

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Análise Conformacional de Dímeros de Ciclodextrinas: Importantes Reatores Moleculares”

Christian Blenke

Orientador: Prof. Dr. Hélio Ferreira dos Santos

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Geórgia Maria Amaral Junqueira

Dissertação apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Química.

Juiz de Fora – Julho de 2007

Aos meus pais, Geraldo e Ismênia, pelo
apoio irrestrito em todos os meus intentos.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores. Dr. Hélio Ferreira dos Santos e Geórgia M. A. Junqueira pelas orientações, conhecimentos transmitidos e infinita paciência e compreensão durante os tempos difíceis.

Ao Professor. Dr. Marcello F. da Costa pelas sugestões nos cálculos de simulação Monte Carlo.

Aos Professores. Dra. Kaline Coutinho (USP) e Dr. Sylvio Canuto (USP) por cederem os programas DICE, ORDER e CORRELATION.

Ao colega do NEQC Valdilei J. da Silva pelas contribuições nos cálculos com complexos de inclusão e na determinação dos centros de massa.

Aos demais colegas do NEQC, Alexandre, Antônio, Bruna, Marcelli e Eduardo pelo apoio e o ótimo ambiente de trabalho.

À Christina de O. Féo e seus pais pelo apoio e suporte, fundamentais na conclusão de mais esta etapa.

Ao CNPq e à FAPEMIG pelos recursos financeiros na compra dos equipamentos.

RESUMO

Ciclodextrinas são importantes oligossacarídeos cíclicos obtidos através da degradação enzimática do amido, constituídos por unidades básicas de α -D-glicopiranosose. As ciclodextrinas têm sido utilizada amplamente como reatores moleculares atuando de diversas formas, no controle cinético e termodinâmico de processos químicos. Cálculos nos níveis semi-empírico (PM3), Hartree-Fock (HF/6-31G(d)) e DFT (B3LYP) envolvendo um dímero de β -ciclodextrina (β -CD₂ur) ligado através de um grupo uréia (N,N'-Bis(6^A-deoxi- β -ciclodextrina-6^A-il)uréia) foram realizados com o intuito de identificar as conformações mais estáveis. Três conformações foram obtidas, denominadas C1, C2 e C3, com energias que indicam, nos três níveis, a estabilidade da conformação aumentando de C3 para C1.

Posteriormente foi estudada a inclusão do ânion indoxil e a isatina nas cavidades dos dímeros de conformação mais favorável, C1 e C2, na formação do índigo e da indirubina, através do método semi-empírico (PM3) e do método híbrido ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3). Os resultados indicaram que, para os reagentes, a inclusão é mais favorável através da cavidade maior dos dímeros nas formas C1 e C2. A formação dos intermediários indicou a conformação mais estável na forma C2, em acordo com a proposta experimental. O produto indirubina mostrou-se mais estabilizado quando incluso dentro da cavidade da forma C1. Os resultados mostraram que existe uma boa concordância com evidências experimentais reportadas na literatura sobre a formação da indirubina dentro da cavidade e o decréscimo na formação do índigo, evidenciando aspectos moleculares do efeito de molde da ciclodextrina.

Estudos de solvatação também foram realizados para os dímeros C1 e C2 e para a unidade básica que forma os cones de ciclodextrina, a α -D-glicopiranosose. Estes estudos indicaram resultados em boa concordância com dados reportados na literatura para a β -ciclodextrina, como a presença de sete moléculas de água no interior de cada cavidade dos dímeros C1 e C2. As ligações de hidrogênio soluto-solvente também foram analisadas, estando os resultados em bom acordo com os dados da literatura para a α -ciclodextrina e a β -ciclodextrina.

ABSTRACT

Cyclodextrins are important cyclic oligosaccharides obtained from enzymatic degradation of starch, constituted by basic units of α -D-glucopyranose. The cyclodextrins have been used largely as molecular reactors acting through several ways in the kinetic and thermodynamic control of chemical processes. Calculations at semi-empirical (PM3), Hartree-Fock (HF/6-31G(d)) and DFT (B3LYP/6-31G(d)) involving a β -cyclodextrin dimer (β -CD₂ur) linked by a urea group ((N,N'-Bis(6^A-deoxy- β -cyclodextrin-6^A-il)urea), was carried out aiming to identify the most favorable conformations. Three conformations were obtained, named C1, C2 and C3, with energies showing, at the three levels of theory, the conformational stability increasing from C3 to C1.

In the next step, the inclusion of reactive species, leading to indigo and indirubin formation inside the cavity of the two most stable dimers, C1 and C2, was studied by means of semi-empirical (PM3) and hybrid method ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3). The results indicate that for reactants, the inclusion toward the wider cavity is most favorable for dimers C1 and C2. The inclusion complex of the intermediate was found to be more stable in the form C2, supporting the experimental purpose. The indirubin product is more stabilized when inside the cavity of C1 dimer. The results show that exist a good agreement with experimental evidences reported in the literature about the indirubin formation inside the cavity and the decreasing in the formation of indigo, evidencing molecular aspects of the cyclodextrin templating effect.

Solvation studies also were carried out to these dimers and to the basic unit in the composition of the cyclodextrin cone, the α -D-glucopyranose. The results were in good agreement with the available data for β -cyclodextrin, with the presence of seven water molecules inside each cavity. The solute-solvent hydrogen bonds were also analyzed and the results found in good agreement with those reported for α -cyclodextrin and β -cyclodextrin.

LISTA DE FIGURAS

Introdução:

Figura 1 – ligação α -1,4 entre unidades de α -D-glicopiranosose	1
Figura 2 – α -amilose	1
Figura 3 – Representação do cone das ciclodextrinas	2
Figuras 4 – Estruturas das principais ciclodextrinas: (a) α -ciclodextrina, (b) β -ciclodextrina e (c) γ -ciclodextrina	2
Figura 5 – Hidrólise do triéster catalisada por uma metalociclodextrina ¹⁶	5
Figura 6 – Restrição à bromação na posição orto na acetoanilida ¹⁵	5
Figura 7 – Reação entre indoxil(1) e isatina(2) para produção de índigo(3) e indirubina(4)	6

Metodologia:

Figura 1 – Diagrama esquemático do Método do Campo Auto-Consistente (SCF).....	17
Figura 2 – Diagrama esquemático de camadas no método ONIOM para complexos de inclusão com ciclodextrinas.	19
Figura 3 – Definição das camadas para cálculos envolvendo soluto-solvente pelo método ONIOM.	20
Figura 4 – Esquema de extrapolação para um sistema particionado em duas (esquerda) e três (direita) camadas ²	21
Figura 5 – Estado $i+1$ obtido do estado i através do movimento da partícula com densidade de probabilidade uniforme em qualquer ponto da região sombreada $D(R_1)$ ⁷	26
Figura 6 – Aceitação de configurações geradas no método Monte Carlo ⁷	27
Figura 7 – Condições periódicas de contorno em duas dimensões. O quadrado central representa a célula fundamental de configuração inicial i , sendo as outras suas réplicas ⁹	27
Figura 8 – Diagrama esquemático do algoritmo de Metrópolis.	28
Figura 9 – Representação esquemática da estrutura de um líquido atômico e a representação dos picos da $G(r)$ correspondente. Figura copiada do Manual do Programa DICE ^{10, 11}	29

Resultados e Discussão:

Figura 1 – Definição dos ângulos de torção.	31
Figura 2 – Reação de formação do índigo e indirubina através de um mecanismo clássico de condensação.	32
Figura 3 – Dímero C1, vistas superior (a), lateral (b) e frontal (c), respectivamente.	34
Figura 4 – Dímero C2, vistas superior (a), lateral (b) e frontal (c), respectivamente.	34
Figura 5 – Dímero C3, vistas superior (a), lateral (b) e frontal (c), respectivamente.	34
Figura 6 – Definição dos parâmetros r , ω e δ	35
Figura 7 – Estruturas dos compostos investigados no processo de inclusão com os dímeros C1 e C2: (1) ânion indoxil, (2) isatina, (3) indirubina e (4) índigo.	37
Figura 8 – Reação de condensação de dois ânions indoxil na formação do índigo.	37

Figura 9 – Reação de condensação da isatina com ânion indoxil na formação da indirubina.....	37
Figura 10 – Possíveis formas de inclusão dos reagentes nas formas C1 e C2.	38
Figura 11 – R1@C1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade menor no dímero C1.....	39
Figura 12 – R2@C1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade menor no dímero C1 (isatina paralela ao eixo da ciclodextrina).	39
Figura 13 – R3@C1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade maior no dímero C1.....	40
Figura 14 – R2@C2: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade menor no dímero C2.....	40
Figura 15 – R3@C2: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade maior no dímero C2.....	41
Figura 16 – I1@C2: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) para o intermediário na conformação C2.....	43
Figura 17 – I1@C1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) para o intermediário na conformação C1.....	44
Figura 18 – Possíveis formas de inclusão dos produtos nas formas C1 e C2.....	45
Figura 19 – indirubina@C2-m1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) para formação da indirubina na conformação C2.....	46
Figura 20 – indirubina@C1-m1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) para formação da indirubina na conformação C1.....	47
Figura 21 – Representação esquemática dos parâmetros medidos para intermediários e produtos na síntese de índigo e indirubina.....	49
Figuras 22 e 23 – Intermediário da indirubina (Int-Indirubina) e indirubina (à direita)	50
Figura 24 – Vista superior dos intermediários int-indirubina (à esquerda) e int-indirubina-T.....	51
Figura 25 – Numeração dos átomos utilizada no input do DICE ²²	55
Figura 26 – Energia potencial por molécula para o sistema α -D-glicopiranosose - água. A linha pontilhada vertical indica os passos de termalização.....	56
Figura 27 – Função de distribuição radial entre as moléculas de solvente (água).....	57
Figura 28 – RDF entre os centros de massa da α -D-glicopiranosose e água.....	57
Figura 29 – RDF entre oxigênio tipo 1 (O1) da α -D-glicopiranosose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	58
Figura 30 – RDF entre oxigênio tipo 3 (O5) da α -D-glicopiranosose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	59
Figura 31 – RDF entre oxigênio tipo 4 (O6) da α -D-glicopiranosose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	59
Figura 32 – RDF entre oxigênio tipo 5 (O7) da α -D-glicopiranosose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	59
Figura 33 – RDF entre oxigênio tipo 6 (O8) da α -D-glicopiranosose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	60
Figura 34 – RDF entre oxigênio tipo 8 (O12) da α -D-glicopiranosose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	61
Figura 35 – RDF entre os hidrogênios de hidroxilas secundárias da α -D-glicopiranosose e o oxigênio da água.....	62

Figura 36 – RDF entre o hidrogênio da hidroxila primária da α -D-glicopiranosose e o oxigênio da água.....	62
Tabela 18 – Médias de ligações de hidrogênio entre α -D-glicopiranosose e água.....	62
Figura 37 – Quantidade de ligações de hidrogênio entre a água e a α -D-glicopiranosose obtidos via ORDER.....	63
Figura 38 – Representação das ligações de hidrogênio entre a água e a α -D-glicopiranosose obtidos via ORDER.....	64
Figura 39 – Representação dos tipos de átomos da simulação de Monte Carlo para os dímeros. Os átomos que compreendem o grupo uréia não são mostrados.....	65
Figura 40 – Variação de densidade para o dímero de conformação C1.....	66
Figura 41 – Variação de densidade para o dímero de conformação C2.....	66
Figura 42 – Variação de densidade para o dímero de conformação C2.....	67
Figura 43 – Energia potencial por molécula para o sistema C1 - água. A linha pontilhada vertical indica os passos de termalização.....	67
Figura 44 – Energia potencial por molécula para o sistema C2 - água. A linha pontilhada vertical indica os passos de termalização.....	68
Figura 45 – Energia potencial por molécula para o sistema C3 - água. A linha pontilhada vertical indica os passos de termalização.....	68
Figura 46 – RDF entre os centros de massa do dímero C1 e água. Representação do centro de massa (CM) aproximada.....	70
Figura 47 – RDF entre os centros de massa do dímero C2 e água.....	70
Figura 48 – RDF entre os centros de massa do dímero C3 e água.....	70
Figura 49 – RDF entre os centros de massa dos cones do dímero C1 e água.....	71
Figura 50 – RDF entre os centros de massa dos cones do dímero C2 e água.....	72
Figura 51 – RDF entre os centros de massa dos cones do dímero C3 e água.....	72
Figura 52 – RDF entre oxigênios secundários (tipo 4) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	73
Figura 53 – RDF entre oxigênios secundários (tipo 4) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	73
Figura 54 – RDF entre oxigênios secundários (tipo 4) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	74
Figura 55 – RDF entre hidrogênios de hidroxilas secundárias e o oxigênio da água.....	74
Figura 56 – RDF entre oxigênios glicosídicos (tipo 5) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	75
Figura 57 – RDF entre oxigênios glicosídicos (tipo 5) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	76
Figura 58 – RDF entre oxigênios glicosídicos (tipo 5) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	76
Figura 59 – Detalhe na aproximação da molécula de água do oxigênio glicosídico (indicado pela seta). As superfícies representam os limites de acessibilidade para o solvente.....	76
Figura 60 – RDF entre oxigênios piranosídicos (tipo 6) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	77
Figura 61 – RDF entre oxigênios piranosídicos (tipo 6) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	77

Figura 62 – RDF entre oxigênios piranosídicos (tipo 6) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.	78
Figura 63 – RDF entre oxigênios (tipo 7) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.	78
Figura 64 – RDF entre oxigênios (tipo 7) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.	79
Figura 65 – RDF entre oxigênios (tipo 7) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.	79
Figura 66 – RDF entre hidrogênios de hidroxilas primárias e o oxigênio da água.....	80
Figura 67 – RDF entre oxigênio carboxílico da uréia (tipo 15) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	80
Figura 68 – RDF entre oxigênio carboxílico (tipo 15) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	81
Figura 69 – RDF entre oxigênio carboxílico (tipo 15) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.....	81
Figura 70 – RDF entre oxigênio da água com, respectivamente, nitrogênio e hidrogênio da uréia do dímero C1.	82
Figura 71 – RDF entre oxigênio da água com, respectivamente, nitrogênio e hidrogênio da uréia do dímero C2.	82
Figura 72 – RDF entre oxigênio da água com, respectivamente, nitrogênio e hidrogênio da uréia do dímero C3.	83

Conclusões e Perspectivas:

Figura 1 – Alinhamento da isatina e do indoxil dentro de dos cones em dímeros diferentes.....	87
Figura 2 – Alinhamento da isatina e do indoxil dentro de dos cones no mesmo dímero.....	87

LISTA DE TABELAS

Introdução:

Tabela 1 – Algumas características da α -ciclodextrina, β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina ¹	3
--	---

Resultados e Discussão:

Tabela 1 – Definição dos ângulos de torção.....	31
Tabela 2 – Valores dos ângulos diedros, distâncias entre os centros de massa (r), ângulo (ω) e diedro (δ) obtidos no nível PM3.....	33
Tabela 3 – Energias relativas ΔE (kcal.mol ⁻¹) e Momento de Dipolo (μ/D) calculados em fase gasosa para as diferentes formas do dímero.....	36
Tabela 4 – Energia de interação <i>Host-Guest</i> para inclusão dos reagentes.....	41
Tabela 5 – Energia de interação <i>Host-Guest</i> para a inclusão do intermediário II.....	42
Tabela 6 – Energia de interação <i>Host-Guest</i> para a inclusão dos produtos.....	44
Tabela 7 – Energias absolutas obtidas na fase gasosa para os intermediários do índigo e indirubina (valores em Hartree).....	48
Tabela 8 – Energias absolutas obtidas na fase gasosa para os produtos índigo e indirubina (valores em Hartree).....	48
Tabela 9 – Ângulos diedros (θ) e distâncias ($r_{\text{indir-indig}}$) para os intermediários. Valores em ° e Å.....	49
Tabela 10 – Ângulos diedros (θ) e distâncias ($r_{\text{indir-indig}}$) para os produtos. Valores em ° e Å.....	49
Tabela 11 – Energias absolutas obtidas na fase gasosa para os intermediários indirubina e indirubina-T (valores em Hartree).....	50
Tabela 12 – Energias absolutas obtidas em água para os intermediários (valores em Hartree).....	51
Tabela 13 – Energias absolutas obtidas em água para os produtos (valores em Hartree).....	52
Tabela 14 – Energia de solvatação para os intermediários no vácuo e em água.....	52
Tabela 15 – Energia de solvatação para os produtos no vácuo e em água.....	53
Tabela 16 - Valores de σ , ϵ e carga (q) utilizados na simulação Monte Carlo.....	55
Tabela 17 – Número de coordenação para os oxigênios secundários.....	60
Tabela 19 - Valores de σ e ϵ utilizados na simulação de Monte Carlo para os dímeros.....	65
Tabela 20 – Distâncias interatômicas médias (r_m) e números de coordenação calculados através da $g(r)$ para o sistema dímero-água.....	69

Anexos:

Tabela 1 – Arquivo de parâmetros para a simulação com método Monte Carlo no <i>ensemble</i> NVT.....	90
Tabela 2 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no <i>ensemble</i> NVT na termalização.....	90
Tabela 3 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no <i>ensemble</i> NVT nas médias.....	90
Tabela 4 – Arquivo de parâmetros para a simulação com método Monte Carlo nos <i>ensembles</i> NPT e NVT para o dímero C1.....	91

Tabela 5 – Arquivo de parâmetros para a simulação com método Monte Carlo nos <i>ensembles</i> NPT e NVT para o dímero C2.....	95
Tabela 6 – Arquivo de parâmetros para a simulação com método Monte Carlo nos <i>ensembles</i> NPT e NVT para o dímero C3.....	99
Tabela 7 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no <i>ensemble</i> NPT.	103
Tabela 8 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no <i>ensemble</i> NVT na termalização.....	103
Tabela 8 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no <i>ensemble</i> NVT nas médias.	103

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	x
SUMÁRIO	xii
1. Introdução	1
2. Metodologia	11
2.1. Fundamentação Teórica.....	11
2.1.1. Mecânica Quântica.....	11
2.1.1.1. Aproximação de Born-Oppenheimer ¹	11
2.1.1.2. A Aproximação de Hartree-Fock ¹	13
2.1.1.3. O método SCF ¹	15
2.1.2. Métodos Híbridos – ONIOM ²	18
2.1.3. Método Monte Carlo.....	21
2.1.3.1. Algoritmo de Metrópolis ⁷⁻¹¹	24
2.1.3.2. Função de Distribuição Radial.....	28
3. Resultados e Discussão	31
3.1. Determinação da Geometria dos Dímeros.....	33
3.2. Geometrias de Inclusão.....	37
3.3. Estabilidade Relativa de Intermediários e Produtos em Fase Gasosa e em Água.....	47
3.4. Estudos de Solvatação Utilizando Simulação de Monte Carlo.....	53
3.4.1. α -D-glicopirranose.....	54
3.4.2. Dímeros.....	64
4. Conclusões e Perspectivas	86
5. Anexos	90
5.1. Arquivos de entrada para a simulação da α -D-glicopirranose.....	90
5.2. Arquivos de entrada na simulação dos dímeros C1, C2 e C3.....	91

1. Introdução

Os primeiros relatos a respeito de ciclodextrinas remontam do final do século XIX e início do século XX, e até o final do ano de 1997, já perfaziam cerca de 15000 publicações¹. As ciclodextrinas, também conhecidas como cicloamiloses, são importantes oligossacarídeos cíclicos formados a partir de unidades de α -D-glicopirranose (Figura 1) unidas entre si por ligações glicosídicas α -1,4¹⁻⁵.

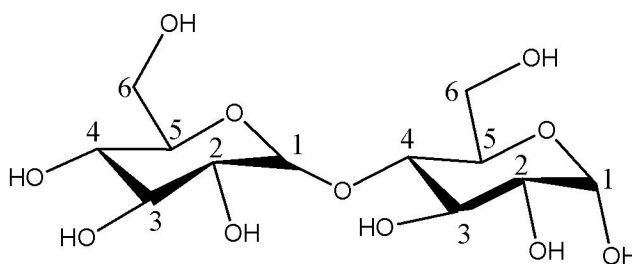


Figura 1 – ligação α -1,4 entre unidades de α -D-glicopirranose.

O principal método de obtenção desses compostos é através da degradação catalítica da α -amilose por uma bactéria do gênero *bacillus*. A α -amilose possui uma conformação de “escada em caracol” (Figura 2), possuindo pelo menos 100 unidades de α -D-glicopirranose na sua composição⁶.

