,1314	0,1782	0,2929	0,0195	0,1132	-0,0236	-0,0611	0,0199	-0,0068
GAP	-0,2470	-0,0654	0,1744	0,1073	0,1184	0,3232	0,0315	0,0977	-0,0269	-0,0571	0,0157	-0,0091
η	-0,2469	-0,0653	0,1748	0,1088	0,1153	0,3242	0,0315	0,0936	-0,0252	-0,0543	0,0271	0,0340
μ	-0,2359	-0,0806	0,2090	0,1548	0,2438	0,2567	0,0075	0,1309	-0,0164	-0,0628	0,0139	-0,0535
S	0,2454	0,0689	-0,1847	-0,0576	-0,0907	0,1299	-0,0588	0,7858	-0,2137	0,2313	0,3688	0,0641
r_1	0,2608	0,0383	0,1014	0,0231	0,0986	0,1947	0,2050	-0,0477	0,0736	0,1827	-0,2297	0,3859
r_2	0,1541	-0,1245	0,4674	-0,2050	-0,0777	0,0294	-0,3224	-0,2008	-0,1054	-0,0409	0,4818	0,2238
r_3	0,2564	-0,0354	0,1763	-0,0804	-0,0176	0,0806	0,0862	-0,0456	-0,0888	0,1296	-0,1343	0,2561
r_4	0,2347	-0,0447	0,2985	-0,1139	-0,0171	0,0787	0,0762	-0,0970	0,1018	0,1000	0,2000	-0,3908
r_5	0,1459	-0,1236	0,4859	-0,0035	-0,3065	-0,1899	0,2088	0,3515	0,0594	-0,2493	-0,4058	-0,0964
r_6	0,2378	0,0077	0,2951	-0,0921	0,0489	0,0551	-0,0093	-0,0726	-0,2009	0,2288	-0,0906	-0,3329
a_1	-0,1846	0,2752	0,1918	-0,0267	-0,2291	-0,1703	-0,3007	0,0634	-0,0161	-0,3587	0,0549	0,3627
a_2	0,2546	-0,0116	-0,0478	0,1896	-0,0146	0,0355	0,4320	0,1014	0,3016	-0,3833	0,2053	0,0960
a_3	-0,1668	0,3254	0,1745	-0,0109	0,0175	-0,0376	-0,0789	0,0518	0,1969	0,5181	-0,1723	0,1296
a_4	0,2550	0,0059	-0,0821	0,1797	0,1049	0,1643	0,1755	-0,2965	-0,3969	-0,1359	0,1150	0,1887
a_5	0,1188	-0,3394	-0,0523	0,3224	-0,2042	0,1082	-0,2158	-0,0748	0,5976	0,1764	0,1893	-0,0484
a_6	-0,0954	0,4113	0,0482	-0,0284	0,0265	-0,0890	0,2487	-0,0531	-0,0494	-0,1000	0,2680	-0,4076
d_1	0,0318	0,4330	0,0996	-0,0299	0,1028	0,0784	0,1776	-0,0840	0,2681	0,0858	0,1904	0,1115
d_2	0,2487	0,0535	-0,0994	0,2376	0,0380	0,1942	-0,1338	-0,0289	-0,1696	0,0191	-0,2345	-0,0368
d_3	-0,1368	-0,2115	-0,0255	-0,5369	0,2271	-0,0586	0,3767	0,0317	0,1663	0,0981	0,0694	0,2149
d_4	-0,1690	0,0827	0,1657	0,5157	-0,2606	-0,2551	0,3096	-0,0566	-0,1805	0,3183	0,1641	0,1230
d_5	0,1729	0,3310	-0,0139	-0,0587	0,0940	0,1947	-0,2201	0,0405	0,1763	-0,1255	-0,1530	-0,1064
d_6	-0,1687	-0,3416	-0,0256	-0,0608	-0,0537	-0,1447	0,0670	-0,0107	-0,1769	0,1314	0,0429	-0,0684

Fonte: O Autor.

