

CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DA MOLÉCULA DE METFORMINA

Gabriel Guimarães Souza¹

Antônio Sérgio Nakao de Aguiar²

Solemar Silva Oliveira³

Universidade Estadual de Goiás – UEG¹³

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA²

RESUMO

A metformina (MET), pertencente à classe das biguanidas, é amplamente utilizada no tratamento do diabetes tipo 2 e pode existir em diferentes formas tautoméricas. Este trabalho teve como objetivo investigar os tautômeros MET-t1 e MET-t2, com ênfase em suas características estruturais no vácuo. Para isso, foram realizados cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e simulações de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (CPMD), com análise dos comprimentos de ligação e da estabilidade eletrônica. Na MET-t1, as simulações de CPMD revelaram transferência dinâmica do próton H5 de N17 para N19, acompanhada por redistribuição eletrônica no sistema conjugado. Esse processo resultou no encurtamento das ligações C1–N17 e C2–N16 e no alongamento de C1–N18 e C2–N19, caracterizando uma ressonância ativa e dependente do estado protônico. Em contraste, a MET-t2 manteve-se estável durante toda a simulação, com comprimentos N–H constantes e presença de duas ligações C=N bem definidas (C1–N15 e C2–N17), associadas a uma conjugação π rígida e localizada. A comparação entre os métodos mostrou boa concordância, destacando a capacidade da CPMD de descrever fenômenos protônicos não captados pela DFT. Conclui-se que a MET-t1 apresenta comportamento mais dinâmico e susceptível à tautomerização, enquanto a MET-t2 configura-se como um tautômero mais estável e eletronicamente rígido.

Palavras-chave: DFT; CPMD; tautomerismo; biguanida.

INTRODUÇÃO

A metformina (MET), representante do grupo das biguanidas, é amplamente utilizada no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2 e na regulação hormonal em casos de síndrome dos ovários policísticos. Estruturalmente, corresponde à N,N-dimetilbiguanida (C₄H₁₁N₅), formada pela substituição de dois hidrogênios do nitrogênio terminal da biguanida por dois grupos metila [1–3].

Esse fármaco pode assumir diferentes formas tautoméricas [4]. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a estabilidade de dois tautômeros da MET — MET-t1 (Figura 1A) e MET-t2 (Figura 1B) — por meio da análise dos comprimentos de ligação e das energias de Helmholtz. As estruturas

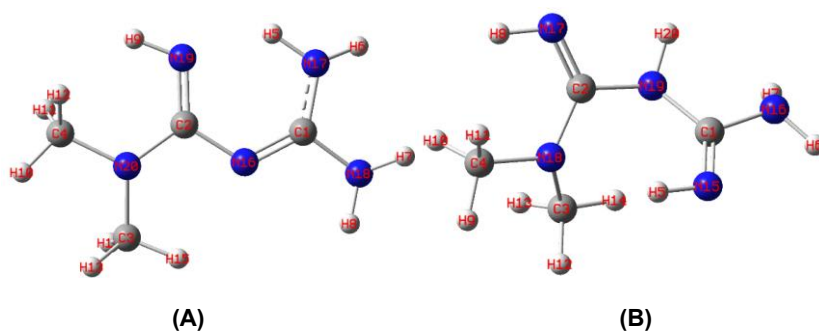
¹ Mestrando. Universidade Estadual de Goiás (UEG). Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-2906-1446>. E-mail: ggs@aluno.ueg

² Doutor. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9410-9194>. E-mail: antonio.aguiar@docente.unievangelica.edu.br

³ Doutor. Universidade Estadual de Goiás (UEG). Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2892-3109>. E-mail: solemar@ueg.br

foram investigadas empregando a Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, *Density Functional Theory* – DFT) e simulações de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (do inglês, *Car-Parrinello Molecular Dynamics* – CPMD) [5-6].

Figura 1. Fórmulas estruturais da (A) MET-t1 e da (B) MET-t2.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Comentado [AN1]: Favor diminuir o tamanho das esferas para 50% e aumentar o tamanho da fonte.

MATERIAIS E MÉTODOS

A DFT permite descrever sistemas de muitos corpos a partir da densidade eletrônica, fundamentando-se na aproximação de Born-Oppenheimer e nos teoremas de Hohenberg-Kohn/Kohn-Sham para considerar os efeitos de troca e correlação. Os cálculos de DFT foram conduzidos utilizando o funcional M06-2X em conjunto com a base 6-311++G(d,p), cujos resultados serviram como dados de entrada para as simulações de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (CPMD). Nesse método *ab initio*, as funções de onda eletrônicas evoluem adiabaticamente ao longo da superfície de Born-Oppenheimer, empregando-se massas fictícias para evitar o acoplamento indesejado entre os graus de liberdade eletrônicos e nucleares [5–11].

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os comprimentos de ligação da MET-t1 obtidos por DFT (R_{DFT}) e por CPMD (R_{CPMD}), juntamente com o desvio-padrão (σ), a diferença percentual (D_p) entre os valores de R_{DFT} e R_{CPMD} , e a menor energia de Helmholtz (A_{min}) com seu respectivo comprimento de ligação (r_0). As simulações de CPMD indicaram a transferência do próton H5 de N17 para N19, evidenciada pelo

alongamento da ligação H5–N17 (1,6336 Å; $\sigma = 0,3042$ Å) e pelo encurtamento da ligação H5–N19 (1,1896 Å), associados a uma A_{\min} mais favorável (0,2277 kcal/mol).