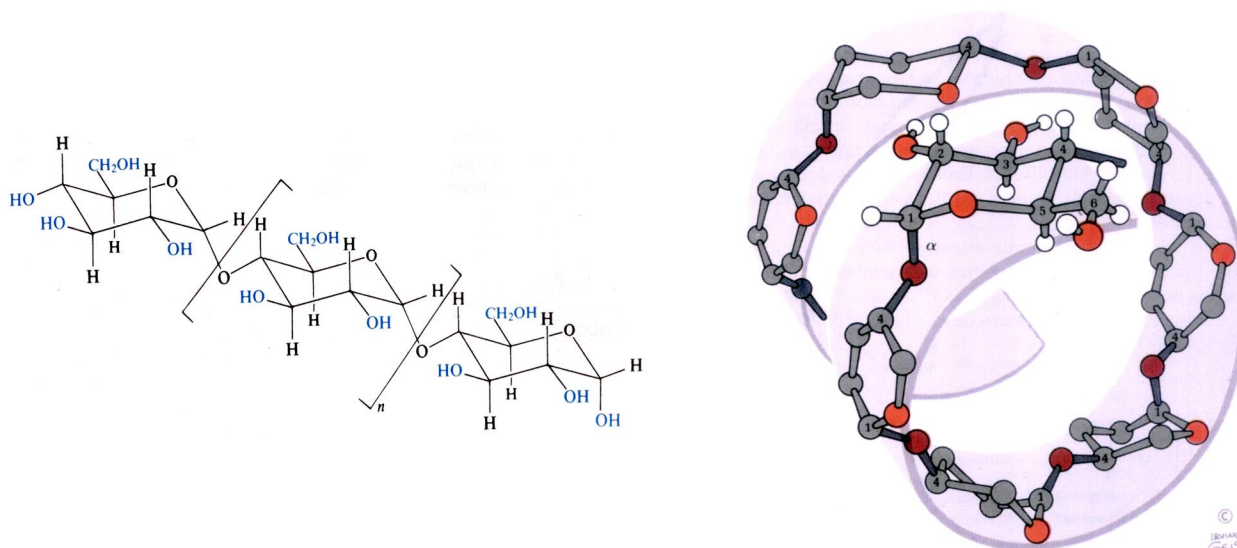


Figura 2 – α -amilose

Quando a α -amilose é submetida à enzima glicosiltransferase, as ligações α -1,4 se rompem e as frações menores formam compostos cíclicos chamados de ciclodextrinas (naturais). As estruturas formadas promovem a forma de cones truncados (Figura 3), sendo os principais representantes constituídos de seis, sete ou oito anéis de α -D-glicopiranosose e são chamados, respectivamente, de α -ciclodextrina (Figura 4a), β -ciclodextrina (Figura 4b) e γ -ciclodextrina (Figura 4c)³. Cada unidade de glicose possui uma “conformação rígida” em forma de cadeira e a única liberdade conformacional existente reside sobre a ligação C(6)-O(6) e nas ligações glicosídicas entre as unidade de α -D-glicopiranosose^{1,7}.

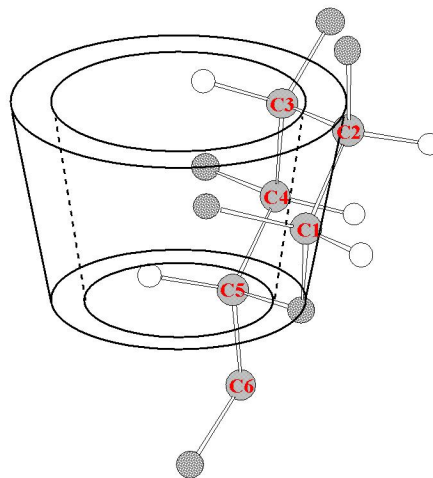
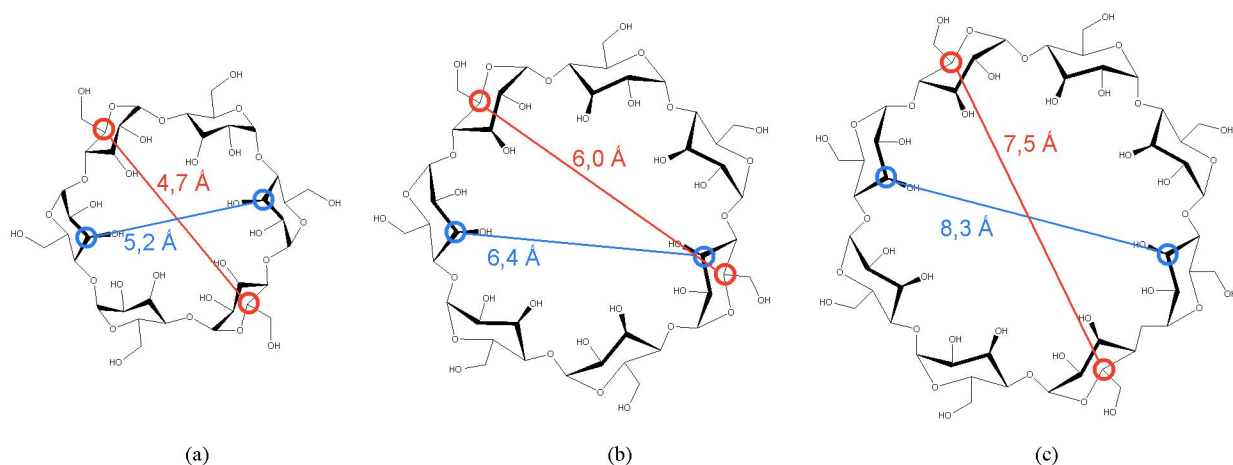


Figura 3 – Representação do cone das ciclodextrinas



Figuras 4 – Estruturas das principais ciclodextrinas: (a) α -ciclodextrina, (b) β -ciclodextrina e (c) γ -ciclodextrina .

As ciclodextrinas possuem algumas propriedades importantes que as tornam aplicáveis em várias áreas (ver Tabela 1). Dentre essas propriedades, as mais relevantes são a solubilidade em água por possuir um exterior hidrofílico (grupos OH nas extremidades do cone, voltados para o lado de fora) e uma cavidade hidrofóbica que permite a hospedagem de moléculas no seu interior. Isto torna viável a aplicação das ciclodextrinas como hospedeiros (*host*) na formação de

complexos de inclusão, onde no interior hidrofóbico da estrutura podem ser hospedadas moléculas que sejam pouco solúveis ou insolúveis em meio aquoso, que é o meio onde ocorrem esses tipos de reações. O outro aspecto importante para a estabilidade dos complexos de inclusão é que as moléculas devem ser capazes de se acomodar dentro do espaço existente na cavidade das ciclodextrinas (*size/shape fit concept*).

Tabela 1 – Algumas características da α -ciclodextrina, β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina¹.

Ciclodextrinas	α-ciclodextrina	β-ciclodextrina	γ-ciclodextrina
Número de unidades de glicopiranosose	6	7	8
Peso Molecular (anidro)	972,85	1134,99	1297,14
Solubilidade em água a 298,2 K, g/100mL	14,5	1,85	23,4
Diâmetro anular medido entre os H dos C5, Å	4,7	6,0	7,5
Diâmetro anular medido entre os H dos C3, Å	5,2	6,4	8,3
Comprimento do anel entre as hidroxilas primárias e secundárias	7,9 – 8,0	7,8 – 8,0	7,9 – 8,0
Volume do cone, Å ³	174	262	472
pKa O(2)H e O(3)H a 298,2 K	12,33	12,20	12,08

Os mecanismos que regem a formação dos complexos de inclusão são bastante complexos e dependem ainda de outros fatores. Na maioria dos casos, quando as moléculas conseguem se adaptar na cavidade das ciclodextrinas, o complexo de inclusão formado é 1:1. Entretanto, dímeros de ciclodextrinas podem acomodar moléculas maiores na proporção 2:1. Estes complexos de inclusão possuem uma aplicação mais específica na indústria farmacêutica. As demais aplicações das ciclodextrinas compreendem ainda as áreas de química analítica, síntese, catálise, bioquímica e na indústria de alimentos⁵.

As ciclodextrinas possuem a capacidade de se tornarem solúveis em solventes orgânicos, através da sua funcionalização completa ou parcial (substituição das hidroxilas por grupos de interesse)⁸. Os dímeros de ciclodextrina tem um campo de atuação importante porque permitem a manipulação de moléculas na obtenção de produtos específicos que são dificilmente obtidos quando o substrato está livre no meio reacional. O impedimento espacial conseguido ao se incluir o substrato na cavidade de um dímero de ciclodextrina aumenta a sua seletividade e o estudo das conformações possíveis destes dímeros pode fornecer meios de se prever a viabilidade da formação dos complexos de inclusão.

Grande parte do interesse no estudo de ciclodextrinas, sejam naturais ou modificadas, está no fato de formarem complexos com inúmeras moléculas de interesse, causando efeitos importantes no comportamento destas¹. Esta inclusão é definida em diferentes termos que

exprimem o mesmo significado, dentre os quais são mais difundidos termos como *complexos de inclusão*, *complexos hóspede-hospedeiro* ou, simplesmente, *complexos*. A estequiometria de formação destes complexos é variada, onde as mais comuns aquelas que apresentam a proporção 1:1 (CD:G), 1:2 (CD:G₂), 2:1 (CD₂:G) e 2:2 (CD₂:G₂)^{1, 5}, sendo que quase sempre, estas diferentes proporções coexistem no meio. A estabilidade de complexos de inclusão depende de vários fatores que contribuem para a energia do sistema e a estabilidade do complexo formado⁹⁻¹¹. Dentre eles, os mais relevantes são: a natureza da molécula que se incluirá; a interação entre a molécula inclusa e a hospedeira; a proporção entre a molécula-hóspede e a ciclodextrina; e a estabilidade conferida pela hidratação das ciclodextrinas. Como as ciclodextrinas possuem o formato de cone, as espécies podem ser inclusas por uma ou outra extremidade da cavidade e muitas vezes são a forma e o tamanho da molécula que vão definir como será a melhor acomodação no seu interior e, conseqüentemente, a via pela qual a inclusão ocorre interfere na estabilidade do complexo. A inclusão será sempre mais favorecida quanto maior for o caráter hidrofóbico da molécula a se incluir.

Há de se considerar também o efeito da água dentro da cavidade das ciclodextrinas, uma vez que a maior parte dos estudos acontece em meio aquoso. A quantidade variável destas moléculas, dependendo do tipo de ciclodextrina, influencia na estabilidade dos complexos. Quando existe a inclusão, as moléculas de água dentro da cavidade, que é hidrofóbica e abriga moléculas de água classificadas como ‘de alta energia’, são expulsas aumentando a estabilidade o complexo formado. Como ainda não se entende completamente o mecanismo associado à hidratação de ciclodextrinas^{7, 12-13}, costuma-se atribuir fatores que afetam a estabilidade dos complexos de inclusão, como a interação entre a molécula dentro da cavidade e a ciclodextrina.

Alguns estudos recentes têm mostrado a importância das ciclodextrinas como reatores moleculares, conforme relatado por Easton *et al*^{1, 14-18}. Em um desses estudos, uma β-ciclodextrina modificada na forma de um complexo de cobre catalisa a reação de hidrólise de um fosfato triéster (Figura 5)¹⁶. Esses tipos de compostos organofosforados estão presentes em inseticidas e agentes que atuam no sistema nervoso sendo de grande interesse sua degradação, uma vez que contaminam o solo e a água. Quando os complexos de cobre 6^A-(2-aminoetilamino)-6^A-deoxi-β-ciclodextrina e 6^A-(3-aminopropilamino)-6^A-deoxi-β-ciclodextrina catalisam a hidrólise do 4-tert-butil-2-nitrofenil dimetil fosfato, a velocidade de reação para cada complexo é aumentada em mais de 95000 e 70000 vezes, respectivamente, do que estando o mesmo fosfato livre no meio reacional.

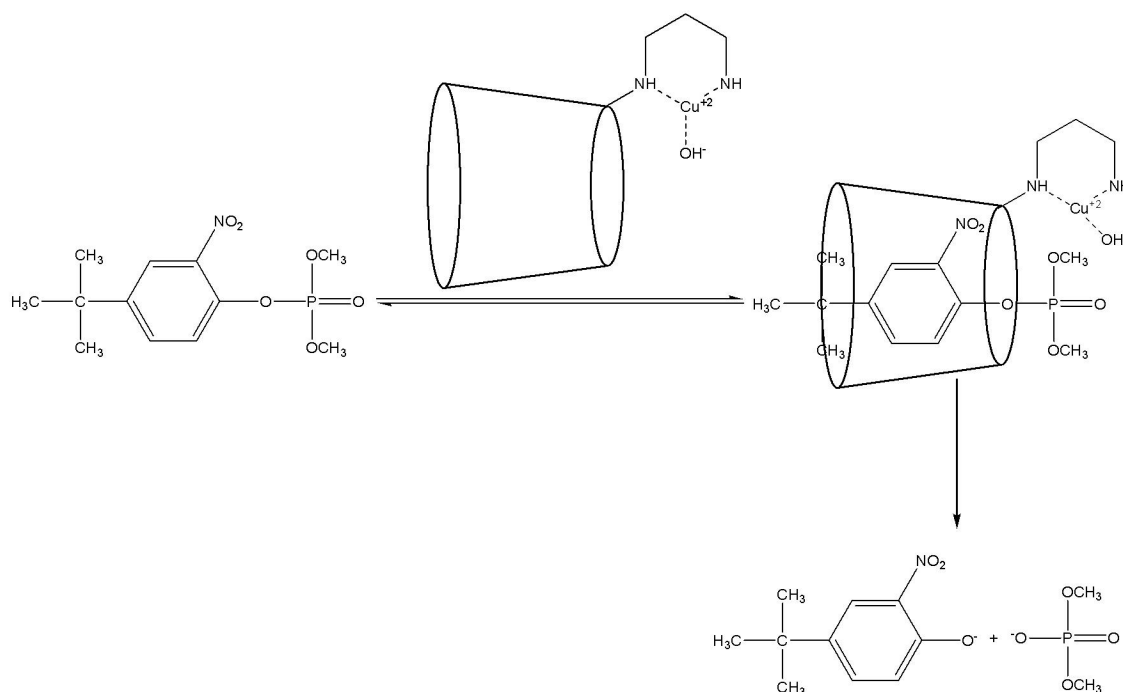


Figura 5 – Hidrólise do triéster catalisada por uma metalociclodextrina¹⁶.

Outro estudo, dos mesmos autores¹⁵, indica que na bromação da acetanilida há mudanças consideráveis na taxa de substituição na posição *para* em relação à *orto* quando a acetanilida está incluída dentro da cavidade de uma ciclodextrina, onde o produto bromado na posição *para* possui uma porcentagem superior a 98% contra 56% quando o substrato está livre no meio reacional (Figura 6).

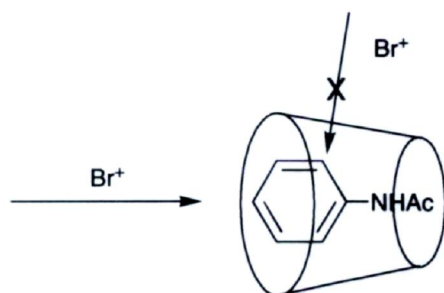


Figura 6 – Restrição à bromação na posição orto na acetanilida¹⁵.

Ciclodextrinas também podem controlar a orientação de substratos e reagentes. Em estudos recentes, Easton *et al* (Figura 7)^{1,17-18} relataram que um dímero de β -ciclodextrina, o N,N'-Bis(6^A-deoxi- β -ciclodextrina-6^A-il)uréia (β -CD₂ur), atua como um reator molecular na reação de formação de índigo (3) e de indirubina (4). Quando em presença do dímero, o indoxil (1) e a isatina (2) têm sua “reatividade” relativa alterada pela sua complexação dentro da cavidade.

A proposta dos autores é que o dímero parece alinhar favoravelmente a isatina com o ânion indoxil dentro da cavidade alterando as taxas de formação do índigo e da indirubina na proporção de 1:1,2, respectivamente, para 0,03:1,0 quando os mesmos estão complexados nas cavidades. Resultados mais expressivos são obtidos quando é usado sulfonato de isatina no lugar de isatina¹⁶, onde as taxas de obtenção livre no meio reacional são de 17,8:1 para índigo e sulfonato de indirubina contra um valor de aproximadamente 0,004:1 quando complexados.

Apesar das evidências experimentais, o mecanismo imposto pela ciclodextrina no sentido de favorecer o isômero indirubina, ainda não é completamente entendido. Até o presente momento, as estruturas da ciclodextrina e seus complexos de inclusão com índigo e indirubina não foram elucidadas, portanto, estudos nesta direção são fundamentais para o entendimento do processo em questão no nível molecular.

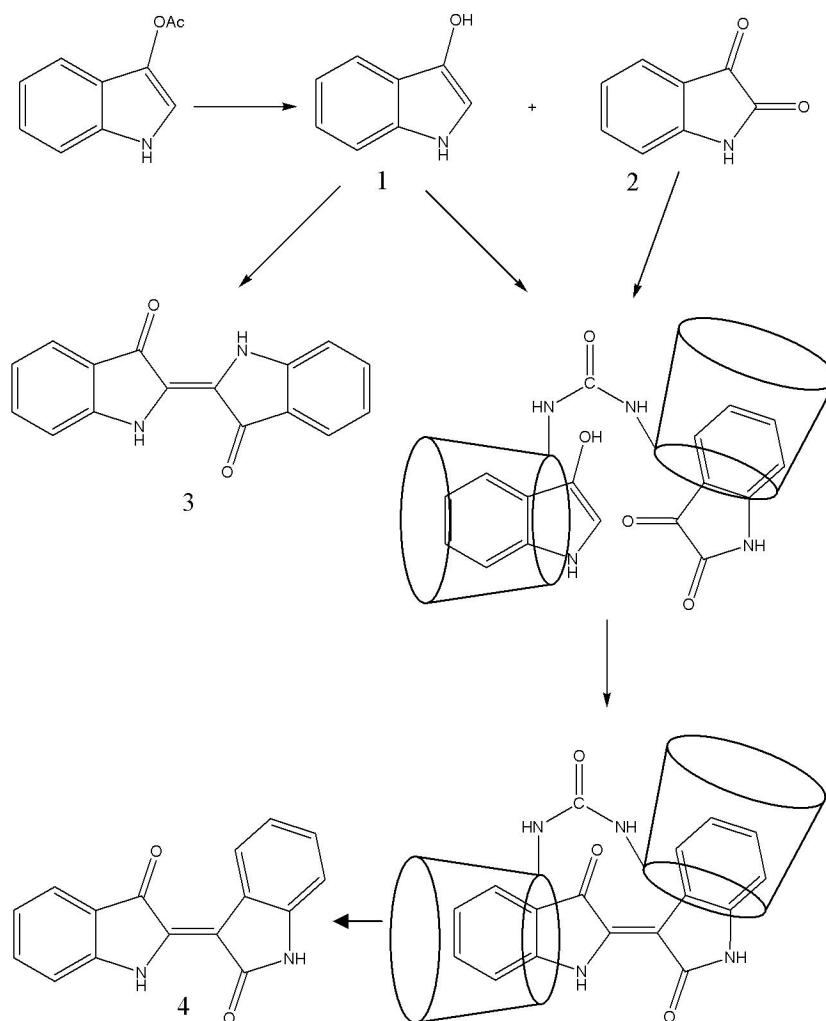


Figura 7 – Reação entre indoxil(1) e isatina(2) para produção de índigo(3) e indirubina(4).

A utilização de métodos e metodologias teóricas tem se tornando um caminho útil na determinação de estruturas e propriedades desses sistemas. Liu e Guo⁹ relataram em seu artigo

um estudo sobre o uso de alguns métodos mecânico-quânticos para se estudar as ciclodextrinas, dentre os quais o método semiempírico PM3 foi o mais amplamente aplicado, sendo usado também métodos da teoria do funcional de densidade (DFT) (B3LYP/3-21G(d)) para cálculos envolvendo energia de radicais e estados excitados. Os métodos semi-empíricos avaliados pelos autores foram o CNDO, MNDO, AM1 e PM3⁹. Na opinião dos autores, o CNDO é o método que possui o nível mais baixo para o tratamento de sistemas como CD. Estudos realizados forneceram resultados conclusivos sobre o dipolo das ciclodextrinas e estruturas próximas aos dados no estado sólido obtidos por difração de raios-X. O método MNDO indicou alguns problemas ao superestimar repulsões entre átomos separados pela distância de van der Waals e esse erro foi corrigido no método AM1. Assim, desde 1995, os métodos AM1 e PM3 fizeram com que alguns grupos se preocupassem em averiguar a sua performance¹⁹. A conclusão indica que o método PM3 fornece melhores resultados na otimização das estruturas, enquanto o método AM1 tende a fornecer melhores resultados relacionados às energias. Métodos *ab initio* e DFT também foram aplicados. Além de tomarem um tempo de CPU muito maior para os cálculos do que aqueles demandados pelos métodos semi-empíricos, são difíceis de usar para otimizar a estrutura das CD e seus complexos, restringindo-se seu uso a cálculos de energia sem otimização de geometria^{12, 20}.