Tabela 12 (Cont.): Autovetores para a molécula artemeter.

	CPrin ₁₃	CPrin ₁₄	CPrin ₁₅	CPrin ₁₆	CPrin ₁₇	CPrin ₁₈	CPrin ₁₉	CPrin ₂₀	CPrin ₂₁	CPrin ₂₂	CPrin ₂₃	CPrin ₂₄
Homo	0,0375	0,0450	-0,0467	0,0235	0,0681	0,0108	0,0976	0,0017	0,0585	-0,0044	0,0178	0,0075
Lumo	0,0273	0,0070	-0,0107	-0,0186	-0,2816	-0,0044	-0,3884	0,0052	0,7174	0,0000	0,0000	0,0000
GAP	0,0235	0,0034	-0,0069	-0,0197	0,8708	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
η	-0,0113	-0,0339	-0,0247	0,0037	-0,2752	0,0044	0,8252	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
μ	0,0771	0,0431	-0,0004	-0,0320	-0,2858	-0,0137	-0,3869	0,0157	-0,6913	0,0294	0,0254	0,0082
S	0,0515	0,0609	0,0079	0,0626	-0,0006	0,0026	-0,0026	-0,0335	-0,0022	-0,0056	-0,0070	0,0203
r_1	-0,0853	0,1413	-0,1273	0,1137	-0,0082	0,1325	-0,0334	-0,1582	-0,0298	-0,6971	0,0000	0,0000
r_2	-0,4552	0,0460	0,1144	-0,1347	-0,0023	0,0130	-0,0335	0,0969	-0,0232	-0,0232	0,0114	-0,0365
r_3	0,3514	0,1360	-0,4483	-0,5275	0,0044	-0,0682	0,0207	0,1489	0,0174	0,3080	0,1523	-0,0612
r_4	0,1456	-0,3526	-0,4374	0,4449	0,0047	0,0305	-0,0089	-0,0173	0,0038	0,0014	0,2069	0,1636
r_5	-0,1639	0,2922	0,0894	0,1838	0,0003	0,0174	0,0153	-0,0075	0,0090	0,1774	-0,0621	0,0083
r_6	0,3875	-0,1773	0,5263	-0,2187	-0,0019	-0,0733	0,0416	-0,0919	0,0194	-0,1729	-0,2485	-0,1048
a_1	0,5322	-0,1263	0,0266	0,1482	-0,0001	0,1030	-0,0065	0,1216	-0,0038	-0,1916	-0,0127	0,1695
a_2	-0,0853	-0,4557	0,1094	-0,3383	-0,0019	0,1429	-0,0227	0,0254	-0,0151	0,0050	-0,1338	0,1666
a_3	-0,1903	-0,1539	0,0339	-0,0714	0,0010	0,1002	-0,0175	-0,0162	-0,0071	0,2290	-0,2160	0,5433
a_4	0,1205	0,2503	0,1734	0,2882	0,0011	0,0374	0,0015	-0,2407	0,0048	0,3242	-0,0716	0,3926
a_5	0,2523	0,3537	0,1415	0,0148	0,0021	-0,0195	0,0287	0,0692	0,0189	-0,0122	-0,0199	0,1256
a_6	-0,0109	0,4819	-0,0996	-0,2262	-0,0007	0,0286	0,0425	0,2401	0,0212	-0,2685	-0,0070	0,2612
d_1	0,0806	0,1159	0,0255	0,2404	-0,0001	0,2344	-0,0085	0,0373	-0,0046	0,2784	-0,2798	-0,5714
d_2	-0,1140	-0,1040	0,0923	0,1611	0,0038	0,1312	-0,0027	0,8061	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
d_3	0,1340	0,0439	0,3312	0,1583	0,0052	-0,1327	0,0075	0,3179	0,0102	0,0389	0,2666	0,1227
d_4	-0,0126	-0,1140	0,1532	0,0227	0,0029	-0,1150	-0,0096	0,0261	-0,0007	-0,0254	0,4314	-0,1580
d_5	-0,0508	0,0394	0,2713	-0,1125	0,0019	0,2682	0,0181	-0,2098	0,0181	0,0996	0,6792	0,0000
d_6	0,0830	0,0330	-0,0187	-0,0813	-0,0038	0,8671	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 13: Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artemeter.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
CPrin ₁	0,6338	-0,8992	-0,9172	-0,9168	-0,8761	0,9115	0,9685	0,5724	0,9521	0,8715	0,5418	0,8831
	0,0063	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	0,0163	<,0001	<,0001	0,0247	<,0001
CPrin ₂	-0,1541	-0,1639	-0,1468	-0,1466	-0,1808	0,1546	0,0860	-0,2794	-0,0794	-0,1004	-0,2774	0,0174
	0,5547	0,5296	0,5738	0,5743	0,4873	0,5534	0,7427	0,2774	0,7617	0,7014	0,2809	0,9471
CPrin ₃	0,2234	0,2901	0,2636	0,2643	0,3160	-0,2793	0,1533	0,706	0,2665	0,4512	0,7345	0,4461
	0,3886	0,2586	0,3066	0,3053	0,2166	0,2776	0,5568	0,0015	0,3010	0,0691	0,0008	0,0727