Em contraste, os cálculos de DFT descreveram preferencialmente o estado inicial, com o próton ligado a N17, enquanto a dinâmica confirmou sua migração e estabilização em N19. Essa protonação induziu uma reorganização do sistema π , refletida no encurtamento das ligações C1–N17 e C2–N16 (com maior caráter de dupla ligação) e no alongamento de C1–N18 e C2–N19 (com menor caráter de dupla ligação), em conformidade com o modelo de ressonância da biguanida. Para as demais ligações, as diferenças entre DFT e CPMD foram, em sua maioria, inferiores a 5%, demonstrando consistência entre os métodos e destacando a relevância da dinâmica molecular na descrição de fenômenos protônicos e eletrônicos intrínsecos à MET-t1.

Tabela 1. Dados referentes às ligações de MET-t1.

Átomos	R_{DFT} (Å)	R_{CPMD} (Å)	σ (Å)	D_p (%)	A_{\min} (kcal/mol)	r_0 (Å)
H5–N17	1,02516	1,6336	0,3042	37,2453	0,8691	1,75
H5–N19	1,83216	1,1896	0,2833	54,0148	0,2277	1,05
C1–N16	1,30057	1,3719	0,0366	5,1994	0,1783	1,35
C2–N16	1,38457	1,3432	0,0354	3,0800	0,1061	1,35
C2–N19	1,29695	1,3597	0,0335	4,6150	0,1001	1,35

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2. Dados referentes às ligações de MET-t2.

Átomos	R_{DFT} (Å)	R_{CPMD} (Å)	σ (Å)	D_p (%)	A_{\min} (kcal/mol)	r_0 (Å)
H _X –N _Y	1,01271	1,0261	0,0266	1,3078	0,1127	1,05
C1–N15	1,26905	1,2899	0,0217	1,6164	0,2222	1,25
C2–N17	1,27536	1,2981	0,0228	1,7518	0,3624	1,25
C _X –N _Y	1,41715	1,4307	0,0312	0,9469	0,2182	1,42

Fonte: Elaborado pelos autores.

De modo análogo, a Tabela 2 apresenta os parâmetros estruturais da MET-t2 (R_{DFT} , R_{CPMD} , σ , D_p , A_{\min} e r_0). Nesse tautômero, a CPMD evidenciou elevada estabilidade protônica, com comprimentos N–H variando entre 1,01–1,03 Å, baixos desvios-padrão ($\sim 0,026$ – $0,027$ Å) e A_{\min} associada a r_0 de 1,05 Å, confirmando a rigidez das interações. O sistema exibiu duas ligações C=N bem definidas (C1–N15 e C2–N17), enquanto as demais ligações C–N permaneceram simples ou parcialmente

conjugadas, refletindo conjugação π localizada, sem flutuações dinâmicas significativas. A comparação entre CPMD e DFT mostrou excelente concordância, com diferenças percentuais reduzidas (0,6–1,8%), consolidando a caracterização da MET-t2 como um tautômero eletronicamente estável.

CONCLUSÃO

As simulações mostraram que a MET-t1 apresenta transferência protônica dinâmica e redistribuição eletrônica, refletindo maior flexibilidade ressonante. Em contraste, a MET-t2 exibiu elevada estabilidade protônica e conjugação localizada, configurando-se como um tautômero mais rígido e eletronicamente estável.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi desenvolvida com o apoio financeiro do Programa Próprio de Bolsas da Universidade Estadual de Goiás (UEG) e com o apoio técnico do Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (GQTEA).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] GOLAN *et al.* **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. ISBN 978-85-277-2599-6. Disponível em: [https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-9/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]/4/76/2](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-9/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]/4/76/2). Acesso em: 08 abr. 2025.
- [2] TRIGGLE *et al.* Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? **Metabolism**, v. 133, p. 155223, ago. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>.
- [3] National Center for Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary for CID 4091 Metformin**. 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>. Acesso em: 03 mai. 2024.
- [4] WEI *et al.* Crystal Structure and Tautomerism Study of the Mono-protonated Metformin Salt. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 35, n. 12, p. 3495–3501, 20 dez. 2014. DOI: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2014.35.12.3495>.

- [5] CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory. **Physical Review Letters**, v. 55, p. 2471-2474, 1985. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.55.2471>.
- [6] HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, 9 nov. 1964. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [7] CAPELLE, K. A bird's-eye view of density-functional theory. **Brazilian Journal of Physics**, v. 36, n. 4a, p. 1318–1343, dez. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-97332006000700035>.
- [8] KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 15 nov. 1965. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [9] ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06 functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 119, n. 5, p. 525, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0401-8>.
- [10] BLÖCHL, P. E.; PARRINELLO, M. Adiabaticity in First-Principle Molecular Dynamics. **Physical Review B**, v. 45, p. 9413, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.45.9413>.
- [11] AGUIAR, A. S. N.; OLIVEIRA, S. S. Controle da Adiabaticidade Quântica da Simulação por Dinâmica Molecular de Car-Parrinello da Molécula do Dimetilcarbonato. **Revista Processos Químicos**, v. 13, n. 25, p. 95–104, 27 ago. 2019. DOI: <https://doi.org/10.19142/rpq.v13i25.486>.