Alguns estudos com sistemas envolvendo inclusão de moléculas dentro da cavidade de ciclodextrinas têm usado métodos híbridos para contornar limitações nos custos de cálculos de maior nível de teoria sem comprometer os resultados. Alguns desses estudos foram realizados por Moreno *et al*^{21, 22} com 2-(2'-hidroxifenil)-4-metiloxazol para averiguar a transferência de próton intramolecular foto-induzida em fase gasosa e dentro da cavidade de uma β -ciclodextrina. Neste trabalho foram utilizados métodos semi-empíricos, *ab initio* e híbridos. Para a molécula livre foram usados métodos *ab initio* e quando encapsulado dentro da ciclodextrina, o método utilizado foi o ONIOM²³, onde se definiu dois níveis de teoria diferentes para as duas partes consideradas no estudo. Na primeira (baixo nível), a ciclodextrina foi tratada no nível semi-empírico PM3 e na segunda (alto nível), a molécula encapsulada foi tratada pelos mesmos métodos *ab initio* utilizados em fase gasosa. Os resultados obtidos indicam que não há diferença significativa entre a transferência do próton em fase gasosa ou encapsulada dentro da ciclodextrina. Também mostram que o efeito do confinamento na transferência do próton intramolecular não é negligenciável e que a rotação do tautômero mais estável de um dos sistemas é muito mais lenta quando a molécula está inserida dentro da cavidade da ciclodextrina devido a um incremento na rigidez da mesma.

Outro estudo de Moreno *et al*²⁴ compara vários métodos computacionais empregados para a otimização de geometria de sistemas supramoleculares, como campos de força mecânico-moleculares, métodos semi-empíricos e métodos híbridos (ONIOM). Dentre os métodos semi-empíricos usados nos cálculos, estão o MNDO, AM1, PM3. Devido à complexidade do sistema estudado (o mesmo citado anteriormente), foi usado o método híbrido ONIOM de duas formas diferentes. Numa delas mistura-se métodos mecânicos quânticos com mecânica molecular, QM:MM (IMOMM) e apenas métodos mecânico quânticos, QM:QM (IMOMO). Os resultados mostraram duas configurações de menor energia, que em razão da grande quantidade de métodos usados nos cálculos, apresentaram resultados bastante diferentes. Dentre os métodos empregados, o PM3 quando aplicado na camada de menor nível de teoria para QM:QM, não mostrou mudanças na geometria. Por outro lado, métodos *ab initio* forneceram bons resultados com o apropriado conjunto de bases escolhido, mas se mostraram muito caros computacionalmente para esse caso.

A aplicação do método ONIOM para o estudo de moléculas complexadas no interior de ciclodextrinas e os resultados obtidos até agora serviram de motivo para a escolha dos métodos empregados no desenvolvimento do presente trabalho^{21,22,24}. De uma forma geral, a proposta envolve a determinação de estruturas do dímero de ciclodextrina representado na Figura 7 e seus complexos de inclusão com as espécies reativas envolvidas na formação dos isômeros, índigo e indirubina, além de propriedades termodinâmicas dos processos reativos.

Referências

- [1] Easton, Christopher J., Lincoln, Stephen F., *Modified Cyclodextrins: scaffolds and templates for supramolecular chemistry*, Imperial College Press, London, 1999.
- [2] W. Saenger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 19 (1980) 344.
- [3] S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1457.
- [4] K. A. Connors, *Chem. Rev.*, 97 (1997) 1325.
- [5] J. Szejtli, *Chem. Rev.*, 98 (1998) 1743.
- [6] Voet, D. and Voet, J. G., *Biochemistry*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc., U.S.A. pp. 262, 1995.
- [7] Georg, H. C., Estudo Teórico da Estabilidade Estrutural e Solvatação Hidrofílica da α -Ciclodextrina. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2002.
- [8] M. van den Boogard, Cyclodextrin-containing Supramolecular Structures from pseudo-polyrotaxanes towards molecular tubes, insulated molecular wires and topological networks. Tese de Doutorado. Universidade de Groningen. Holanda, 2003.
- [9] L. Liu, Q.-X. Guo, *J. Incl. Phenom.* 50 (2004) 95 e referências citadas.
- [10] K. B. Lipkowitz, *Chem. Rev.*, 98 (1998) 1829.
- [11] E. A. Castro, D. A. J. Barbiric, C. S. Nascimento, Jr., W. B. De Almeida, H. F. Dos Santos, *Molecular Simulations*, 32 (2006) 623.
- [12] C. S. Nascimento Jr., H. F. dos Santos, W. B. Almeida, *Chem. Phys. Lett.*, 397 (2004) 422.
- [13] H. C. Georg, K. Coutinho, S. Canuto, *Chem. Phys. Lett.*, 413 (2005) 16.
- [14] L. Barr, P. G. Dumanski, C. J. Easton, J. B. Harper, K. Lee, S. F. Lincon, A. G. Meyer, J. S. Simpson, *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 50 (2004) 19.
- [15] C. J. Easton, S. F. Lincoln, L. Barr, H. Onagi, *Chem. Eur. J.*, 10 (2004) 3120.
- [16] L. Barr, C. J. Easton, K. Lee, S. F. Lincon, J. S. Simpson, *Tetrahedron Letters*. 43 (2002) 7797.
- [17] C. J. Easton, J. B. Harper, S. F. Lincoln, *New J. Chem.*, (1998) 1163.
- [18] J. B. Harper, C. J. Easton, S. F. Lincoln, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 5815.
- [19] M. A. F. O. Brito, C. S. Nascimento Jr., H. F. dos Santos, *Química Nova* 27 (2004) 882.
- [20] C. S. Nascimento Jr., C. P. A. Anconi, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida, *J. Phys. Chem. A*, 109 (2005) 3209.
- [21] R. Casadesús, M. Moreno, J. M. Lluch; *Chem. Phys. Lett.*, 356 (2002) 423.

- [22] R. Casadesús, M. Moreno, J. M. Lluch; *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 173 (2005) 365.
- [23] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *Journal of Molecular Structure-Theochem*, 253 (1999) 694.
- [24] R. Casadesús, M. Moreno, A. González-Lafont, J. M. Lluch, M. P. Repasky, *Journal of Computational Chemistry*, 25 (2004) 99.

2. Metodologia

2.1. Fundamentação Teórica

2.1.1. Mecânica Quântica

Estudos computacionais de sistemas químicos, principalmente moléculas, têm sido uma importante ferramenta para se prever e justificar propriedades destes sistemas. O conjunto de conhecimentos que permite o constante aprimoramento das técnicas e o desenvolvimento de cálculos é baseado na mecânica quântica, visto que sistemas microscópicos não podem ser descritos com precisão usando-se a mecânica clássica. Em virtude da complexidade de sistemas moleculares e do número extremamente elevado de variáveis que interferem diretamente no comportamento dos mesmos, existe a necessidade de se fazer uso de aproximações que tornem viáveis a obtenção de dados com o menor custo computacional e com resultados mais perto dos reais. Alguns dos aspectos teóricos relacionados à mecânica quântica e suas implicações, bem como a maneira como as aproximações e os cálculos são efetuados, serão brevemente relatados a seguir, lembrando que, de acordo com o composto que se quer estudar, da precisão dos cálculos que se quer obter e, obviamente, da disponibilidade de recursos computacionais, pode-se optar por um determinado “pacote” computacional que vai melhor representar a necessidade e a fidelidade do estudo em questão.

2.1.1.1. Aproximação de Born-Oppenheimer¹

A primeira aproximação usada nos cálculos mecânico-quânticos para moléculas é a aproximação de Born-Oppenheimer. Primeiramente, existe a necessidade de se representar as espécies químicas (moléculas, átomos) corretamente. Para tal fim, podemos descrever um sistema formado por M núcleos e N elétrons especificando um conjunto de vetores posição (\mathbf{R}_A para os núcleos e \mathbf{r}_i para os elétrons) em um sistema de referência convenientemente escolhido. Deste sistema teremos que calcular a energia total através da equação de Schrödinger (Eq. [1]), independente do tempo levando em consideração as principais interações presentes.

$$\hat{H}|\Phi\rangle = \varepsilon|\Phi\rangle \quad [1]$$

onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano que atua na função de onda $|\Phi\rangle$ e ε é o autovalor energia (um fator constante) aplicado à mesma função de onda $|\Phi\rangle$. Como é inviável solucionar a equação de Schrödinger analiticamente para sistemas multi-elétrônicos levando em conta todas as interações elétron-elétron, núcleo-núcleo e elétron-núcleo para encontrar a energia exata, algumas aproximações são necessárias para tornar viável a obtenção de resultados relativos aos sistemas de interesse.

Uma destas aproximações, desenvolvida pelos cientistas Max Born e Robert Oppenheimer, considera que, como os núcleos são muito mais pesados que os elétrons, eles se movem mais devagar. Então, considera-se que os elétrons estão se movendo em um campo de potencial constante formado pelos núcleos. O Hamiltoniano para N elétrons e M núcleos é descrito em termos de unidades atômicas conforme a Eq. [2].

$$H = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad [2]$$

onde o primeiro termo representa o operador energia cinética dos elétrons, o segundo termo é o operador energia cinética do núcleo, o terceiro termo representa as atrações coulombianas entre elétrons e núcleo, o quarto termo representa a repulsão entre elétrons e o quinto termo representa a repulsão entre os núcleos.

O segundo termo da Eq. [2] que envolve a energia cinética do núcleo, pode ser desprezado e o último termo, que é a repulsão entre os núcleos pode ser considerado constante. Os termos que sobram constituem o Hamiltoniano eletrônico (Eq. [3]) e descrevem o movimento dos elétrons no campo de potencial formado pelos núcleos.

$$H_{elet} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad [3]$$

A solução da equação de Schrödinger para o hamiltoniano eletrônico é a função de onda eletrônica (Eq. [4]) que descreve a movimentação dos elétrons e depende explicitamente das coordenadas eletrônicas e parametricamente das coordenadas dos núcleos, ou seja, para cada arranjo dos núcleos as coordenadas da função de onda mudam.

$$\Phi_{elet} = \Phi_{elet}(\{r_i\}; \{R_A\}) \quad [4]$$

A energia eletrônica (ε_{elet}) adicionada ao termo de repulsão nuclear (Eq. [5]) define a superfície de energia potencial (PES) a qual estabelece o potencial para o movimento dos núcleos.

$$U(R_A) = \varepsilon_{elet} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad [5]$$

Portanto, o Hamiltoniano nuclear pode ser utilizado para descrever a vibração, rotação e translação de uma molécula (Eq. [6]).

$$H_{Nucl} = -\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + U(R_A) \quad [6]$$

A aproximação de Born-Oppenheimer fornece bons resultados para a geometria de equilíbrio de moléculas e pode ser também usada para o cálculo de forças intermoleculares, por exemplo.

2.1.1.2. A Aproximação de Hartree-Fock¹

O próximo passo para se entender as aproximações necessárias nos cálculos mecânico-quânticos é a descrição do método de Hartree-Fock que é de substancial importância porque descreve os cálculos *ab initio* e é o ponto de partida para se agregar outros fatores nos cálculos, como a correlação eletrônica. A correlação eletrônica é definida como a diferença entre a energia não-relativística exata do sistema e a energia de Hartree-Fock obtida no limite em que o conjunto de bases se aproxima da completude. Como a energia de Hartree-Fock é um pouco maior do que a energia exata, a energia de correlação é negativa.

O método de Hartree-Fock parte do princípio de que podemos ter a melhor aproximação para o estado fundamental de um sistema de N elétrons através de um determinante único de spins-orbitais, (χ), chamado de determinante de Slater (Eq. [7]), obtidos de forma a minimizar a energia E_0 (Eq. [8]).

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_1 \chi_2 \cdots \chi_a \chi_b \cdots \chi_N\rangle \quad [7]$$

$$E_0 = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle \quad [8]$$

O conjunto de spin-orbitais que melhor descrevem o estado de um sistema são aqueles que minimizam E_0 e são obtidos através do método variacional¹, cujo resultado é uma equação na forma não-canônica (Eq. [9]) que é posteriormente transformada na forma canônica (Eq. [10]).

$$f|\chi_a\rangle = \sum_{b=1}^N \varepsilon_{ba} |\chi_b\rangle \quad [9]$$

$$f|\chi_a\rangle = \varepsilon_a |\chi_a\rangle \quad [10]$$

onde f é o operador de Fock (operador de um elétron), definido conforme a Eq. [11]:

$$f(i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + v^{HF}(i) \quad [11]$$

onde os dois primeiros termos da equação constituem o operador de Hartree ($h(i)$) e o termo $v^{HF}(i)$ é o potencial médio “sentido” pelo elétron i na presença dos outros elétrons. Este termo depende dos spin-orbitais dos elétrons vizinhos e muda a cada novo conjunto de spin-orbitais atribuídos a eles. Como existem infinitas soluções para a equação de Hartree-Fock e um número também infinito de spins-orbitais, a solução da equação de Hartree-Fock é obtida introduzindo-se um conjunto finito de funções de base espaciais $\{\phi_\mu(r) | \mu=1, 2, \dots, K\}$. Desta forma teremos um conjunto de N spin-orbitais ocupados χ_i que dependem da função de onda do elétron i com spin α ou β . A parte espacial dos spin-orbitais pode ser expandida linearmente em termos de um conjunto conhecido de funções $\{\phi_\mu\}$ (Eq. [12]).

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \phi_\mu \quad i = 1, 2, \dots, K \quad [12]$$

Se este conjunto de funções de base for completo a expansão será exata e qualquer tipo de funções de bases (ϕ_μ) poderá ser usado. Entretanto, isto tornaria o custo computacional demasiadamente grande, o que torna inviável sua utilização. Então, é escolhido um conjunto finito de funções de base que melhor represente os orbitais moleculares $\{\psi_i\}$, particularmente, para aqueles orbitais $\{\psi_a\}$ ocupados em $|\Psi_0\rangle$. Para que a expansão (Eq. [12]) seja aplicável,

truncamos a mesma escolhendo um conjunto finito de funções de base conhecidas e substituímos na equação de Hartree-Fock (Eq. [13]) para obter a matriz $C_{\mu i}$.

$$f(1) \sum_{\nu} C_{\mu \nu} \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu} C_{\mu \nu} \phi_{\nu}(1) \quad [13]$$

Multiplicando a equação [13] por $\phi_{\nu}^*(1)$ e integrando sobre todo o espaço, a transformamos em uma equação matricial (Eq. [14]), onde definimos duas matrizes, a matriz de overlap (Eq. [15]) e a matriz de Fock (Eq. [16]).

$$\sum_{\nu} C_{\nu i} \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) f(1) \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \int dr_1 \phi_{\mu}^* \phi_{\nu}(1) \quad [14]$$

$$S_{\mu \nu} = \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1) \quad [15]$$

$$F_{\mu \nu} = \int dr_1 \phi_{\mu}^*(1) f(1) \phi_{\nu}(1) \quad [16]$$

Assim, podemos escrever a equação de Hartree-Fock integrada (Eq. [17]) como

$$\sum_{\nu} F_{\mu \nu} C_{\nu i} = \varepsilon_i \sum_{\nu} S_{\mu \nu} C_{\nu i} \quad i = 1, 2, \dots, K \quad [17]$$

A Eq. [17] é chamada de equação de *Rootham* e pode ser escrita (Eq. [18]) como

$$FC = SC\varepsilon \quad [18]$$

A solução desta equação é feita através do método de campo auto-consistente, descrito a seguir.

2.1.1.3. O método SCF¹

O conjunto de equações de Hartree-Fock precisa ser desenvolvida iterativamente através do método do campo auto-consistente (SCF). Este é um método iterativo para o qual se especifica a molécula através de um conjunto de coordenadas nucleares $\{\mathbf{R}_A\}$, números atômicos $\{Z_A\}$ e o número de elétrons N e o conjunto de bases $\{\phi_{\mu}\}$ e calcula-se a integral de *overlap*

($S_{\mu\nu}$), a matriz core-Hamiltoniano ($H_{\mu\nu}^{CORE}$) (Eq. [19]) e as integrais de dois elétrons ($(\mu\nu|\lambda\sigma)$) (Eq. [20]).

$$S_{\mu\nu} = \int dr_1 \phi_\mu^*(1) \phi_\nu(1)$$

$$H_{\mu\nu}^{CORE} = \int dr_1 \phi_\mu^*(1) h(1) \phi_\nu(1) \quad [19]$$

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \int dr_1 dr_2 \phi_\mu^*(1) \phi_\nu(1) r_{12}^{-1} \phi_\lambda^*(2) \phi_\sigma(2) \quad [20]$$

A seguir, diagonaliza-se a matriz de *overlap* (S) para se obter uma matriz transformação X (Eq. [21]) e atribui-se um valor aleatório para C^a para o cálculo da matriz densidade (P) (Eq. [22]).

$$X^\dagger S X = 1 \quad [21]$$

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_a^{N/2} C_{\mu a} C_{\nu a}^* \quad [22]$$

O valor obtido para a matriz densidade P é usado para calcular a matriz de dois elétrons G (Eq. [23]) e, em seguida, substituída na Eq. [24] para se encontrar um valor para a matriz de Fock (F).

$$G_{\mu\nu} = \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} [(\mu\nu|\sigma\lambda) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\sigma\nu)] \quad [23]$$

$$F_{\mu\nu} = G_{\mu\nu} + H_{\mu\nu}^{CORE} \quad [24]$$

O valor da matriz de Fock calculado pela Eq. [24] é usado para se obter a matriz transformada de Fock (F') (Eq. [25]) que será diagonalizada para se obter C' (Eq. [26]). Com o valor de C', podemos encontrar um novo valor de C através da Eq. [27] e calcular uma nova matriz densidade (P) (Eq. [22]).

^a O método SCF atribui como tentativa inicial uma matriz de Fock “efetiva” obtida através do método de cálculo semi-empírico estendido de Hückel ao invés de estipular um valor qualquer para C a fim de obter P.

$$F' = X^\dagger F X \quad [25]$$

$$F' C' = C' \varepsilon \quad [26]$$

$$C = X C' \quad [27]$$

Se o cálculo da nova matriz densidade (P) não variar em relação ao último valor encontrado, então temos uma convergência e as propriedades de interesse podem ser calculadas com a matriz P . Caso o valor não tenha convergido, retorna-se à Eq. [23] para repetir todo o processo até obter a convergência. Um resumo esquemático do método SCF é dado na Figura 1.

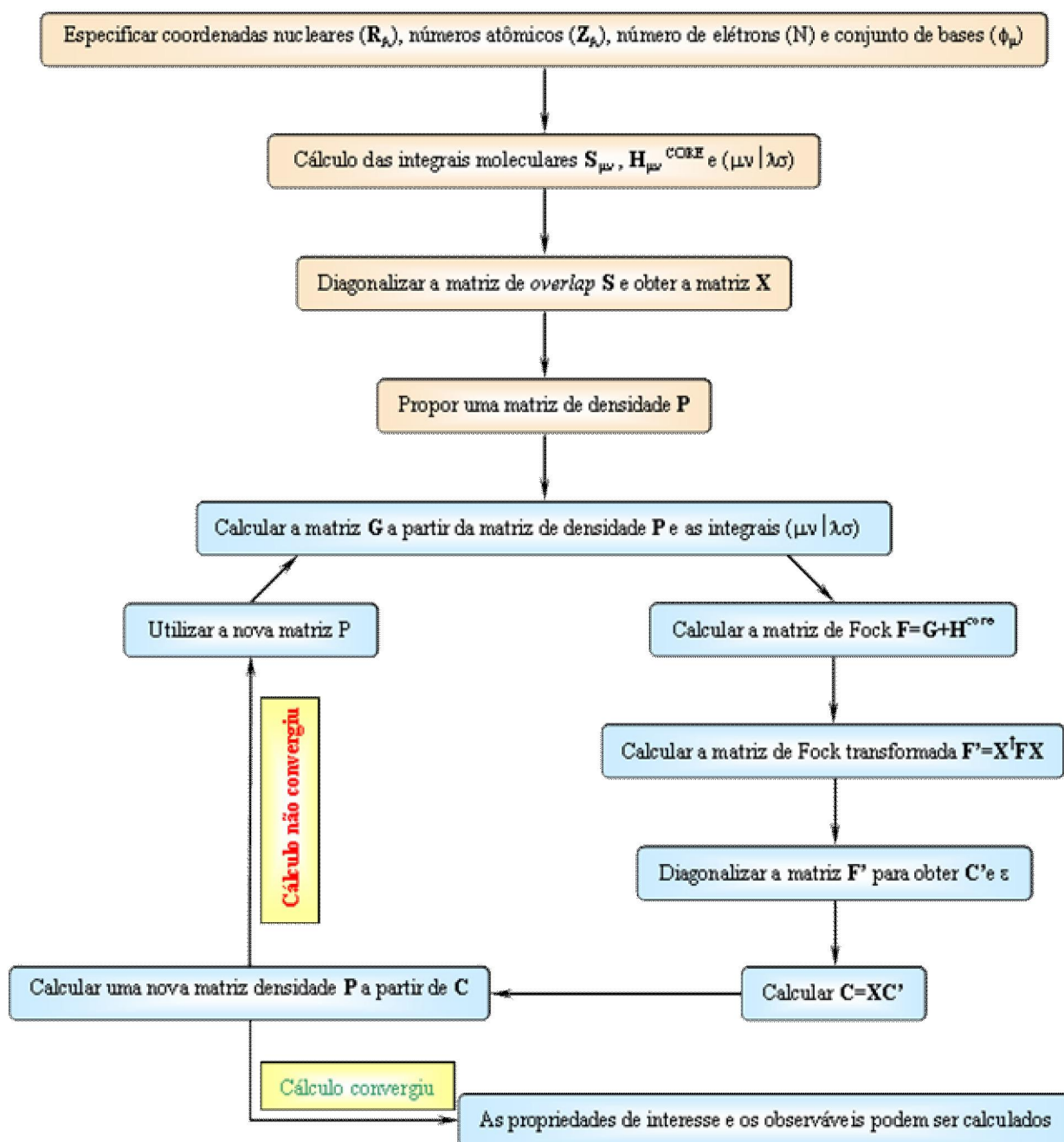


Figura 1 – Diagrama esquemático do Método do Campo Auto-Consistente (SCF).