Fonte: O Autor.

Tabela 13 (Cont.): Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artemeter.

	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6
CPrin ₁	-0,6858	0,9457	-0,6197	0,9471	0,4414	-0,3545	0,1183	0,9235	-0,5081	-0,6278	0,6420	-0,6266
	0,0024	<,0001	0,0080	<,0001	0,0761	0,1627	0,6511	<,0001	0,0373	0,0070	0,0055	0,0071
CPrin ₂	0,6174	-0,0261	0,7300	0,0133	-0,7615	0,9228	0,9714	0,1201	-0,4746	0,1855	0,7426	-0,7664
	0,0083	0,9206	0,0009	0,9594	0,0004	<,0001	<,0001	0,6459	0,0542	0,4758	0,0006	0,0003
CPrin ₃	0,2899	-0,0723	0,2637	-0,1242	-0,0791	0,0729	0,1505	-0,1503	-0,0386	0,2506	-0,0210	-0,0388
	0,2589	0,7827	0,3063	0,6347	0,7627	0,7808	0,5641	0,5646	0,8830	0,3320	0,9361	0,8824

Fonte: O Autor.

APÊNDICE D

Este apêndice contém as tabelas de 14 a 18 sobre as informações estatísticas do artesanato.

Tabela 14: Estatísticas Descritivas para a molécula artesanato.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
Média	-6,1447	-1,9058	4,2388	2,1158	-4,0217	4,4135	1,4931	1,4528	1,4927	1,3960	1,5440	1,5003
Desvio Padrão	0,9836	0,9000	1,8789	0,9395	0,0797	1,4700	0,0125	0,0037	0,0087	0,0034	0,0051	0,0066

Fonte: O Autor.

Tabela 14 (Cont.):Estatísticas Descritivas para a molécula artesanato.

	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6
Média	109,2223	107,1100	114,3105	113,9417	108,4476	112,3323	-70,6976	29,4752	33,1335	-57,2958	15,8435	45,1341
Desvio Padrão	0,1250	0,1977	0,3066	0,2422	0,1112	0,1994	0,4213	0,2678	0,4104	0,4157	0,3880	0,5284

Fonte: O Autor.