Cabe ressaltar que quanto maior for o conjunto de funções de base, mais perto do limite de HF serão os resultados dos cálculos, devido a maior flexibilidade na expansão dos spin-orbitais, e menor será a energia do estado fundamental encontrada (teorema variacional). As funções de base podem se estender até o limite de Hartree-Fock, que na prática para sistemas maiores é inviável devido ao grande dispêndio de tempo e a necessidade de recursos computacionais mais avançados e em maior quantidade.

2.1.2. Métodos Híbridos – ONIOM²

Um dos problemas enfrentados para se efetuar cálculos mecânico-quânticos em sistemas com um grande número de átomos é a necessidade de um conjunto apropriado de *hardware* que minimize o tempo de CPU. Os métodos disponíveis para a obtenção de propriedades de interesse em sistemas químicos, exigem diferentes demandas de tempo computacional em função da escolha do método empregado para derivá-las. Desta forma, sistemas químicos que abrangem cálculos de sistemas supramoleculares como, por exemplo, complexos de inclusão e proteínas tornam inviáveis resultados mais precisos obtidos por métodos computacionais menos criteriosos e acurados.

O desenvolvimento de métodos que possibilitem o tratamento de uma molécula grande, ou um sistema com várias moléculas, como no caso de sistemas soluto/solvente, minimizando os custos de obtenção de resultados, tem sido amplamente pesquisado nos últimos anos³. Um desses métodos é chamado de ONIOM² e consiste na divisão do sistema em duas ou três partes diferentes, que podem ser tratadas em diferentes níveis de teoria. Assim, uma parte do sistema pode ser tratada num nível de teoria mais alto (em geral a parte do sistema que é alvo de maior interesse) e o restante do sistema pode ser tratado num nível mais baixo de teoria, definindo então (Figura 2), duas camadas distintas tratadas de forma diferenciada, mas relacionadas entre si. Portanto, supondo um sistema de duas camadas com a camada X tratada em alto nível e a camada Y em baixo nível, a energia total do sistema, E(X-Y), é dada como:

$$E(X-Y) = E_{\text{Alto}}(X) + E_{\text{Baixo}}(Y) + E_{\text{Inter}}(X, Y) \quad [28]$$

onde $E_{\text{Entre}}(X, Y)$ é a energia de interação entre as duas camadas. Esta abordagem é chamada de ‘esquema de conexão’. Podemos ainda definir a energia para o sistema de uma outra forma, chamada de ‘esquema de extrapolação’, onde a energia total do sistema é dada por:

$$E(X-Y) = E_{\text{Baixo}}(X-Y) - E_{\text{Baixo}}(X) + E_{\text{Alto}}(X)$$

[29]

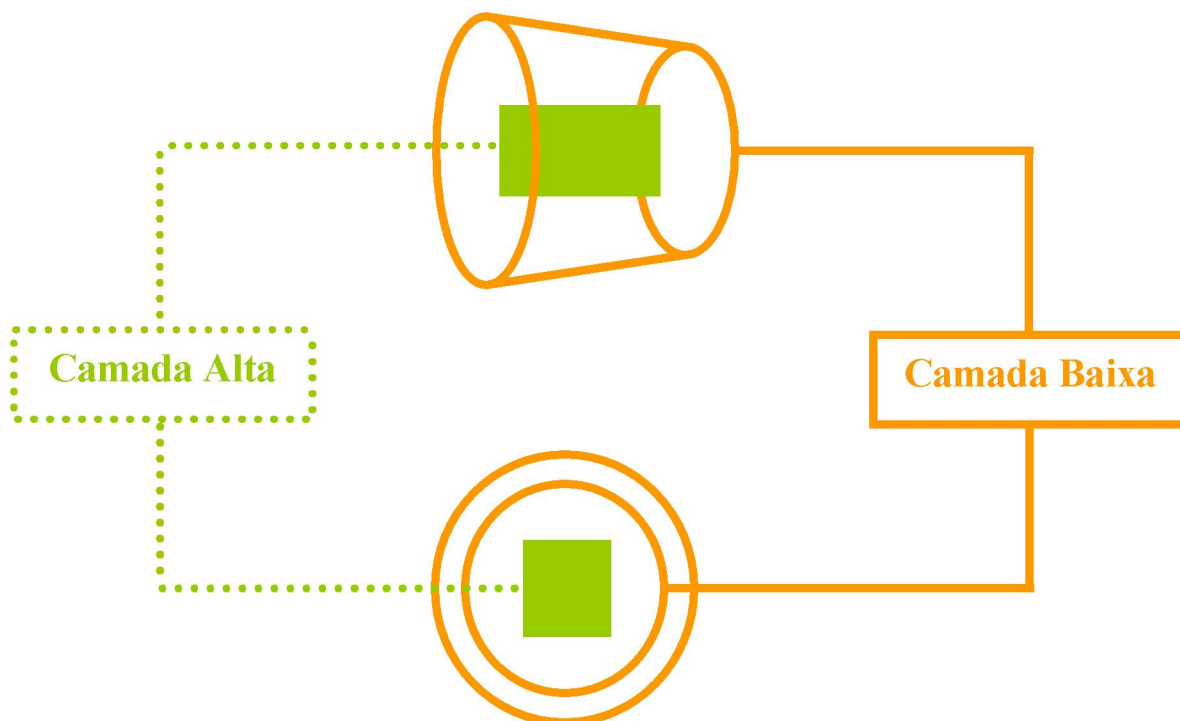


Figura 2 – Diagrama esquemático de camadas no método ONIOM para complexos de inclusão com ciclodextrinas.

Neste caso, não existe a necessidade de um Hamiltoniano especial para o cálculo da energia entre as camadas, uma vez que o sistema todo está sendo tratado em um nível mais baixo de teoria. Assim, no método ONIOM (incluindo IMOMM e IMOMO), a energia do sistema é tratada através do ‘esquema de extrapolação’ e pode ser dividido em até três camadas, não significando que estas camadas tenham que ser vizinhas, ou dispostas uma dentro da outra; ou seja, a camada de alto nível pode estar em qualquer parte do sistema, seja internamente à camada de baixo nível ou externamente, ou ainda, podem ser descontínuas ou mesmo abranger apenas uma parte de uma mesma molécula.

O método pode ainda tratar, em diferentes níveis de teoria, átomos ligados de uma mesma molécula. Para tanto, é necessário definir a energia em função da posição dos átomos em questão. Entre os dois átomos onde se fará a separação das camadas de baixo e alto nível de teoria, adota-se um conjunto de coordenadas arbitrárias que serão função das posições dos átomos vizinhos. Átomos, em geral de hidrogênio, são inseridos no lugar do átomo original quando as camadas são definidas e estes átomos adicionados servirão apenas para imitar o movimento dos átomos que estão substituindo. Mantêm-se, então, os valores de ângulo de ligação e de ângulos diedros para o conjunto de átomos adicionado em cada camada. Como no

sistema real os átomos estão sempre alinhados segundo a ligação que realizam, um fator, g , é acrescentado para manter a relação de distância entre estes átomos².

Logicamente, existem casos em que não será necessária essa ruptura de ligações covalentes entre átomos. É o caso do estudo de sistemas onde um soluto está envolvido por moléculas de solvente (Figura 3). Neste caso, defini-se uma camada para a molécula de soluto e outra para as moléculas de solvente, não sendo preciso inserir o conjunto de coordenadas para átomos adicionados para manter as ligações antes rompidas. O mesmo raciocínio pode ser utilizado para sistemas que envolvem complexos de inclusão⁴⁻⁶.

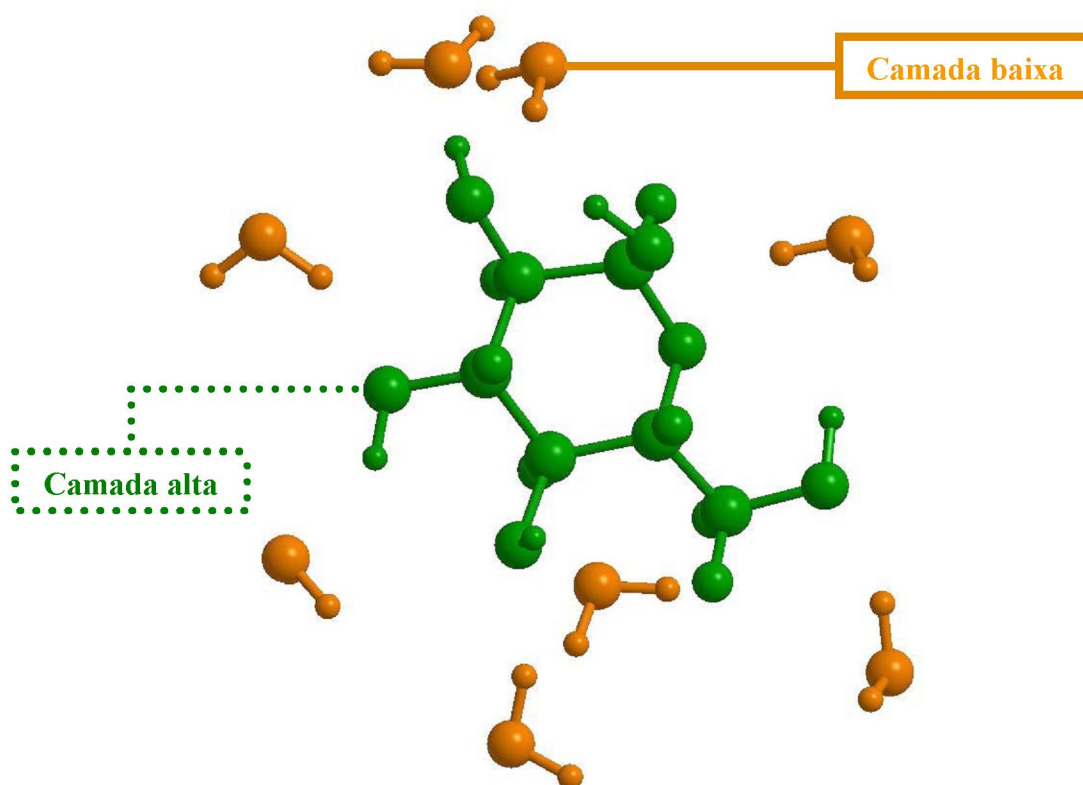


Figura 3 – Definição das camadas para cálculos envolvendo soluto-solvente pelo método ONIOM.

A idéia básica existente por trás da aproximação ONIOM pode ser explicada considerando-se o esquema mostrado na Figura 4. O objetivo é descrever o sistema no mais alto nível de teoria possível (ponto 4 e ponto 9 na Figura 4), tanto se considerando duas camadas (esquema à esquerda na Figura 4) quanto para três camadas (esquema à direita na Figura 4).

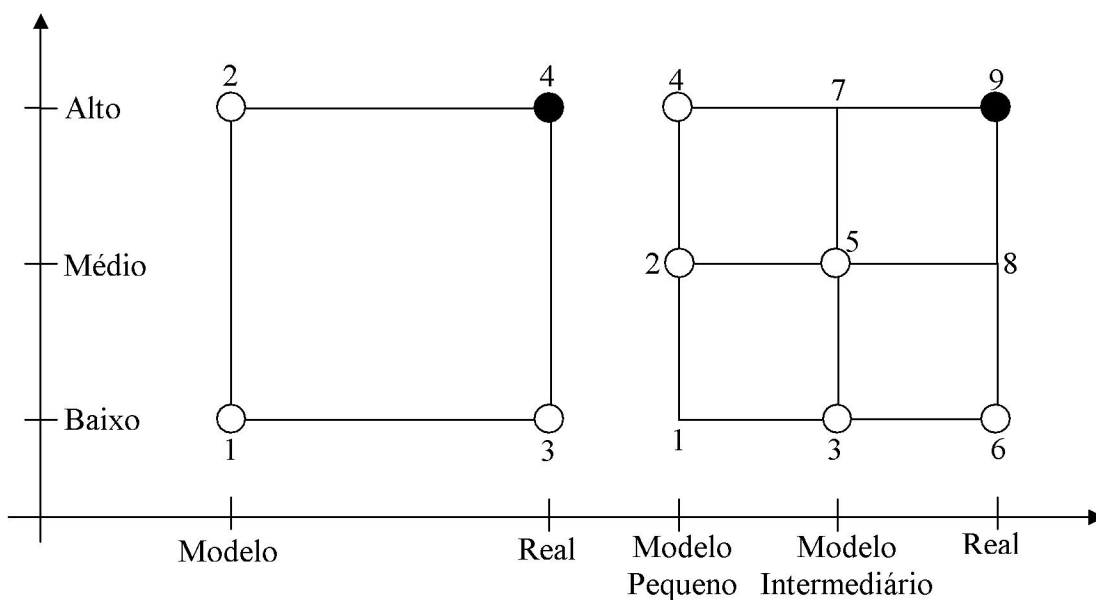


Figura 4 – Esquema de extrapolação para um sistema particionado em duas (esquerda) e três (direita) camadas².

Assim, no caso de duas camadas, a energia ONIOM é definida como:

$$E_{\text{ONIOM2}} = E_3 - E_1 + E_2 \quad [30]$$

onde temos a energia do sistema inteiro (real), ou seja, sem levar em conta a separação em duas camadas, calculada em um nível baixo de teoria (E_3) e as energias determinadas pelo modelo em baixo e alto níveis de teoria (E_1 e E_2 , respectivamente). Podemos observar que a Eq. [30] é análoga à Eq. [29], mostrando que foi usado o esquema de extrapolação. Então a energia E_{ONIOM2} é a energia do sistema real, E_4 , representada por:

$$E_4 = E_{\text{ONIOM2}} + D \quad [31]$$

Portanto, se o erro D do procedimento de extrapolação é constante para duas estruturas diferentes, a energia relativa ΔE_4 será obtida corretamente usando-se a energia ONIOM ΔE_{ONIOM2} . Procedimento análogo pode ser usado para um sistema dividido em três camadas.

2.1.3. Método Monte Carlo

Em linhas gerais, podemos dizer que é um método que simula o comportamento de líquidos e pode gerar dados microscópicos, como a posição dos átomos. A mecânica estatística transforma esses resultados em propriedades mensuráveis, como, por exemplo, energia interna e

pressão. Para se obter estas propriedades, o sistema representado por N partículas interagem através de um potencial U, confinadas dentro de uma caixa cujas posições atômicas definem uma configuração inicial i^{7-10} . O potencial U é dividido em duas partes: a primeira representa interações intramoleculares e a segunda, interações intermoleculares. O potencial intramolecular Eq. [32] descreve as mudanças geométricas ou distorções moleculares.

$$U(\mathbf{r})^{INTRA} = \sum_{lig.} E_r (r_{ij} - r_{eq})^2 + \sum_{ang.} E_\theta (\theta_{ij} - \theta_{eq})^2 + \sum_{diedro} \frac{E_n}{2} [1 + \cos(n\psi_{ij} - \gamma)] [32]$$

onde o primeiro termo representa a variação da distância entre dois átomos ligados, o segundo termo descreve a distorção no ângulo entre três átomos ligados e o terceiro termo descreve os possíveis mínimos de energia com respeito ao ângulo diedro entre quatro átomos.

O potencial intermolecular mais utilizado na descrição de sistemas em fase líquida é o potencial de Lennard-Jones com o potencial de Coulomb Eq. [33].

$$U(r_{ij}) = 4 \sum_i^a \sum_j^b \left\{ \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\} [33]$$

onde $\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j}$; $\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_i \sigma_j}$ ou $\sigma_{ij} = (\sigma_i + \sigma_j)/2$; ε_i e σ_i são os parâmetros Lennard-Jones e q_i é a carga do sítio i.

O estudo de líquidos e soluções pode ser abordado por metodologias diferentes dependendo dos interesses. Há quatro maneiras de se tratar um líquido: através do Método do Modelo Contínuo, Supermolécula e Métodos de simulação como Monte Carlo e Dinâmica Molecular. As mais comuns são a Determinística e a Estocástica onde, na primeira, consideram-se trajetórias geradas a partir da integração das equações de movimento das partículas, como na Dinâmica Molecular; a segunda, de interesse primordial neste trabalho, é a Estocástica, que consiste na escolha aleatória de posições para as partículas a partir da qual novas configurações são geradas e as propriedades calculadas. Atualmente o Método de Monte Carlo com algoritmo de Metrópolis é utilizado em várias áreas de pesquisa, sendo de grande importância e interesse em Química para a simulação e o estudo de líquidos e soluções, e será usado na presente dissertação.

O método Monte Carlo consiste, basicamente, no cálculo de integrais múltiplas através de amostragem obtida randomicamente em um determinado *ensemble*⁸. Podemos considerar três etapas para a execução de um trabalho com método de Monte Carlo:

1. Escolha de uma configuração inicial e do *ensemble* (NVT ou NPT na maioria dos casos);

Um *ensemble* é um conjunto de propriedades termodinâmicas que serão consideradas constantes durante uma simulação, gerando resultados a partir dos quais podemos derivar outras propriedades termodinâmicas através do uso das equações de estado e das equações fundamentais da termodinâmica. No limite termodinâmico ($N \rightarrow \infty$), todos os *ensembles* deveriam fornecer o mesmo resultado, sendo então equivalentes.

O *ensemble* NVT, também chamado de canônico, mantém constante o número de moléculas (N), o volume (V) e a temperatura (T), deixando livre para variar durante a simulação outras grandezas associadas, como o potencial químico (μ), a pressão (P) e a energia interna (U). Neste *ensemble*, todos os valores de energia são permitidos e as flutuações são diferentes de zero. Assim, a geração de uma sucessão de configurações para este *ensemble* deve levar em conta a transição entre as superfícies de energia, provendo uma correta medida relativa entre elas.

O *ensemble* NPT mantém constantes o número de moléculas (N), a pressão (P) e a Temperatura (T), sendo por isso chamado de isotérmico-isobárico. É apropriado para sistemas próximos a transição de fase, visto que cada fase (sólida, líquida, gasosa) tem densidade ou volume diferente, então o volume pode variar de configuração para configuração. É mais caro computacionalmente que o *ensemble* NVT, pois além da quantidade de números aleatórios utilizados serem maiores, também os testes de aceite são mais demorados. A geração de configurações deve claramente fornecer mudanças no volume da amostra assim como mudanças nos valores de energia, sendo possível separar propriedades configuracionais das cinéticas.

Os algoritmos desenvolvidos para os outros *ensembles* termodinâmicos são mais complicados que para o *ensemble* NVT. A convergência deles é mais custosa, limitando o seu uso. Para o *ensemble* NPT, por exemplo, o aspecto principal consiste na sua própria função de distribuição, $\exp[-(PV + U(R))/kT + N \ln V]$. Além disso, o *ensemble* não considera apenas mudanças nas configurações das partículas do sistema, mas mudanças no tamanho da caixa onde as mesmas estão contidas. Além de tempo de cálculo adicional, cálculos com o *ensemble* NPT exigem maior precisão dos potenciais intermoleculares que estão, por sua vez, condicionados a reproduzir a densidade do líquido à pressão normal⁷.

2. Moléculas são sequencialmente visitadas (Teoria da Cadeia de Markov);
3. Uso da técnica de amostragem (Algoritmo de Metrópolis);

Considerando $f(\mathbf{R})^8$ como uma função arbitrária para todas as moléculas, \mathbf{R} , formando o sistema, então

$$\langle f \rangle = \frac{\int f(\mathbf{R})P(\mathbf{R})d\mathbf{R}}{\int P(\mathbf{R})d\mathbf{r}} \quad [34]$$

onde a função arbitrária de densidade de probabilidade, $P(\mathbf{R}) = \exp[-U(\mathbf{R})/kT]$ é o fator de Boltzmann e $U(\mathbf{R})$ é a energia potencial total do sistema. A solução desta equação é complicada considerando-se um espaço de configurações multidimensional. Para facilitar a resolução de tais integrais, assume-se que o valor do elemento de volume $d\mathbf{R}$ é muito pequeno, mas finito, e a Eq. [34] pode ser reescrita como

$$f = \sum_{k=1}^M f(\mathbf{R}_k)W_k \quad [35]$$

$$W_k = \frac{P(\mathbf{R}_k)}{\sum_{i=1}^M P(\mathbf{R}_i)} \quad [36]$$

onde W_k é a probabilidade de aparecer o $k^{\text{ésimo}}$ estado, o qual é descrito pelo conjunto de coordenadas \mathbf{R}_k , enquanto M é o número total de estados possíveis. Sem assumir mais modificações, é preciso gerar randomicamente várias configurações do sistema para obter uma boa representação estatística do mesmo e calcular as propriedades de interesse a partir da função f , na Eq. [35]. Esta escolha de configurações é feita através do algoritmo de Metrópolis.

2.1.3.1. Algoritmo de Metrópolis⁷⁻¹¹

O algoritmo de Metrópolis decide, de acordo com critérios estabelecidos, se uma configuração será levada em consideração ou não no somatório probabilístico de configurações (denominador da eq. [36]) que determinam W_k . Para tanto, utiliza-se da teoria da Cadeia de Markov, que calcula a probabilidade (P_{ij}) de mudança do estado i para o estado j . As restrições que são impostas na matriz de probabilidade P_{ij} são definidas pelo princípio de reversibilidade

microscópica, ou seja, deve existir a mesma probabilidade de um sistema ir de uma configuração i para a j , assim como da j para a i :

$$P_{ij}W_i = P_{ji}W_j \quad [37]$$

Outras convenções são adotadas e levadas em conta:

$$\sum_{j=1}^M P_{ij} = 1 \quad P_{ij} \geq 0 \quad [38]$$

As restrições descritas nas Eq. [37] e Eq. [38] não determinam completamente a transição da matriz probabilidade P_{ij} . A técnica que permite a obtenção das probabilidades precisa ser definida e é inserido o termo q que é a probabilidade de se selecionar um novo estado j a partir do estado anterior i :

$$P_{ij} = \begin{cases} q \exp[-(U_j - U_i)/kT], & \text{se } U_j > U_i \\ q & \text{se } U_j < U_i \end{cases} \quad [39]$$

e

$$q = \begin{cases} \text{constante} & , R_j \in D(R_i) \\ 0 & , R_j \notin D(R_i) \end{cases} \quad [40]$$

onde $D(R_i)$ é a vizinhança do ponto R_i no espaço de configurações (ver Figura 5) que é passível de existir, em princípio. O valor q não tem influência na geração da cadeia de Markov, desde que tenha valor 1.

Assim, se a cadeia de Markov é gerada segundo a condição expressa na Eq. [39], a densidade de probabilidade se torna proporcional ao fator de Boltzmann, $P(R)$, e as configurações de estado obtidas não são verdadeiramente geradas ao acaso, mas levando em conta a distribuição de Boltzmann. Então um valor médio da função f no ensemble NVT é calculado usando-se a média de configurações, $\langle f \rangle$,

$$\langle f \rangle = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M F(R_k) \quad [41]$$

A transição da configuração i , em certo ‘tempo’, para $i+1$ é usualmente realizada através de um movimento randômico pequeno de apenas uma molécula, de acordo com o número de graus de liberdade rotacionais ou translacionais ($k = 1-6$) (Figura 5).

$$x_{k,i+1} = x_{k,i} + \Delta x_k \xi_k \quad [42]$$

Δx_k é a mudança máxima no $k^{\text{ésimo}}$ grau de liberdade e ξ é um número randômico entre -1 e 1, escolhido com um programa gerador de números aleatórios.

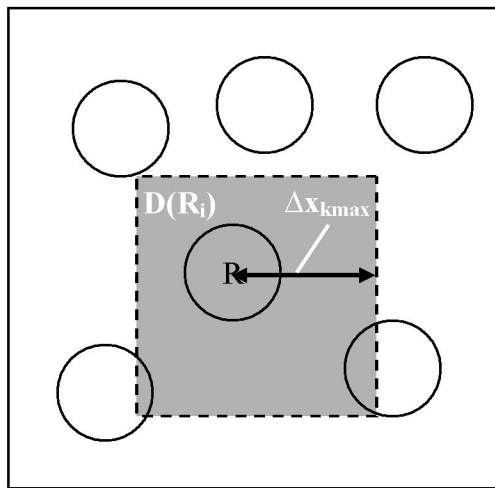


Figura 5 – Estado $i+1$ obtido do estado i através do movimento da partícula com densidade de probabilidade uniforme em qualquer ponto da região sombreada $D(R_i)$.

O valor $x_{k,i+1}$ define uma região do espaço de configurações alcançada quando da passagem do estado i para o estado $i+1$. Se este movimento diminui a energia potencial, ΔU , então a transição ocorre e a configuração original, i , é substituída pela nova, $i+1$. Se a restrição não é obedecida, então é gerado um número randômico adicional, ξ , no intervalo entre 0 e 1 que é comparado com o valor $\exp[-(U_{i+1} - U_j)/kT]$ (Figura 6). Se o novo número randômico gerado é menor que este, a transição entre a configuração inicial e a nova configuração é aceita, caso contrário, a configuração não modificada corresponderá à nova configuração $i+1$.

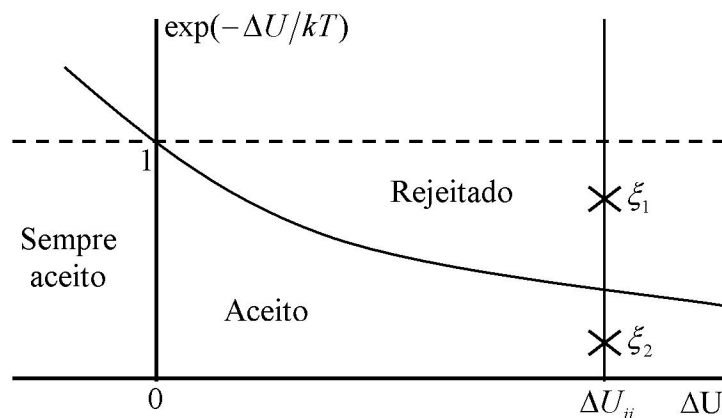


Figura 6 – Aceitação de configurações geradas no método Monte Carlo⁷.

A mudança de configuração de moléculas em uma simulação é o que toma mais tempo de cálculo dos equipamentos. Para eliminar o tempo excessivo de cálculo, são aplicadas as condições de contorno periódicas, que consistem em uma caixa no espaço tridimensional com repetições de uma célula fundamental de volume V , contendo cada uma N moléculas nas mesmas posições relativas da célula fundamental que possui a configuração inicial. A Figura 7 ilustra este procedimento em duas dimensões com um sistema de quatro moléculas.

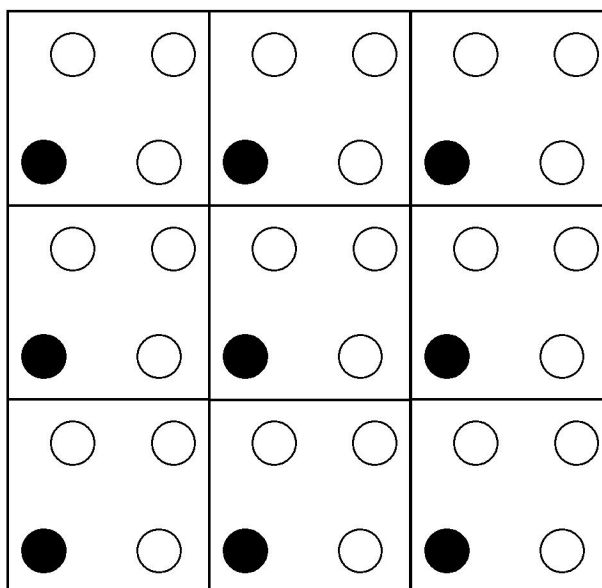


Figura 7 – Condições periódicas de contorno em duas dimensões. O quadrado central representa a célula fundamental de configuração inicial i , sendo as outras suas réplicas⁹.

Esta técnica permite que, ao se gerar uma configuração nova para uma molécula da célula fundamental, sua posição seja repetida nas demais caixas, diminuindo o tempo de cálculo. Ao mesmo tempo, ela representa satisfatoriamente as características das condições infinitamente

extensivas de sistemas termodinâmicos ordinários. O resultado mais óbvio de se impor condições periódicas de contorno é a omissão de flutuações no número de moléculas contidas no volume V , ou seja, se uma molécula deixa a célula central e entra em uma célula à sua direita, por exemplo, uma molécula na célula à esquerda também migra para a célula central, repondo e mantendo constante o número de moléculas N da célula fundamental. A Figura 8 esquematiza o algoritmo de Metrópolis. Ao término de uma simulação com método Monte Carlo, os resultados são expressos através de funções de distribuição radial (RDFs).

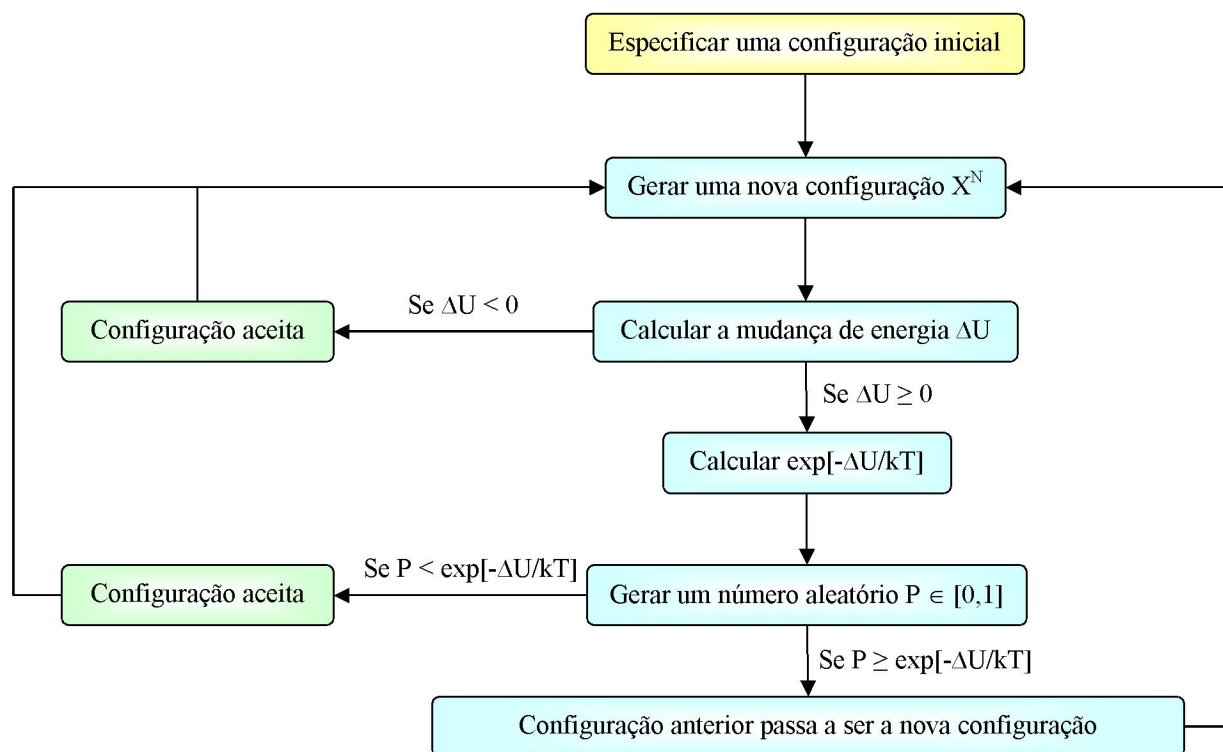


Figura 8 – Diagrama esquemático do algoritmo de Metrópolis.

2.1.3.2. Função de Distribuição Radial

Uma função de distribuição radial é usada para descrever as propriedades estruturais obtidas após uma simulação de Monte Carlo ou Dinâmica Molecular, por exemplo. Experimentalmente pode ser obtida por difração de raios-X e de nêutrons e através de espalhamento de raios-X¹¹. Consiste na probabilidade de encontrar um par de átomos a uma distância r (Figura 9), relativa à probabilidade esperada para um sistema de mesma densidade e uma distribuição totalmente aleatória^{10, 11}, conhecida como distribuição de gás ideal.

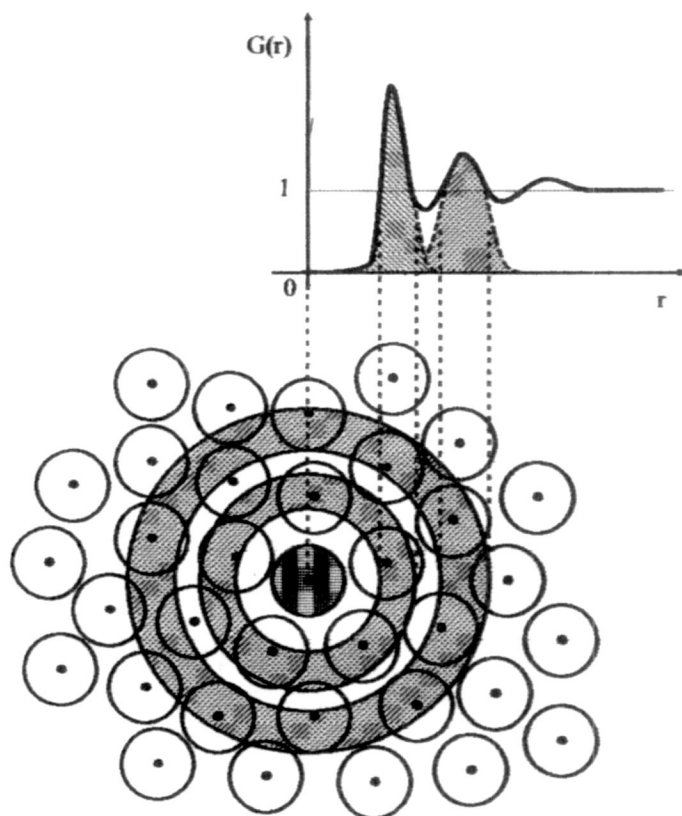


Figura 9 – Representação esquemática da estrutura de um líquido atômico e a representação dos picos da $G(r)$ correspondente. Figura copiada do Manual do Programa DICE^{10,11}.

Integrando $G(r)$ numa casca esférica podemos averiguar de que forma as moléculas se distribuem ao redor do soluto.

$$N_s(r) = 4\pi\rho \int_0^r G(r)r^2 dr \quad [43]$$

Na integração da curva abaixo do primeiro pico de uma RDF, obtemos o número de coordenação (entre um átomo escolhido do soluto e outro do solvente) e a primeira camada de solvatação (entre o centro de massa do soluto e do solvente), sendo que a integração da curva de picos sucessivos se refere às 2^a e 3^a camadas de solvatação, cada vez mais difusas. A posição atribuída ao primeiro pico é a distância média entre os átomos escolhidos (para o número de coordenação) ou a distância média entre as moléculas do soluto e do solvente (para a camada de solvatação). Podemos identificar, através de uma RDF específica entre átomos de interesse, ligações de hidrogênio existentes.

Referências

- [1] Szabo, A., Ostlund, N. S., *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, 1st. Ed. Rev., New York: McGraw-Hill, 1989.
- [2] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *Journal of Molecular Structure-Teochem*, 253 (1999) 694.
- [3] H. Lin, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc*, (2006), no prelo.
- [4] R. Casadesús, M. Moreno, J. M. Lluch; *Chem. Phys. Lett.*, 356 (2002) 423-430.
- [5] R. Casadesús, M. Moreno, J. M. Lluch; *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 173 (2005) 365-374.
- [6] R. Casadesús, M. Moreno, A. González-Lafont, J. M. Lluch, M. P. Repasky, *Journal of Computational Chemistry*, 25 (2004) 99-105.
- [7] Allen, M. P. e Tildesley D. J. *Computer Simulations of Liquids*, Oxford Science Publications.
- [8] Simkin, B. Ya., Sheikhet, I. I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions: a Computational Approach*. Ed. Ellis Horwood, 1995.
- [9] W. W. Wood, F. R. Parker, *J. Chem. Phys.*, 27 (1957) 720-733.
- [10] Coutinho, K., *Método Monte Carlo Aplicado à Simulação de Líquidos*, no Livro de Resumos da VII Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica, 2000, p. 48-73.
- [11] Georg, H. C., *Estudo Teórico da Estabilidade Estrutural e Solvatação Hidrofílica da α -Ciclodextrina*. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2002.

3. Resultados e Discussão

Esta seção descreve os resultados dos cálculos de otimização de energia para os dímeros e os cálculos de energia de inclusão das espécies reagentes, intermediários e produtos na formação da indirubina. Descreve também os resultados das simulações de Monte Carlo para a α -D-glicopirranose e os dímeros.

Uma estrutura inicial do dímero foi idealizada e montada depois que uma primeira otimização do monômero de β -ciclodextrina em fase gasosa foi feita no nível de teoria Hartree-Fock (HF) com o conjunto de funções de base 6-31G(d)¹. O dímero foi então construído e submetido a uma primeira otimização de estrutura usando o método semi-empírico PM3². A determinação das conformações de menor energia para o dímero de β -ciclodextrina foi conduzida variando-se sistematicamente os ângulos diedros (Figura 1 e Tabela 1) das ligações formadas entre átomos do grupo uréia com alguns dos que fazem parte da unidade de α -D-glicopirranose da β -ciclodextrina.

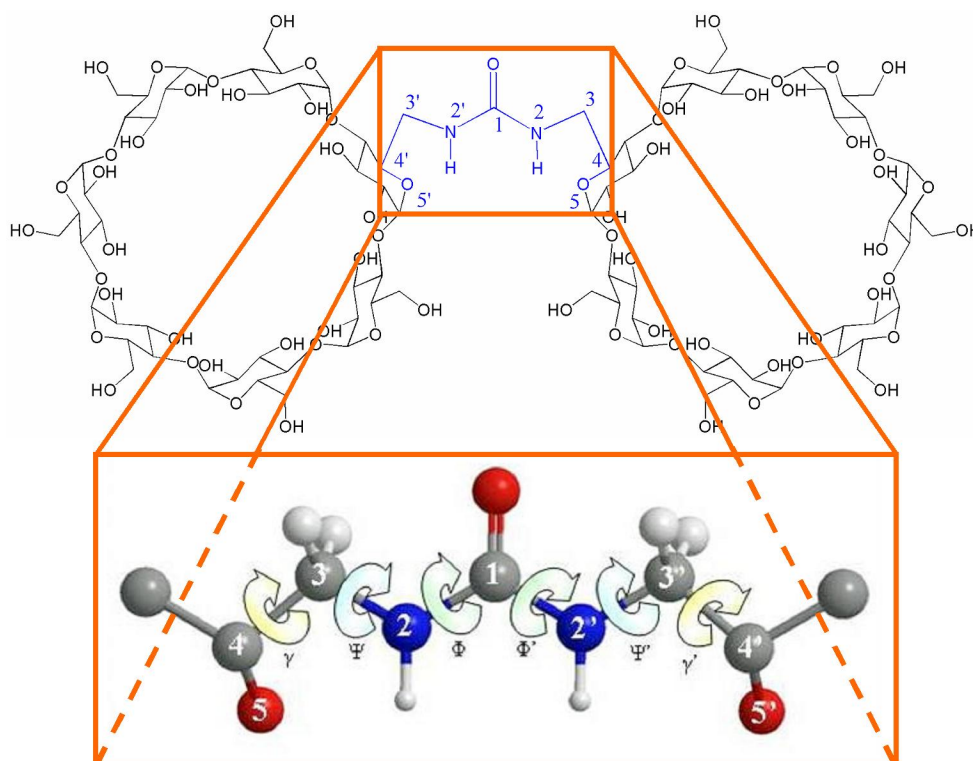


Figura 1 – Definição dos ângulos de torção.

Tabela 1 – Definição dos ângulos de torção.