Tabela 15: Matriz de Correlação para a molécula artesunato.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
Homo	1,0000	-0,9898	-0,9977	-0,9977	0,5834	0,9543	0,7868	0,2224	0,7128	0,4025	0,5174	0,6596
Lumo	-0,9898	1,0000	0,9972	0,9972	-0,4619	-0,9674	-0,7631	-0,1910	-0,6891	-0,3968	-0,4735	-0,6284
GAP	-0,9977	0,9972	1,0000	1,0000	-0,5267	-0,9630	-0,7775	-0,2079	-0,7032	-0,4008	-0,4977	-0,6463
η	-0,9977	0,9972	1,0000	1,0000	-0,5273	-0,9629	-0,7774	-0,2076	-0,7029	-0,4004	-0,4972	-0,6461
μ	0,5834	-0,4619	-0,5267	-0,5273	1,0000	0,4263	0,5464	0,2902	0,5045	0,2389	0,5140	0,5201
S	0,9543	-0,9674	-0,9630	-0,9629	0,4263	1,0000	0,8233	0,2521	0,7661	0,4427	0,5000	0,6883
r_1	0,7868	-0,7631	-0,7775	-0,7774	0,5464	0,8233	1,0000	0,7063	0,9792	0,7542	0,8079	0,9636
r_2	0,2224	-0,1910	-0,2079	-0,2076	0,2902	0,2521	0,7063	1,0000	0,7623	0,9366	0,8151	0,8454
r_3	0,7128	-0,6891	-0,7032	-0,7029	0,5045	0,7661	0,9792	0,7623	1,0000	0,7979	0,8685	0,9697
r_4	0,4025	-0,3968	-0,4008	-0,4004	0,2389	0,4427	0,7542	0,9366	0,7979	1,0000	0,7820	0,8623
r_5	0,5174	-0,4735	-0,4977	-0,4972	0,5140	0,5000	0,8079	0,8151	0,8685	0,7820	1,0000	0,8929
r_6	0,6596	-0,6284	-0,6463	-0,6461	0,5201	0,6883	0,9636	0,8454	0,9697	0,8623	0,8929	1,0000
a_1	0,3664	-0,3185	-0,3444	-0,3445	0,4644	0,2114	0,1461	-0,1320	0,0709	-0,2030	0,2241	0,1132
a_2	0,7756	-0,7401	-0,7606	-0,7604	0,6064	0,7896	0,8457	0,4165	0,8647	0,4743	0,7225	0,7553
a_3	-0,3263	0,3310	0,3294	0,3290	-0,1411	-0,4680	-0,5413	-0,3226	-0,6198	-0,3755	-0,3838	-0,4667
a_4	0,7633	-0,7322	-0,7503	-0,7502	0,5758	0,8110	0,9397	0,5477	0,9213	0,5788	0,7269	0,8885
a_5	-0,6443	0,6309	0,6396	0,6402	-0,4219	-0,5116	-0,2388	0,2787	-0,0823	0,2054	0,0174	-0,0855
a_6	-0,0368	0,0419	0,0393	0,0391	0,0121	-0,2109	-0,4276	-0,4246	-0,5262	-0,3946	-0,3368	-0,4063
d_1	0,7968	-0,7572	-0,7799	-0,7803	0,6468	0,6788	0,6136	0,1601	0,5003	0,1945	0,4353	0,5169
d_2	-0,0838	0,0558	0,0706	0,0711	-0,2077	0,0162	0,0813	0,2364	0,0786	0,2986	0,0474	0,2123
d_3	0,4582	-0,4506	-0,4557	-0,4561	0,2877	0,4854	0,4502	0,0935	0,4459	0,1233	0,2137	0,2762
d_4	-0,6212	0,6256	0,6249	0,6251	-0,3038	-0,7192	-0,6965	-0,2510	-0,6844	-0,3211	-0,3424	-0,5256
d_5	0,8560	-0,8478	-0,8543	-0,8545	0,4988	0,8639	0,7774	0,2491	0,6763	0,3473	0,4254	0,6568
d_6	-0,8443	0,8156	0,8327	0,8329	-0,6073	-0,8026	-0,7666	-0,2838	-0,6730	-0,3449	-0,5301	-0,6828

Fonte: O Autor.

Tabela 15 (Cont.): Matriz de Correlação para a molécula artesunato.