Ângulo	Átomos envolvidos	Ângulo	Átomos envolvidos	Ângulo	Átomos envolvidos
Φ	[C3,N2,C1,N2']	Ψ	[C4,C3,N2,C1]	γ	[O5,C4,C3,N2]
Φ'	[C3',N2',C1,N2]	Ψ'	[C4',C3',N2',C1]	γ'	[O5',C4',C3',N2']

Várias das geometrias foram descartadas por apresentarem sobreposição de átomos durante a variação dos ângulos diedros e dentre as estruturas possíveis, três apresentaram menor energia e foram consideradas nas demais etapas do estudo. As estruturas de menor energia foram novamente otimizadas no nível PM3 e cálculos de energia no ponto foram também realizados com a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com funcional híbrido de troca-correlação B3LYP com o conjunto de funções de base 6-31G(d), os quais têm se mostrado adequado para processos envolvendo ciclodextrinas^{3,4,5}. Todos os cálculos foram realizados através do Programa Computacional Gaussian 03 versão D.01⁶.

Na segunda parte do estudo consideramos a inclusão dos reagentes, ânion indoxil e isatina, para a formação da indirubina dentro das cavidades das β -ciclodextrinas do dímero. A formação do produto índigo foi descartada porque o processo ocorre entre dois ânions indoxil através de uma dimerização oxidativa envolvendo mecanismos radicalares⁷ e não vem de encontro às evidências experimentais⁸⁻¹² quando da inclusão, então consideramos apenas a formação da indirubina através de um processo de condensação convencional (mecanismo A na Figura 2) do ânion indoxil com a isatina. A formação do índigo através de uma reação de condensação (mecanismo B na Figura 2) é idealizada.

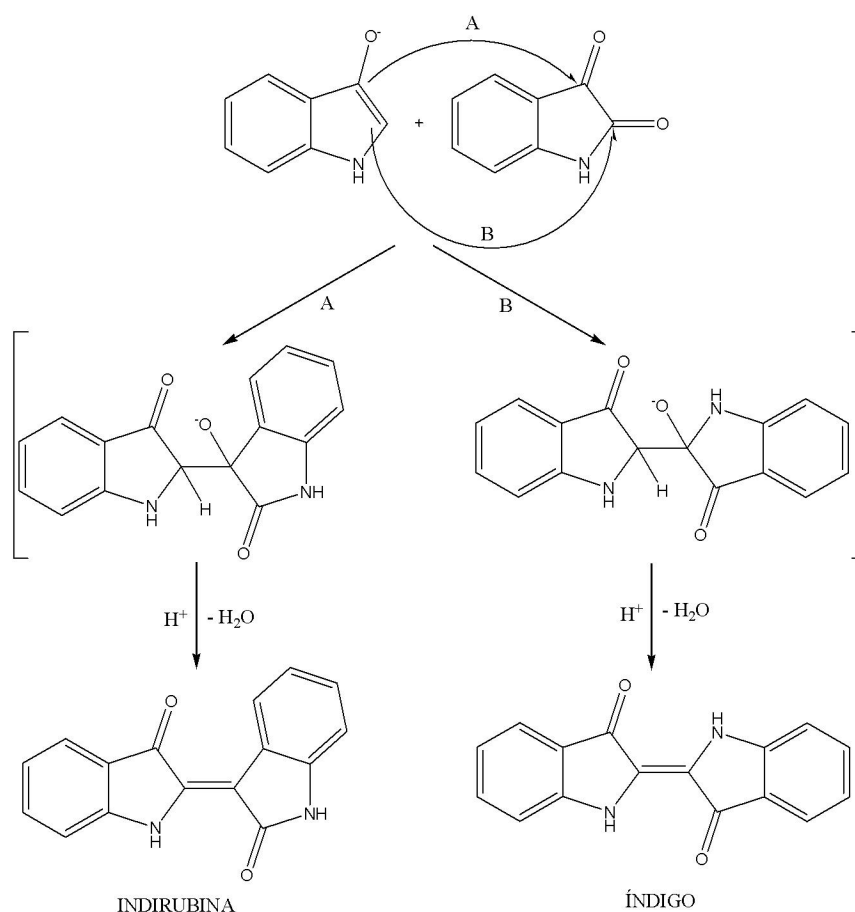


Figura 2 – Reação de formação do índigo e indirubina através de um mecanismo clássico de condensação.

Os processos de inclusão dos reagentes, intermediários e produtos (representados na Figura 2) com o dímero β -CD₂ur foram investigados utilizando o método híbrido ONIOM¹³ na formulação IMOMO com duas camadas, que consiste na escolha de uma porção do sistema para ser tratado em um nível de teoria mais alto, HF/6-31G(d,p), (espécies reativas, intermediários e produtos) e um de nível de teoria mais baixo, semi-empírico PM3, (dímero). Neste processo, apenas o mecanismo A na Figura 2 (formação da indirubina) foi considerado.

A última parte dos estudos consiste no cálculo de energia e propriedades geométricas para intermediários e produtos não inclusos em fase gasosa e em solução aquosa. Para ambos os cálculos foi utilizada a DFT com diferentes funcionais, B3LYP¹⁴, B3PW91¹⁵, BHandH¹⁶, mPW1PW91¹⁷ e PBE1PBE¹⁸, usando sempre dois conjuntos de funções de base, 6-31G(d,p) e 6-311+G(d,p).

3.1. Determinação da Geometria dos Dímeros

As geometrias foram determinadas através do método semi-empírico PM3 porque a aproximação apresentou resultados satisfatórios em trabalhos de otimização de estruturas para ciclodextrinas (CDs)^{3, 4, 5} sendo, além disso, de baixo custo computacional devido ao tamanho do sistema. As geometrias encontradas nos pontos de mínimo da superfície de energia torcional (TPES) forneceram três estruturas de mínimo para o dímero (β -CD₂ur). Os parâmetros conformacionais medidos estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Valores dos ângulos diedros, distâncias entre os centros de massa (r), ângulo (ω) e diedro (δ) obtidos no nível PM3.

Dímeros	Φ	Φ'	ψ	ψ'	γ	γ'	r_{CM-CM} (Å)	ω	δ
C1	166,2°	-161,1°	168,6°	-152,5°	80,4°	98,0°	10,2	77,9°	-41,9°
C2	166,1°	169,1°	-83,3°	175,4°	-34,7°	146,2°	14,1	123,1°	126,9°
C3	168,6°	-178,8°	-61,9°	-44,1°	-37,8°	-41,8°	15,3	118,4°	-50,1°

A análise dos dados da Tabela 2 mostra que as diferentes formas do dímero podem ser caracterizadas pelos valores de ψ e ψ' , que fornecem a configuração sobre a torção da ligação CH₂-NH definidos na Figura 1. Para a estrutura C1, os valores absolutos estão próximos de 160° indicando uma conformação *anti-anti* entre as ciclodextrinas similares ao arranjo *tail-to-tail* (TT) do dímero β -CD₂ (Figura 3a, 3b e 3c). A forma C2 apresenta um arranjo *anti-syn*, com valores de ψ e ψ' próximos de -83° e 175°. É importante observar que as diferenças entre os ângulos γ e γ' , que fornecem a orientação das ciclodextrinas relativamente ao grupo uréia que une as mesmas. Os valores obtidos para a forma C2 são próximos de -35° e 146°, indicando que as ciclodextrinas

estão orientadas quase que perpendicularmente uma em relação à outra (Figura 4a, 4b e 4c). Finalmente, o confômero C3 apresenta um arranjo *syn-syn* (Figura 5a, 5b e 5c), com os cones das CDs apontados em direções opostas. Para esta forma, os valores de ψ e ψ' são iguais a -62° e -44° , respectivamente, e a presença de ligações de hidrogênio entre as hidroxilas secundárias confere uma estabilidade extra à estrutura, com a distância média entre os anéis $r(\text{H} \cdots \text{O})$ de 1,83 Å. Para os três dímeros, os ângulos Φ e Φ' foram próximos de 166° , indicando uma pequena distorção na geometria plana do grupo uréia.

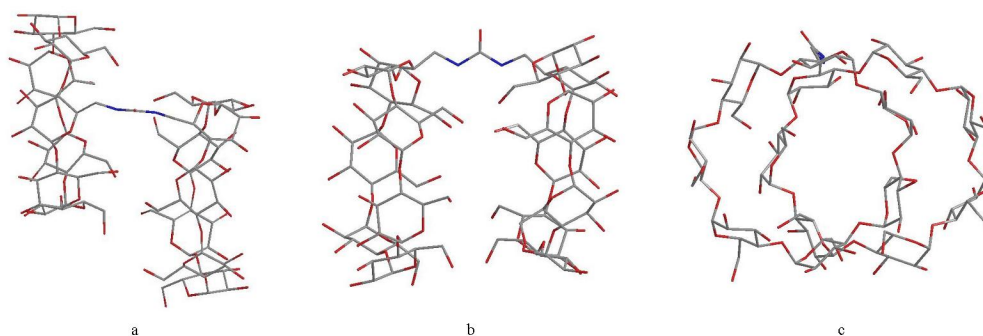


Figura 3 – Dímero C1, vistas superior (a), lateral (b) e frontal (c), respectivamente.

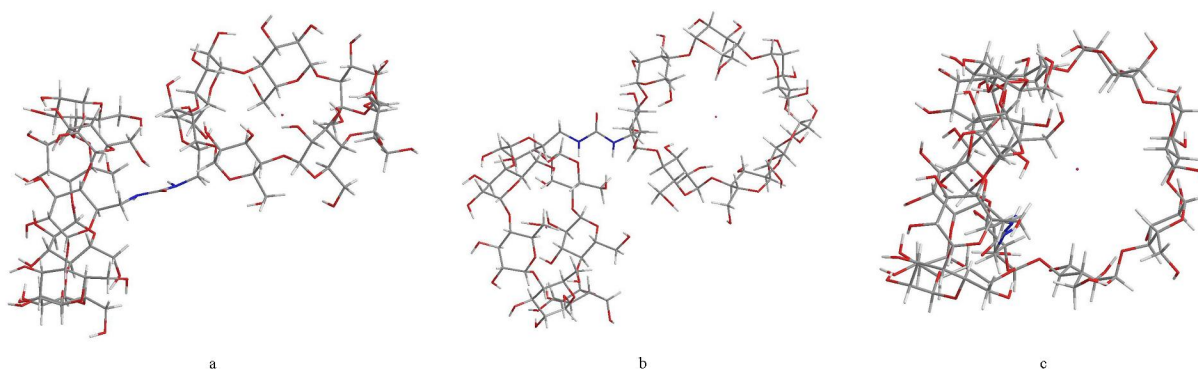


Figura 4 – Dímero C2, vistas superior (a), lateral (b) e frontal (c), respectivamente.

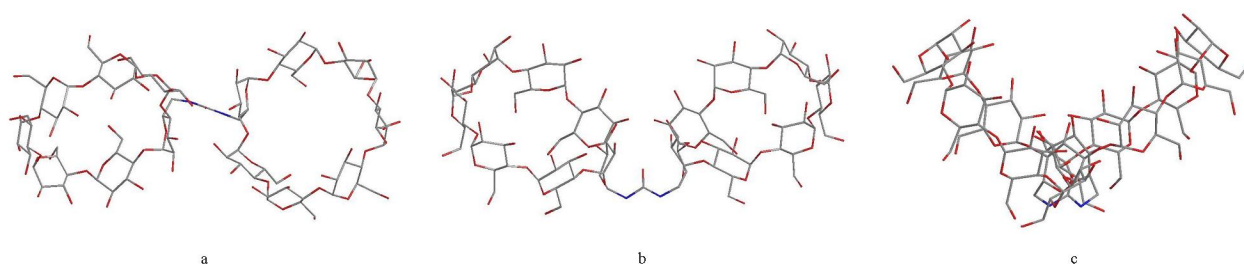


Figura 5 – Dímero C3, vistas superior (a), lateral (b) e frontal (c), respectivamente.

A Tabela 1 mostra ainda alguns parâmetros adicionais para as estruturas obtidas, como a distância entre o centro de massa de uma ciclodextrina à outra ($r_{\text{CM-CM}}$), o ângulo formado entre os centros de massa e o C da uréia ($\omega_{\text{CM-C-CM}}$) e o ângulo diedro formado entre os centros de massa com os nitrogênios da uréia ($\delta_{\text{CM-N2-N2'-CM}}$) (Figura 6).

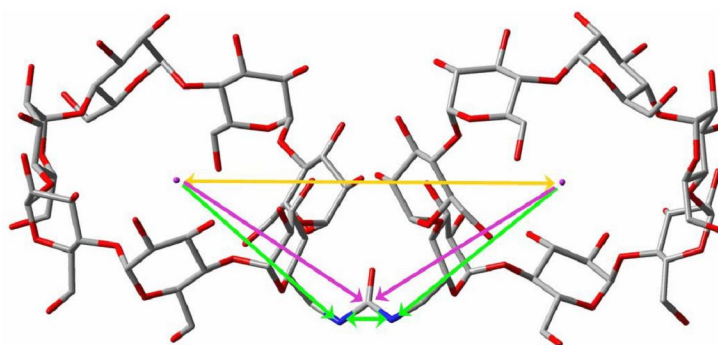


Figura 6 – Definição dos parâmetros r , ω e δ .

O valor obtido para D na forma C1, 10,2 Å, é maior do que aquele encontrado para a estrutura TT na referência [4], de 8,1 Å. Isto pode ser entendido ao se observar a Figura 3a, onde os cones das CDs estão deslocados em relação ao plano da uréia para reduzir a repulsão estérica. Este deslocamento pode ser quantificado pelo ângulo diedro $\delta = -42^\circ$ ($\delta = 0$ indica um arranjo perfeitamente paralelo). Este valor é de -50° para a forma C3 e igual a 127° para a forma C2, concordando com o arranjo perpendicular (Figura 4b). A distância entre os centros de massa para C2 e C3 está perto de 15 Å, indicando que os cones estão mais afastados um dos outros. Esta distância está relacionada com o grande ângulo formado entre os centros de massa com o carbono da uréia (ω - aproximadamente 120°) (Figura 4) de C2 e C3 comparado com C1 (78°). O isômero perpendicular descrito na referência [4] como HT-perp, apresenta uma distância entre os centros de massa igual a 9,8 Å e difere de C2, onde no último as interações ocorrem entre as cavidades menores aumentando a repulsão estérica.

As geometrias observadas para as estruturas dos dímeros conferem a eles propriedades intrínsecas. A forma C1, devido ao seu alinhamento, pode servir como hospedeiro para moléculas menores, agindo como um reator molecular^{8-12,19}, podendo servir ainda para a construção de rotaxanos^{19,20}. A Forma C2 pode atuar de forma seletiva em alguns processos servindo de molde e permitindo a formação de produtos de reação mais específicos e em maiores quantidades^{8,9}. Existe, na literatura, descrição dos dímeros na forma C1 e C2 com vários tipos de grupos atuando como ponte ligando as ciclodextrinas que podem ter este comportamento de molde^{8,9,19}. Além destes, a forma C3 também pode hospedar moléculas maiores que possuem uma parte hidrofóbica, mantendo o resto da molécula orientada para fora e permitindo a construção de estruturas supramoleculares em duas ou três dimensões. Esta hipótese depende de se encontrar a forma nas condições apropriadas e, portanto, da avaliação dos parâmetros energéticos da conformação no equilíbrio.

Alguns estudos^{11,12} consideram que o efeito de dímeros de ciclodextrina na inclusão do ânion indoxil com isatina, dentro da cavidade, altera a distribuição dos produtos de acordo com a

orientação relativa das moléculas. Nestes artigos a conformação sugerida para a reação entre as espécies indoxil e isatina é muito próxima da dos dímeros C1 e C2. As energias relativas calculadas no nível semi-empírico PM3, HF/6-31G(d)//PM3 e DFT (B3LYP/6-31G(d)//PM3) são dispostas na Tabela 3.

Tabela 3 – Energias relativas ΔE (kcal.mol⁻¹) e Momento de Dipolo (μ/D) calculados em fase gasosa para as diferentes formas do dímero.

	PM3	HF/6-31G(d)//PM3	B3LYP/6-31G(d)//PM3
C1	0,00 (3,28)	0,00 (3,83)	0,00 (2,82)
C2	1,45 (10,9)	3,23 (14,2)	1,31 (13,2)
C3	4,30 (1,29)	18,7 (0,9)	8,43 (0,84)

Como esperado, de acordo com os resultados prévios^{3, 4}, os valores encontrados usando HF e DFT são mais sensíveis à geometria molecular. Em todos os níveis de teoria utilizados a forma C1 é mais estável na fase gasosa, em consequência do fato de que as hidroxilas primárias interagem mais do ponto de vista eletrostático. Diferentemente do dímero TT⁴ não ligado, nenhuma ligação de hidrogênio inter-anéis foi observada para o dímero β -CD₂ur, com distâncias O - - O entre 2,99 e 6,5 Å. A diferença de energia entre o dímero C1 e C2 é de apenas 1,5 (PM3), 3,2 kcal.mol⁻¹ (HF) e 1,3 kcal.mol⁻¹ (DFT), o que indica que as duas formas podem estar presentes em quantidades significativas no meio. A forma C2 encontrada mostrou-se bastante polar comparada aos demais dímeros ($\mu > 10D$ em todos os níveis). Este resultado indica que a solvatação, do ponto de vista eletrostático, pode favorecer a conformação C2. Não foi possível realizar cálculos utilizando modelos contínuos de solvatação (PCM) devido a problemas de convergência numérica, provavelmente relacionados à forma da molécula e à dificuldade de construção da cavidade do soluto. Este resultado é particularmente interessante para C1 e C2, porque experimentalmente são as formas supostamente presentes no meio reacional e atuando como reator molecular na formação do índigo e da indirubina^{11,12}. Como o dímero C3 possui os maiores valores de energia relativa obtidos nos cálculos onde a diferença de energia foi de 4,3 kcal.mol⁻¹ (PM3), 18,7 kcal.mol⁻¹ no nível HF e 8,43 kcal.mol⁻¹ em DFT em relação a forma C1, ele não será considerado como possível estrutura existente no meio, uma vez que sua orientação também não é favorável para reagir as espécies inclusas. Cabe ressaltar ainda que a ausência de ligações de hidrogênio intramoleculares inter-anéis em qualquer dos dímeros estudados tornam os mesmos muito livres e, por isso, dinâmicos no meio reacional, podendo adotar conformações diversas. Isso é relevante ao se estudar os complexos de inclusão formados pelos reagentes indoxil (1) e isatina (2) na obtenção de indirubina (3) e índigo (4) (Figura 7), onde a orientação

dos reagentes e a posição relativa dos cones do dímero são responsáveis pela viabilidade da reação e pela alteração na distribuição dos produtos.

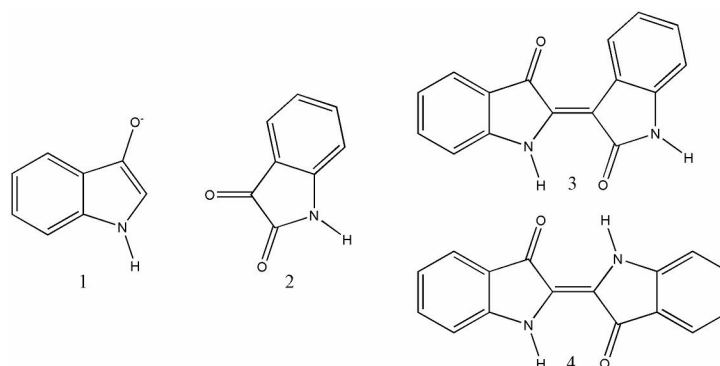


Figura 7 – Estruturas dos compostos investigados no processo de inclusão com os dímeros C1 e C2: (1) ânion indoxil, (2) isatina, (3) indirubina e (4) índigo.

3.2. Geometrias de Inclusão

O ânion indoxil parece ser a peça chave na formação dos isômeros indirubina e índigo quando livre em meio reacional⁷. De acordo com os mecanismos propostos, o índigo (4) é obtido como produto principal através do acoplamento de dois radicais indoxil (1) (Figura 8) e a indirubina (3) é obtida através de uma condensação catalisada por base entre o ânion indoxil (1) e a isatina (2) (Figura 9), sendo que a própria isatina é um produto da oxidação do indoxil.

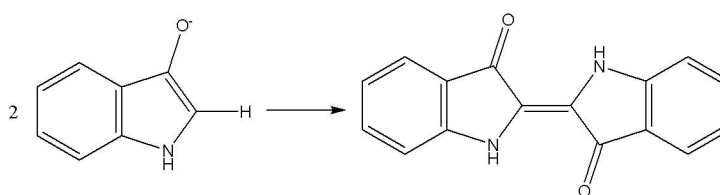


Figura 8 – Reação de condensação de dois ânions indoxil na formação do índigo.

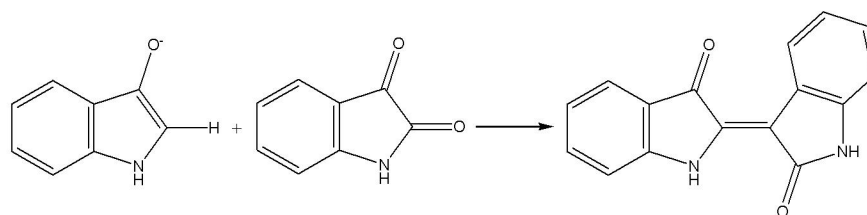


Figura 9 – Reação de condensação da isatina com ânion indoxil na formação da indirubina.

Assim, a reação entre a isatina e o ânion indoxil para formar o índigo pode ser completamente descartada⁷. As análises a seguir levam em conta apenas a formação da indirubina através da complexação da isatina com o ânion indoxil dentro da cavidade da

ciclodextrina nos dímeros, considerando as conformações C1 e C2. Os processos de inclusão de todas as espécies reativas serão discutidos, incluindo reagentes, intermediários e produtos.

Primeiramente, os cálculos foram realizados para complexos de inclusão formados pelos reagentes, ânion indoxil (1) e isatina (2). Foram consideradas seis estruturas iniciais envolvendo os dímeros C1 e C2, cujas orientações dos reagentes dentro das cavidades foram alteradas abrangendo todas as possibilidades possíveis (Figura 10 (a-f)).

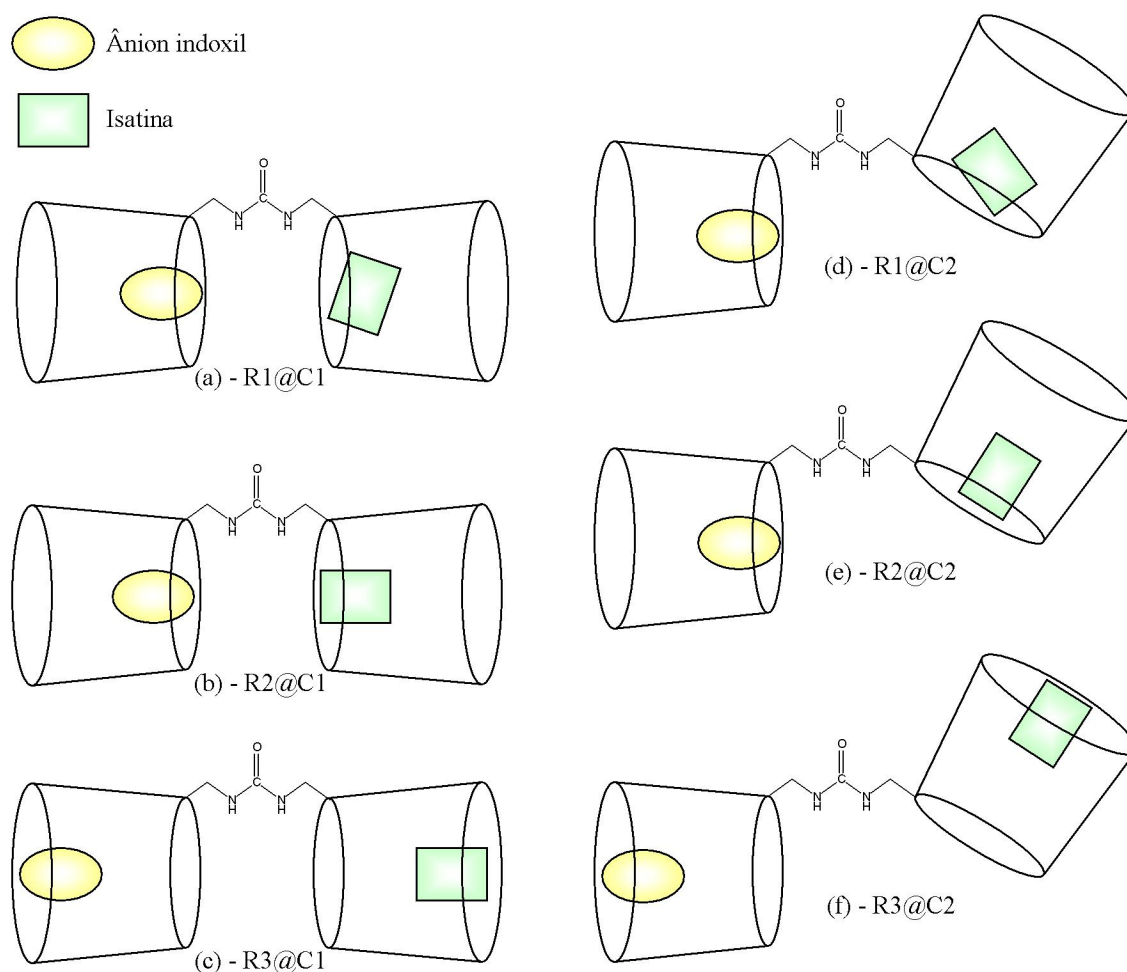


Figura 10 – Possíveis formas de inclusão dos reagentes nas formas C1 e C2.

Por não apresentar uma orientação favorável à formação da indirubina, o complexo que considera a isatina perpendicular incluída no dímero C2, R1@C2 (Figura 10d), foi desconsiderado nos cálculos realizados. Na estrutura nomeada R1@C1 (Figura 10a e Figura 11), o ânion indoxil e a isatina estão entrando pela cavidade menor da ciclodextrina, sendo que a isatina está quase perpendicular com o eixo principal da ciclodextrina. Este arranjo favorece a formação da indirubina conforme sugerido na referência [11], visto que os sítios reacionais estão mais próximos.

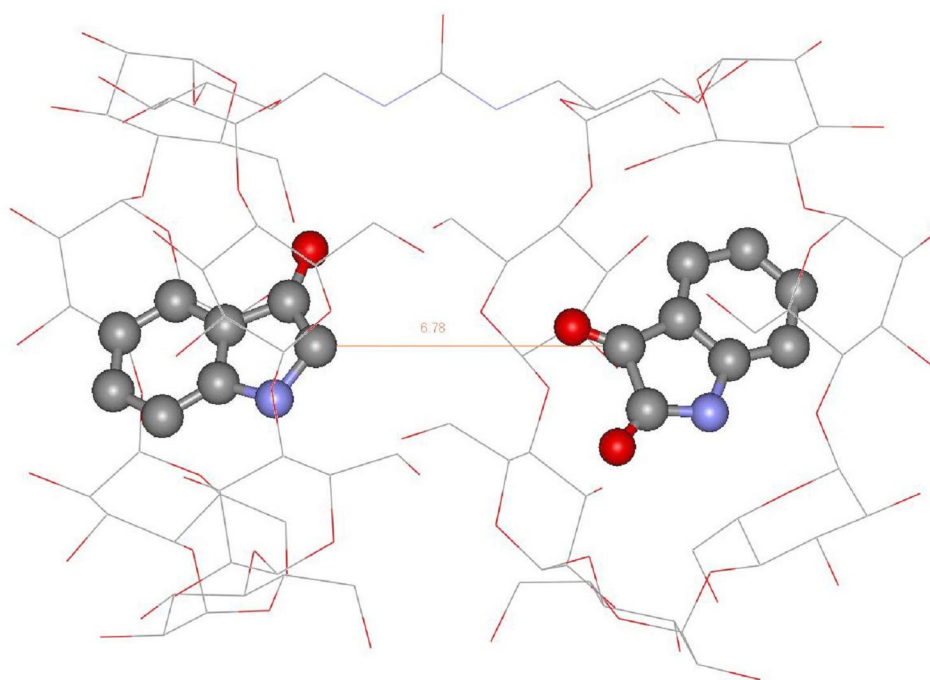


Figura 11 – R1@C1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade menor no dímero C1.

Em R2@C1 (Figura 10b e Figura 12), a isatina foi incluída pela cavidade menor e está paralelamente orientada em relação a um eixo principal imaginário que atravessa a ciclodextrina através das cavidades. O mesmo arranjo foi usado para o complexo de inclusão R3@C1 (Figura 10c e Figura 13), onde agora os reagentes são incluídos pela cavidade maior da ciclodextrina.

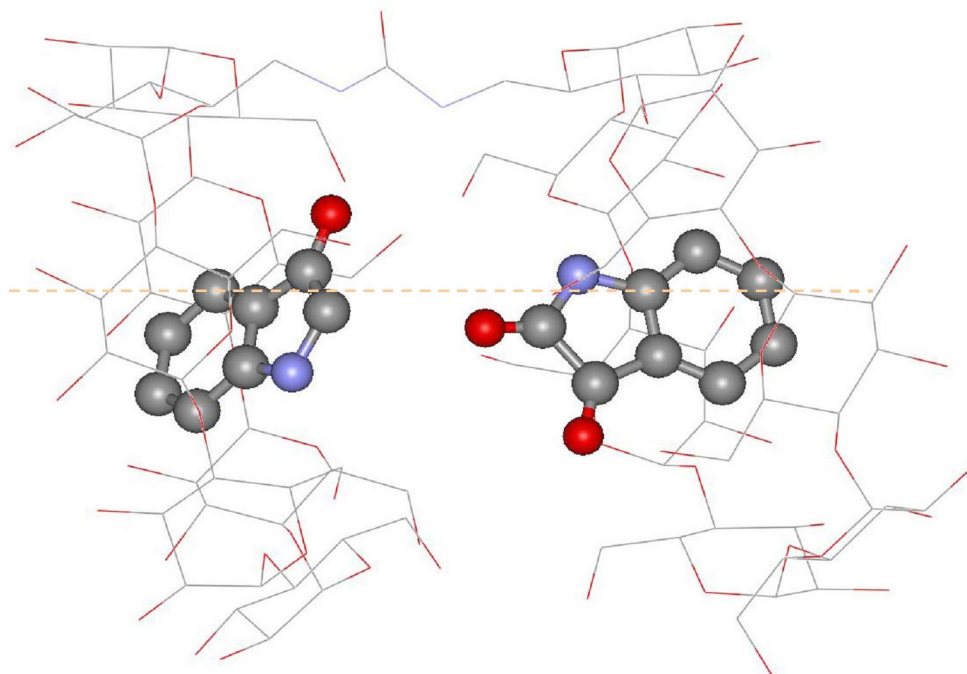


Figura 12 – R2@C1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade menor no dímero C1 (isatina paralela ao eixo da ciclodextrina).

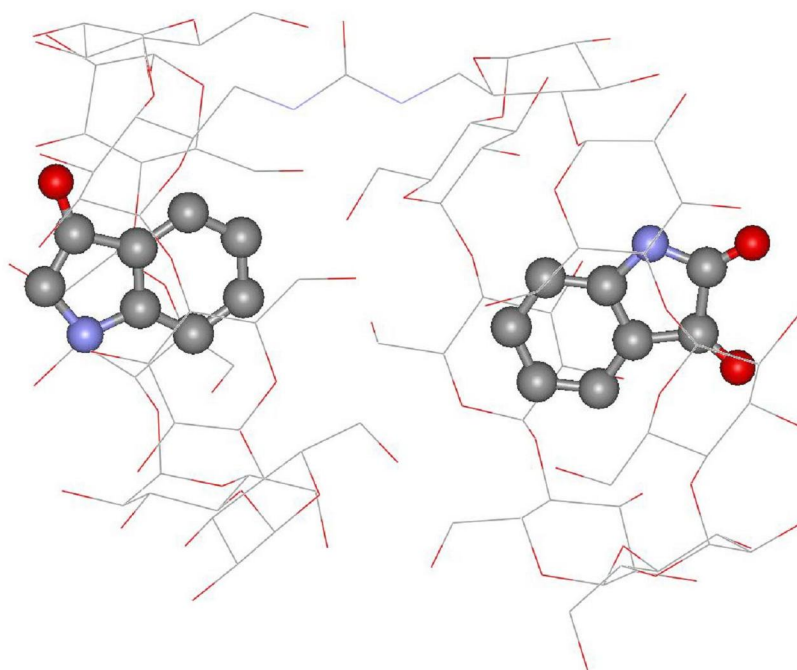


Figura 13 – R3@C1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade maior no dímero C1.

Para a inclusão dos reagentes e a formação dos complexos com C2, os arranjos R2@C2 (Figura 10e e Figura 14) e R3@C2 (Figura 10f e Figura 15) são similares, com os reagentes sendo incluídos pelo lado menor e maior, respectivamente.

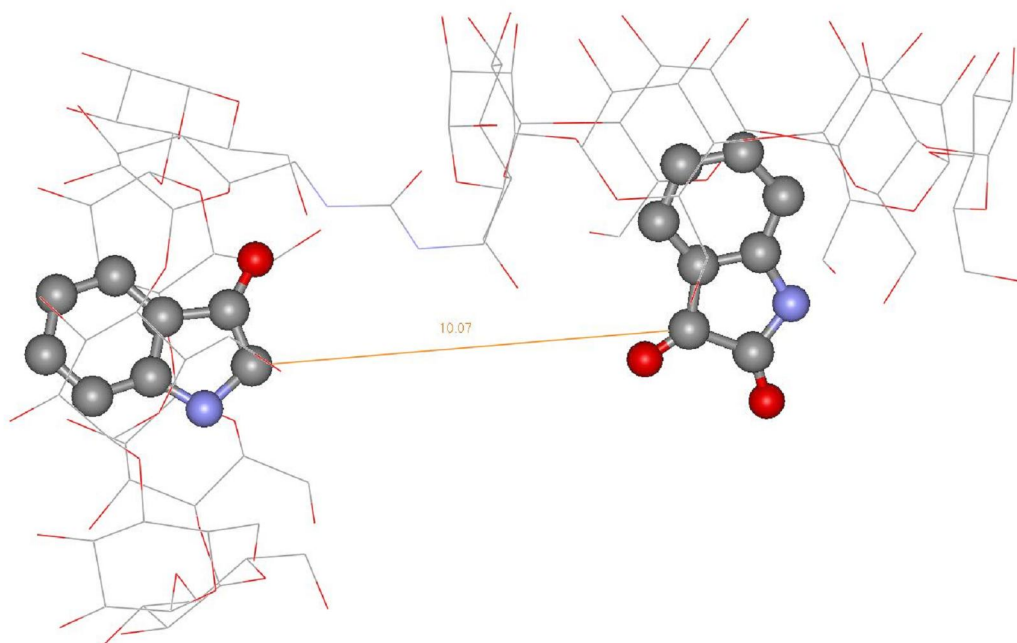


Figura 14 – R2@C2: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade menor no dímero C2.

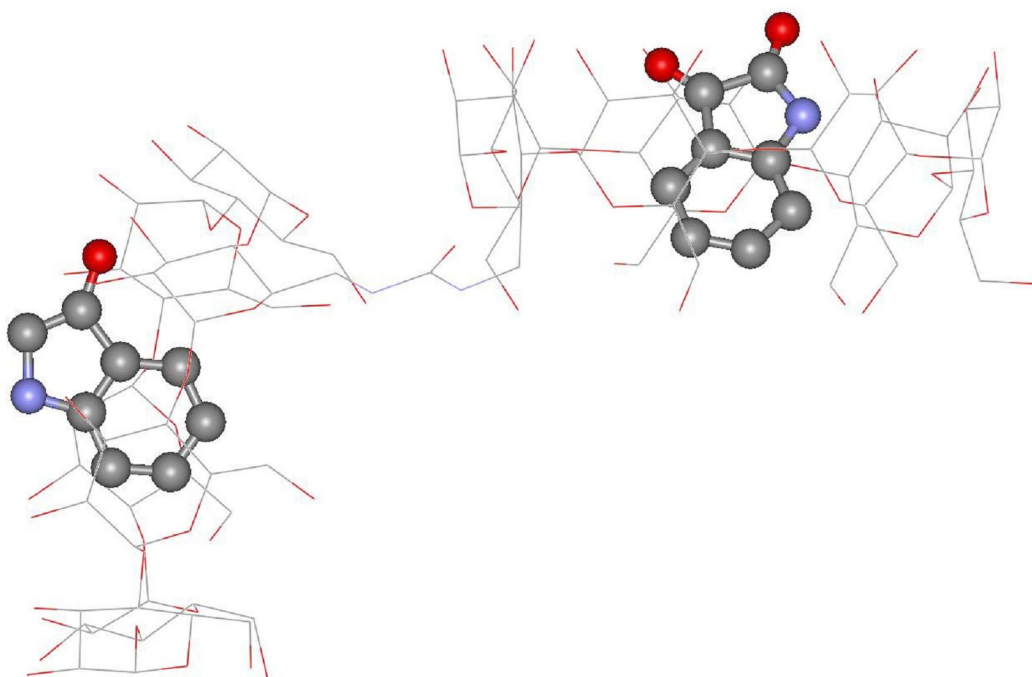


Figura 15 – R3@C2: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) com as espécies reagentes incluídas através da cavidade maior no dímero C2.

Observando a Tabela 4 podemos constatar que, exceto para a estrutura R1@C1, cuja diferença entre os valores de energia para o método PM3 e ONIOM é aproximadamente igual a 5 kcal.mol⁻¹, que os demais resultados estão bastante próximos (~1 kcal.mol⁻¹) para as metodologias empregadas.

Tabela 4 – Energia de interação *Host-Guest* para inclusão dos reagentes.

Reagentes	ΔE_{int}^a (kcal.mol ⁻¹)	
	PM3	ONIOM (HF:PM3)
R1@C1	-36,2	-41,3
R2@C1	-44,7	-43,7
R3@C1	-48,0	-48,6
R2@C2	-46,3	-46,4
R3@C2	-47,2	-47,1

$$^a - \Delta E_{\text{int}} = E_{\text{cpx}}(\text{ONIOM}(\text{HF}:\text{PM3})) - [E_{\text{guest}}(\text{HF}/6\text{-}31\text{G}(\text{d},\text{p})) + E_{\text{host}}(\text{PM3})].$$

Os resultados de energia ($\Delta E_{\text{int}} \sim -48$ kcal.mol⁻¹) para os sistemas indicam que a inclusão através da cavidade maior é mais favorável para R3@C1 (Figura 10c e Figura 13) e R3@C2 (Figura 10f e Figura 15), justificando o decréscimo de rendimento na formação da indirubina conforme relatado nas referências [11] e [12], visto que nenhuma das duas estruturas orienta adequadamente os reagentes para a formação dos produtos quando da inclusão. A estrutura R2@C2 é apenas 2,2 kcal.mol⁻¹ (ONIOM) menos favorável do que o mínimo global R3@C1,

portanto, pode estar presente no meio contribuindo significativamente para a distribuição de equilíbrio.

Outro ponto importante a se considerar é a distância entre os sítios reacionais das espécies incluídas nas cavidades na forma R2@C2 (Figura 10e e Figura 14), de valor igual a 10,1 Å e para R1@C1 6,7 Å. A maior proximidade entre os sítios reacionais é um fator crucial para que a condensação ocorra, portanto, o complexo R1@C1 pode favorecer o processo. Quando os processos de inclusão são analisados separadamente para o ânion indoxil e a isatina, e comparando com o valor de mínimo para R3@C1, o processo envolvendo a inclusão do ânion indoxil ($\Delta E_{\text{int}} = -40,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$) é mais favorável que aquele observado para a inclusão da isatina ($\Delta E_{\text{int}} = -9,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Este resultado mostra que grande quantidade do ânion indoxil se encontra incluído na cavidade, diminuindo sua disponibilidade para a dimerização oxidativa que dá origem ao produto índigo. Para o complexo R1@C1, o anel em cuja cavidade está incluída a isatina sofre uma distorção em função da ligação de hidrogênio, $r(\text{O} - \text{H}) = 1,75 \text{ Å}$, existente entre a porção enolato do ânion indoxil e a hidroxila primária da ciclodextrina. Esta deformação pode ser quantificada pela mudança no ângulo Ψ de, aproximadamente, 160° no dímero sozinho para -117° depois da inclusão, permanecendo o lado que inclui o ânion indoxil sem mudança no ângulo Ψ' . Para o complexo R2@C2, a mudança conformacional mais pronunciada está no ângulo γ' de 146° no dímero sozinho para 114° depois da inclusão, também em consequência da ligação de hidrogênio presente entre a parte enolato do ânion indoxil com a hidroxila primária da ciclodextrina e com o NH da uréia, $r(\text{O} - \text{H}) = \sim 1,7 \text{ Å}$. Entretanto, é importante ressaltar que como os sistemas foram estudados no vácuo, as energias de inclusão podem ser alteradas, principalmente em função da estabilidade das espécies na ausência da ciclodextrina. Como exemplo, a inclusão do ânion indoxil é mais favorável do que da isatina, porque a cavidade em relação ao vácuo é hidrofílica, fazendo com que o ânion seja “incentivado” a se incluir na cavidade.

A próxima etapa do estudo foi considerar as estruturas dos intermediários incluídas nos dímeros C1 e C2. A Tabela 5 mostra os resultados encontrados nos níveis semi-empírico (PM3) e ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3).

Tabela 5 – Energia de interação *Host-Guest* para a inclusão do intermediário II.