	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄	a ₅	a ₆	d ₁	d ₂	d ₃	d ₄	d ₅	d ₆
Homo	0,3664	0,7756	-0,3263	0,7633	-0,6443	-0,0368	0,7968	-0,0838	0,4582	-0,6212	0,8560	-0,8443
Lumo	-0,3185	-0,7401	0,3310	-0,7322	0,6309	0,0419	-0,7572	0,0558	-0,4506	0,6256	-0,8478	0,8156
GAP	-0,3444	-0,7606	0,3294	-0,7503	0,6396	0,0393	-0,7799	0,0706	-0,4557	0,6249	-0,8543	0,8327
η	-0,3445	-0,7604	0,3290	-0,7502	0,6402	0,0391	-0,7803	0,0711	-0,4561	0,6251	-0,8545	0,8329
μ	0,4644	0,6064	-0,1411	0,5758	-0,4219	0,0121	0,6468	-0,2077	0,2877	-0,3038	0,4988	-0,6073
S	0,2114	0,7896	-0,4680	0,8110	-0,5116	-0,2109	0,6788	0,0162	0,4854	-0,7192	0,8639	-0,8026
r ₁	0,1461	0,8457	-0,5413	0,9397	-0,2388	-0,4276	0,6136	0,0813	0,4502	-0,6965	0,7774	-0,7666
r ₂	-0,1320	0,4165	-0,3226	0,5477	0,2787	-0,4246	0,1601	0,2364	0,0935	-0,2510	0,2491	-0,2838
r ₃	0,0709	0,8647	-0,6198	0,9213	-0,0823	-0,5262	0,5003	0,0786	0,4459	-0,6844	0,6763	-0,6730
r ₄	-0,2030	0,4743	-0,3755	0,5788	0,2054	-0,3946	0,1945	0,2986	0,1233	-0,3211	0,3473	-0,3449
r ₅	0,2241	0,7225	-0,3838	0,7269	0,0174	-0,3368	0,4353	0,0474	0,2137	-0,3424	0,4254	-0,5301
r ₆	0,1132	0,7553	-0,4667	0,8885	-0,0855	-0,4063	0,5169	0,2123	0,2762	-0,5256	0,6568	-0,6828
a ₁	1,0000	0,1297	0,4813	0,2142	-0,6754	0,6192	0,7767	-0,0487	-0,2141	0,1802	0,5170	-0,6662
a ₂	0,1297	1,0000	-0,7500	0,8766	-0,1952	-0,5577	0,4835	-0,2120	0,6556	-0,8016	0,6184	-0,6194
a ₃	0,4813	-0,7500	1,0000	-0,5936	-0,2946	0,9347	0,1580	0,1603	-0,6949	0,8257	-0,1781	0,0674
a ₄	0,2142	0,8766	-0,5936	1,0000	-0,2429	-0,4506	0,5754	0,1730	0,3815	-0,6795	0,7894	-0,7900
a ₅	-0,6754	-0,1952	-0,2946	-0,2429	1,0000	-0,5311	-0,8130	0,2701	-0,2205	0,1979	-0,6364	0,6539
a ₆	0,6192	-0,5577	0,9347	-0,4506	-0,5311	1,0000	0,3605	0,0970	-0,5810	0,6921	0,0238	-0,1343
d ₁	0,7767	0,4835	0,1580	0,5754	-0,8130	0,3605	1,0000	-0,1161	0,1922	-0,2901	0,8514	-0,9185
d ₂	-0,0487	-0,2120	0,1603	0,1730	0,2701	0,0970	-0,1161	1,0000	-0,7357	0,3698	0,1567	-0,1615
d ₃	-0,2141	0,6556	-0,6949	0,3815	-0,2205	-0,5810	0,1922	-0,7357	1,0000	-0,8872	0,2466	-0,1394
d ₄	0,1802	-0,8016	0,8257	-0,6795	0,1979	0,6921	-0,2901	0,3698	-0,8872	1,0000	-0,5439	0,4042
d ₅	0,5170	0,6184	-0,1781	0,7894	-0,6364	0,0238	0,8514	0,1567	0,2466	-0,5439	1,0000	-0,9662
d ₆	-0,6662	-0,6194	0,0674	-0,7900	0,6539	-0,1343	-0,9185	-0,1615	-0,1394	0,4042	-0,9662	1,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 16: Autovalores da Matriz de Correlação para a molécula artesunato.

Número	Autovalor	Diferença	Proporção	Cumulativo
1	13,2971	8,5592	0,5540	0,5540
2	4,7378	1,8235	0,1974	0,7515
3	2,9143	1,5861	0,1214	0,8729
4	1,3281	0,5890	0,0553	0,9282
5	0,7391	0,3011	0,0308	0,9590
6	0,4379	0,0840	0,0182	0,9773
7	0,3538	0,2510	0,0147	0,9920
8	0,1028	0,0534	0,0043	0,9963
9	0,0494	0,0247	0,0021	0,9984
10	0,0246	0,0170	0,0010	0,9994
11	0,0075	0,0040	0,0003	0,9997
12	0,0035	0,0009	0,0001	0,9998
13	0,0025	0,0015	0,0001	1,0000
14	0,0009	0,0007	0,0000	1,0000
15	0,0001	0,0000	0,0000	1,0000
16	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
17	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
18	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
19	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
20	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
21	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
22	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
23	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
24	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 17: Autovetores para a molécula artesunato.

	CPrin ₁	CPrin ₂	CPrin ₃	CPrin ₄	CPrin ₅	CPrin ₆	CPrin ₇	CPrin ₈	CPrin ₉	CPrin ₁₀	CPrin ₁₁	CPrin ₁₂
Homo	0,2533	-0,1232	-0,0790	-0,1128	-0,1306	-0,2437	-0,0056	0,0331	-0,0388	-0,1144	0,0651	-0,1910
Lumo	-0,2466	0,1179	0,0901	0,2033	0,1914	0,1814	0,1106	-0,0162	0,0301	0,1579	-0,0344	0,1880
GAP	-0,2507	0,1209	0,0846	0,1564	0,1601	0,2145	0,0559	-0,0251	0,0347	0,1356	-0,0506	0,1901
η	-0,2507	0,1211	0,0848	0,1561	0,1599	0,2140	0,0540	-0,0249	0,0340	0,1356	-0,0350	0,1838
μ	0,1710	-0,0971	0,0177	0,4555	0,2760	-0,4739	0,6121	0,1102	-0,0617	0,1847	0,0236	-0,0437
S	0,2532	-0,0494	-0,0868	-0,2619	-0,0682	-0,0775	-0,0700	0,0754	0,1810	0,6874	0,1113	0,1775
r_1	0,2619	0,0926	0,0964	0,0165	-0,0116	0,1612	0,0752	-0,0834	0,2881	-0,0991	-0,3145	0,0395
r_2	0,1390	0,2393	0,3386	0,2127	-0,2543	0,2025	0,1461	-0,0218	-0,1987	-0,0790	0,2059	-0,4350
r_3	0,2510	0,1544	0,1110	0,0504	0,0093	0,0806	-0,0798	0,0399	0,2010	0,0976	0,5047	0,0930
r_4	0,1650	0,2182	0,3015	0,0026	-0,4197	-0,0220	0,1166	0,1660	-0,3865	-0,1062	-0,0625	0,5706
r_5	0,2002	0,1302	0,2388	0,3091	-0,0580	-0,1431	-0,4565	-0,1790	-0,0178	0,4004	-0,2367	-0,0855
r_6	0,2382	0,1294	0,2252	0,0708	-0,0426	0,0769	0,0489	-0,1890	0,2006	-0,0240	-0,1086	-0,1261
a_1	0,0791	-0,3640	0,1151	0,2822	0,2972	0,1612	-0,4113	0,0795	-0,3687	-0,0205	0,2134	-0,0401
a_2	0,2447	0,1128	-0,1205	0,1068	0,2229	-0,2402	-0,2375	0,0468	-0,0386	-0,2573	-0,4157	0,2373
a_3	-0,1374	-0,3333	0,2248	0,1050	-0,2450	0,1238	0,0868	0,0589	0,3425	0,0400	-0,2506	-0,1359
a_4	0,2531	0,0717	0,0709	-0,0509	0,3384	0,0508	0,0346	-0,3653	0,2064	-0,2727	0,3295	0,2304
a_5	-0,1209	0,3670	0,1525	-0,0310	0,1406	-0,1782	-0,1814	0,7170	0,2946	-0,1136	0,1102	-0,0981
a_6	-0,0812	-0,4095	0,1456	0,0384	-0,2481	-0,1244	0,0103	0,0462	0,0381	-0,0302	0,1906	0,3288
d_1	0,2022	-0,2860	0,0431	0,1579	-0,0373	0,2040	0,0319	0,1852	0,3482	-0,1488	0,0453	0,1419
d_2	-0,0096	0,0139	0,4413	-0,5172	0,2814	-0,0861	0,1691	-0,1478	-0,0827	0,0702	-0,0957	-0,0409
d_3	0,1401	0,1417	-0,4372	0,1852	-0,1716	0,1889	0,0910	-0,0338	0,0939	0,0042	-0,0316	0,0435
d_4	-0,1993	-0,1619	0,3141	0,0622	-0,0518	-0,3085	-0,1362	-0,1233	0,2090	-0,1249	-0,0120	0,0321
d_5	0,2355	-0,1627	0,0395	-0,1801	0,1509	0,3433	0,1413	0,3262	-0,1977	0,1285	-0,1572	-0,0666
d_6	-0,2332	0,1995	-0,1111	0,0435	-0,1957	-0,1952	-0,0195	-0,1850	0,0146	0,0695	0,1854	-0,0032

Fonte: O Autor.

Tabela 17 (Cont.): Autovetores para a molécula artesunato.

	CPrin ₁₃	CPrin ₁₄	CPrin ₁₅	CPrin ₁₆	CPrin ₁₇	CPrin ₁₈	CPrin ₁₉	CPrin ₂₀	CPrin ₂₁	CPrin ₂₂	CPrin ₂₃	CPrin ₂₄
Homo	-0,0429	-0,0255	0,0780	-0,0534	0,8701	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Lumo	0,0474	0,0918	0,0658	-0,0140	0,2682	0,0023	-0,4036	-0,0396	-0,6848	0,0082	-0,1008	-0,0189
GAP	0,0452	0,0573	-0,0092	0,0212	0,2745	-0,0022	0,8220	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
η	0,0510	0,0951	0,0634	-0,0136	0,2645	0,0019	-0,3894	-0,0395	0,7226	0,0000	0,0000	0,0000
μ	-0,0654	-0,0838	-0,0037	0,0020	-0,0894	0,0033	0,0325	0,0187	0,0602	0,0228	0,0126	0,0183
S	0,4229	-0,0102	-0,0211	0,2085	0,0065	0,0377	-0,0015	-0,0484	0,0027	0,2067	-0,0511	0,1207
r_1	-0,2412	-0,1753	0,3949	-0,0666	-0,0296	0,1024	0,0232	-0,2044	0,0026	0,6148	0,0000	0,0000
r_2	0,5123	0,1870	0,1855	-0,0374	-0,0463	0,0761	0,0301	-0,0808	0,0026	0,0690	-0,0201	-0,0678
r_3	-0,3708	-0,0057	0,3516	0,0973	-0,0521	-0,1198	0,0409	-0,1407	0,0233	-0,3743	-0,3387	-0,0745
r_4	-0,0370	-0,2854	-0,1391	0,1052	0,0433	-0,0408	-0,0275	0,0844	-0,0004	-0,0063	-0,0006	0,0355
r_5	-0,1392	-0,0334	-0,0705	-0,3507	0,0047	-0,0381	-0,0107	0,0983	-0,0162	-0,1425	0,2667	-0,2245
r_6	-0,2569	0,4124	-0,4669	0,3099	0,0478	0,0175	-0,0298	0,0830	-0,0008	0,0222	-0,0746	0,4354
a_1	-0,0332	-0,1994	0,0581	0,1464	0,0089	0,1486	-0,0059	0,1949	0,0058	0,2505	-0,1278	0,2993
a_2	0,3178	0,2519	0,2474	0,1042	-0,0345	0,2077	0,0276	-0,1437	0,0116	-0,2901	-0,2031	0,1022
a_3	0,1095	-0,3779	0,1995	0,1453	0,0178	0,0708	-0,0167	0,0258	-0,0161	-0,4215	0,1378	0,3206
a_4	0,2272	-0,1817	-0,0706	0,0319	0,0289	0,0428	-0,0313	0,0456	-0,0382	-0,0791	0,5370	0,0000
a_5	0,0061	-0,0050	-0,0250	-0,0573	0,0070	0,0304	-0,0126	0,1627	-0,0162	0,1092	0,2095	0,1358
a_6	-0,0691	0,5602	0,2541	-0,2769	-0,0610	0,0407	0,0289	0,0054	-0,0211	0,0895	0,2700	0,1707
d_1	0,1583	-0,0414	-0,4174	-0,3582	0,0154	0,2471	0,0008	0,0460	0,0292	-0,0058	-0,3555	-0,2937
d_2	-0,0007	-0,0041	0,1474	-0,2951	-0,0250	0,1358	0,0135	0,4125	0,0169	-0,0779	-0,2597	0,0735
d_3	0,0261	0,0736	0,2293	0,0157	-0,0068	-0,0466	-0,0103	0,7662	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
d_4	0,0711	0,0704	0,0606	0,5198	0,0143	-0,1039	-0,0081	0,2342	0,0148	0,1734	-0,0990	-0,4992
d_5	-0,2005	0,2036	0,0393	0,2874	0,0113	0,2972	-0,0128	0,0083	-0,0186	-0,1605	0,3310	-0,3765
d_6	-0,1469	-0,0790	-0,0052	0,0653	0,0046	0,8419	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Fonte: O Autor.

Tabela 18: Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artesunato.

	Homo	Lumo	GAP	η	μ	S	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
CPrin ₁	0,9239	-0,8993	-0,914	-0,914	0,623	0,9235	0,9551	0,5071	0,9153	0,6017	0,7303	0,8689
	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	0,0074	<,0001	<,0001	0,0377	<,0001	0,0106	0,0009	<,0001
CPrin ₂	-0,26818	0,2566	0,2633	0,2638	-0,2114	-0,1077	0,2015	0,5209	0,3360	0,4751	0,2834	0,2818
	0,2980	0,3200	0,3071	0,3063	0,4153	0,6806	0,4379	0,032	0,1872	0,0539	0,2702	0,2731
CPrin ₃	-0,1350	0,1539	0,1444	0,1449	0,0303	-0,1481	0,1647	0,5780	0,1895	0,5148	0,4077	0,3845
	0,6053	0,5552	0,5802	0,5789	0,9079	0,5703	0,5275	0,0151	0,4663	0,0344	0,1042	0,1275

Fonte: O Autor.

Tabela 18 (Cont.): Coeficientes de Correlação de Pearson para a molécula artesunato

	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6
CPrin ₁	0,2886	0,8924	-0,5010	0,9232	-0,4412	-0,2963	0,7375	-0,0352	0,5108	-0,7270	0,8589	-0,8506
	0,2613	<,0001	0,0405	<,0001	0,0762	0,2481	0,0007	0,8931	0,0361	0,0009	<,0001	<,0001
CPrin ₂	-0,7923	0,2455	-0,7254	0,1562	0,7990	-0,8914	-0,6226	0,0303	0,3085	-0,3526	-0,3541	0,4344
	0,0001	0,3421	0,0010	0,5493	0,0001	<,0001	0,0076	0,9080	0,2282	0,1651	0,1631	0,0814
CPrin ₃	0,1966	-0,2057	0,38382	0,1211	0,2604	0,2486	0,0736	0,7535	-0,7464	0,5362	0,0674	-0,1898
	0,4494	0,4283	0,1283	0,6432	0,3127	0,3359	0,7789	0,0005	0,0006	0,0265	0,7970	0,4656

Fonte: O Autor.