Intermediários	$\Delta E_{\text{int}}^a \text{ (kcal.mol}^{-1}\text{)}$	
	PM3	ONIOM (HF:PM3)
II@C1	-24,1	-17,1
II@C2	-26,4	-32,3

$$^a - \Delta E_{\text{int}} = E_{\text{cpd}}(\text{ONIOM}(\text{HF:PM3})) - [E_{\text{guest}}(\text{HF/6-31G}(\text{d,p})) + E_{\text{host}}(\text{PM3})].$$

Dentre os dois complexos considerados como sendo mais favoráveis segundo as orientações dos reagentes, aquele formado com o dímero C2 é mais favorável do que aquele formado com o dímero C1, com os valores de energia ONIOM (ΔE_{int}) mais pronunciados e, respectivamente, iguais a $-32,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $-17,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Para o complexo I1@C2 (Figura 16), a parte da molécula formada pela isatina está totalmente fora da cavidade, sendo o complexo estabilizado pela formação de uma ligação de hidrogênio forte entre o oxigênio e o hidrogênio do nitrogênio da uréia, $r(\text{O} \cdots \text{HN}) = 1,7 \text{ \AA}$.

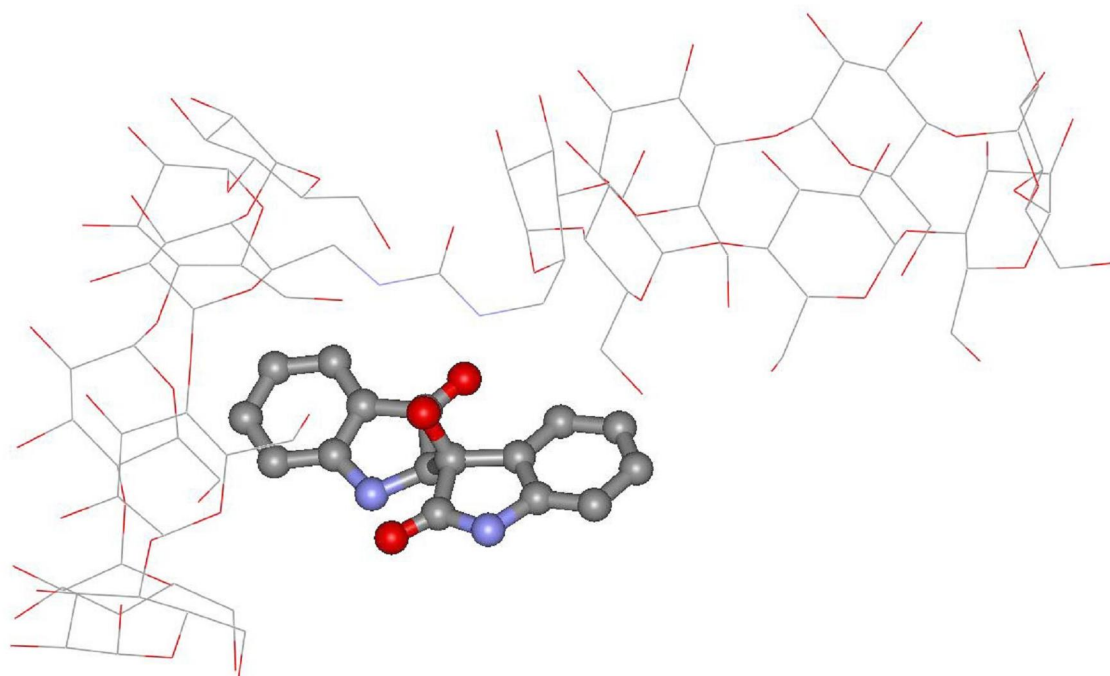


Figura 16 – I1@C2: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) para o intermediário na conformação C2.

Na geometria calculada para o complexo na forma C1 (Figura 17) também se verificou a existência de uma ligação de hidrogênio, contudo, com uma maior distância entre os átomos envolvidos e, conseqüentemente, sendo mais fraca do que aquela observada para a conformação C2. Para as estruturas obtidas dos intermediários incluídos nos dímeros, não foi observada uma grande mudança na geometria das moléculas hospedeiras.

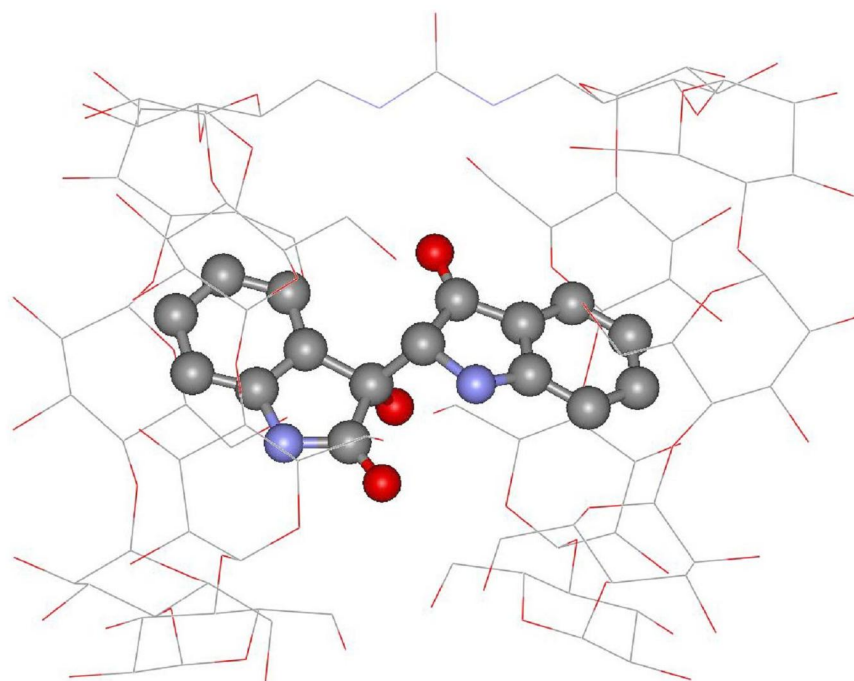


Figura 17 – I1@C1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) para o intermediário na conformação C1.

Finalmente, foram estudadas diversas configurações dos produtos na cavidade dos dímeros C1 e C2, com seus valores de energia apresentados na Tabela 6 e suas respectivas formas de inclusão representadas nas Figuras 18a-k.

Tabela 6 – Energia de interação *Host-Guest* para a inclusão dos produtos.

Produtos	PM3		ONIOM(HF:PM3)	
	$\Delta E_{\text{int}}^{\text{a, b}}$	$\delta \Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{int}}^{\text{a, b}}$	$\delta \Delta E_{\text{int}}$
índigo@C1-m1	-6,21	2,48	-7,22	2,59
índigo@C1-m2	-5,98	2,71	-9,57	0,24
índigo@C2-m1	-6,79	1,90	-7,06	2,75
índigo@C2-m2	-7,67	1,02	-8,07	1,74
indirubina@C1-m1	-8,69	0,00	-3,18	6,63
indirubina@C1-m2	-5,36	3,33	-6,01	3,80
indirubina@C1-m3	-8,32	0,37	-7,53	2,28
indirubina@C2-m1	-8,22	0,47	-9,81	0,00
indirubina@C2-m2	-5,44	3,25	-6,10	3,71
indirubina@C2-m3	-5,75	2,94	-6,49	3,32
indirubina@C2-m4	-6,54	2,15	-8,86	0,95

$$^{\text{a}} - \Delta E_{\text{int}} = E_{\text{cpx}}(\text{ONIOM}(\text{HF}:\text{PM3})) - [E_{\text{guest}}(\text{HF}/6\text{-}31\text{G}(\text{d},\text{p})) + E_{\text{host}}(\text{PM3})].$$

^b – valores de ΔE_{int} em kcal.mol⁻¹.

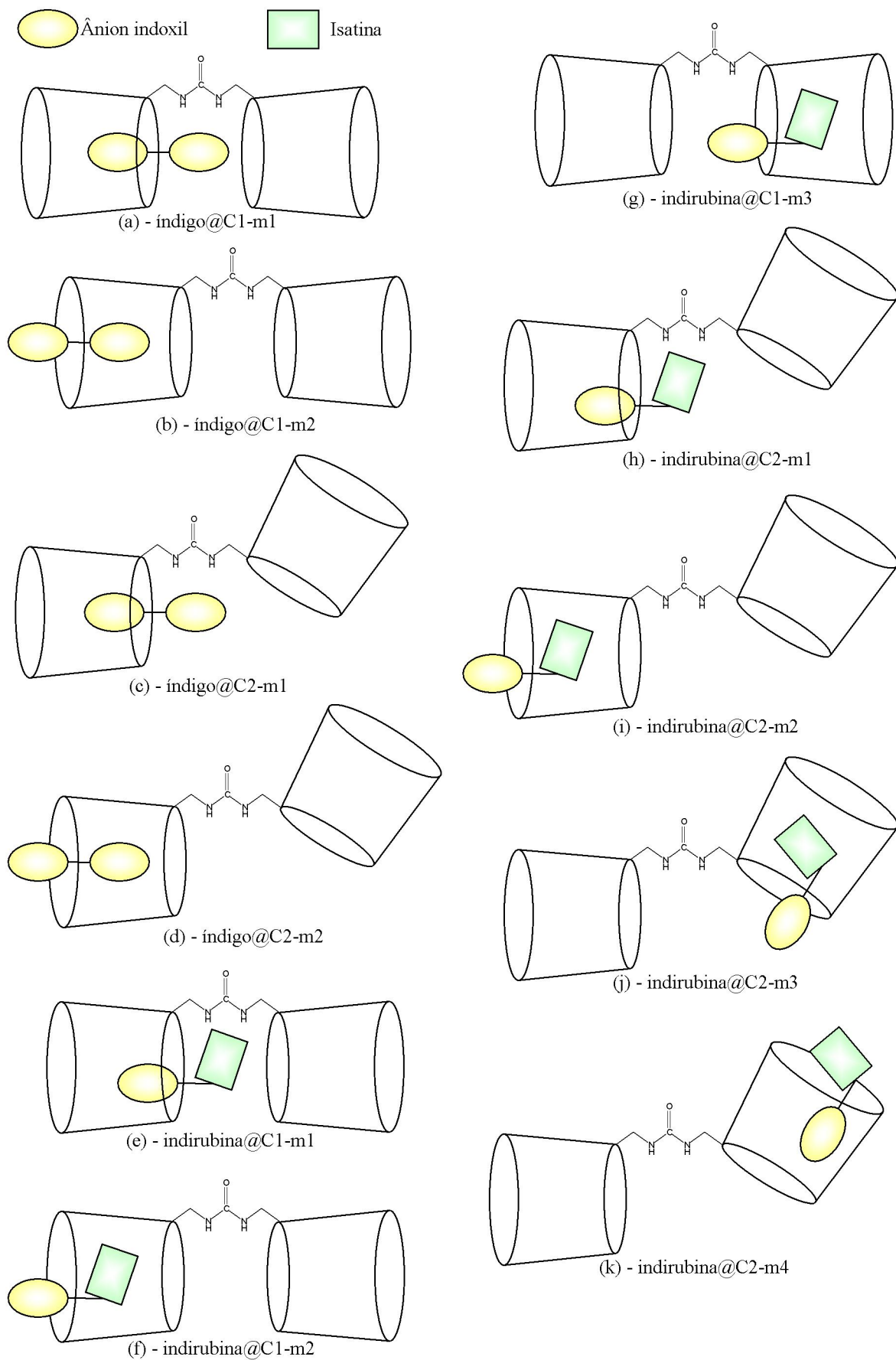


Figura 18 – Possíveis formas de inclusão dos produtos nas formas C1 e C2.

Nas configurações consideradas para o índigo (Figuras 18a a 18d), o valor de menor energia (ONIOM), $-9,57 \text{ kcal.mol}^{-1}$, para este produto indica que a forma preferencial é aquela onde o índigo está incluso pelo lado maior do cone no dímero C1, índigo@C1-m2 (Figura 18b). Considerando o dímero C2 esse é também o modo de inclusão mais favorável. Entretanto, cabe lembrar aqui que a condensação entre o ânion indoxil e a isatina não formaria índigo, uma vez que a condensação, conforme relatado experimentalmente⁷, ocorreria entre dois ânions indoxil, sem a participação da isatina. Para a indirubina (Figuras 18e a 18k), conforme relatado experimentalmente^{11, 12}, o efeito de molde que o dímero de ciclodextrina exerce no meio reacional mostra que a forma representada pela Figura 18h, indirubina@C2-m1 (Figura 19), é a que possui o menor valor de energia (ONIOM), $-9,81 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Essa espécie é também mais favorável do que índigo@C1-m2 (Figura 18b), evidenciando o efeito de molde da ciclodextrina.

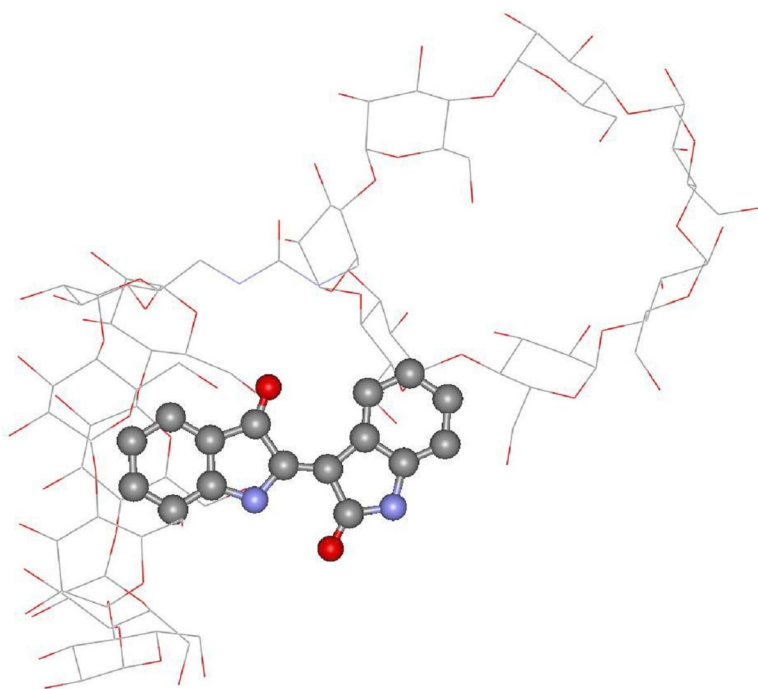


Figura 19 – indirubina@C2-m1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) para formação da indirubina na conformação C2

Entretanto, a maneira mais favorável de inclusão dos reagentes indoxil e isatina contraria esta evidência (ver Tabela 4), pois eles se incluem preferencialmente através do lado mais largo do cone (Figura 10c - R3@C1 e Figura 10f - R3@C2), onde não há promoção da reação de condensação. Contudo, considerando-se que a inclusão dos reagentes aconteça pelo lado menor do dímero C2, na forma R2@C2 (Figura 14), os centros reativos dos reagentes estariam afastados cerca de 10 \AA , dificultando a efetiva condensação. Seria mais provável, então, que a conformação adotada instantes antes da condensação fosse aquela representada pela Figura

10a (R1@C1), onde a distância entre os reagentes cai para cerca de 6,7 Å, possibilitando maior sucesso na formação da indirubina.

Assim, não podemos descartar a possibilidade de que a inclusão das espécies reagentes ocorra quando o dímero está na conformação C2 e que durante as mudanças de conformação do complexo em solução, a diminuição da distância entre os sítios quando os dímeros mudam da conformação C2 para a C1, favoreça a formação do intermediário estabilizado pela ligação de hidrogênio e em seguida, do produto da reação, a indirubina, correspondendo à conformação de mínimo de energia indirubina@C1-m1 (Figura 18e e Figura 20).

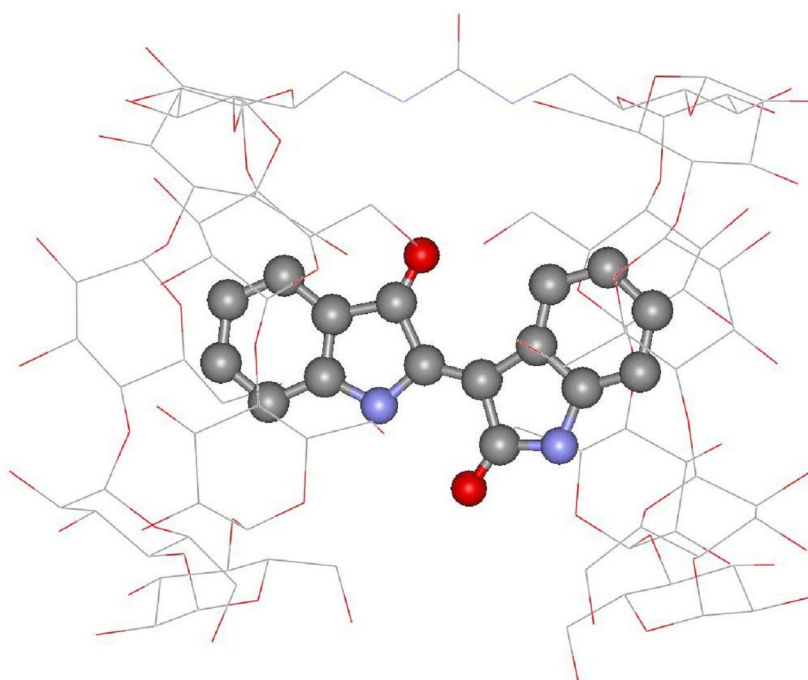


Figura 20 – indirubina@C1-m1: Estrutura ONIOM (HF/6-31G(d,p):PM3) para formação da indirubina na conformação C1.

3.3. Estabilidade Relativa de Intermediários e Produtos em Fase Gasosa e em Água

Outra parte dos estudos relacionados aos intermediários e produtos envolvidos na formação do índigo e da indirubina compreende a verificação da estabilidade relativa dessas moléculas livres em fase gasosa no vácuo e considerando a água como solvente. As Tabelas 7 e 8 mostram os resultados de energia obtidos para os cálculos em vários níveis DFT no vácuo, usando conjuntos de base 6-31G(d) e 6-311+G(d,p). Observando os valores da Tabela 7, constata-se que a indirubina possui sempre o intermediário mais favorável do que o índigo ($\Delta E_g = -3,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para B3LYP/6-31G(d,p)).

Tabela 7 – Energias absolutas obtidas na fase gasosa para os intermediários do índigo e indirubina (valores em Hartree).

Nível de Teoria	Int-índigo	Int-indirubina	ΔE_g^a
B3LYP/6-31G(d,p)	-951,555932	-951,561655	-3,6
B3PW91/6-31G(d, p)	-951,198417	-951,205787	-4,6
B3PW91/6-311+G(d, p)	-951,438110	-951,445596	-4,7
BHandH/6-31G(d, p)	-944,877315	-944,887326	-6,3
BHandH/6-311+G(d, p)	-945,120181	-945,13006	-6,2
mPW1PW91/6-31G(d, p)	-951,341343	-951,349242	-5,0
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	-951,580348	-951,588338	-5,0
PBE1PBE/6-31G(d, p)	-950,496420	-950,504689	-5,2
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	-950,731698	-950,740034	-5,2

^a - Energia relativa (ΔE_g)_{indirubina-índigo} em kcal.mol⁻¹.

Independentemente do funcional utilizado nos cálculos, um comportamento análogo é também identificado (Tabela 8) ao se comparar os valores encontrados para os produtos índigo e indirubina, com $\Delta E_g = -9,0$ kcal.mol⁻¹ para B3LYP/6-31G(d,p), indicando maior estabilidade para o isômero indirubina.

Tabela 8 – Energias absolutas obtidas na fase gasosa para os produtos índigo e indirubina (valores em Hartree).

Nível de Teoria	Índigo	Indirubina	ΔE_g^a
B3LYP/6-31G(d,p)	-875,716106	-875,730495	-9,0
B3PW91/6-31G(d, p)	-875,384469	-875,399072	-9,2
B3PW91/6-311+G(d, p)	-875,579134	-875,592927	-8,6
BHandH/6-31G(d, p)	-869,484730	-869,504422	-12,4
BHandH/6-311+G(d, p)	-869,681294	-869,700073	-11,8
mPW1PW91/6-31G(d, p)	-875,51782	-875,533181	-9,6
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	-875,711637	-875,726137	-9,1
PBE1PBE/6-31G(d, p)	-874,731981	-874,747603	-9,8
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	-874,922216	-874,936996	-9,3

^a - Energia relativa (ΔE_g)_{indirubina-índigo} em kcal.mol⁻¹.

Alguns parâmetros apresentados na Figura 21 foram escolhidos para se avaliar as diferenças de geometria de intermediários e produtos para os funcionais empregados. Os valores medidos (Tabelas 9 e 10) compreendem os ângulos diedros (θ) entre dois átomos de carbono da parte da molécula oriunda do ânion indoxil e dois átomos de carbono oriundos da parte da molécula correspondente à isatina, passando pela ligação que une as duas (formada na condensação dos reagentes) e a distância de ligação ($r_{\text{ind-isa}}$) entre os carbonos por onde se dá a condensação dos reagentes.

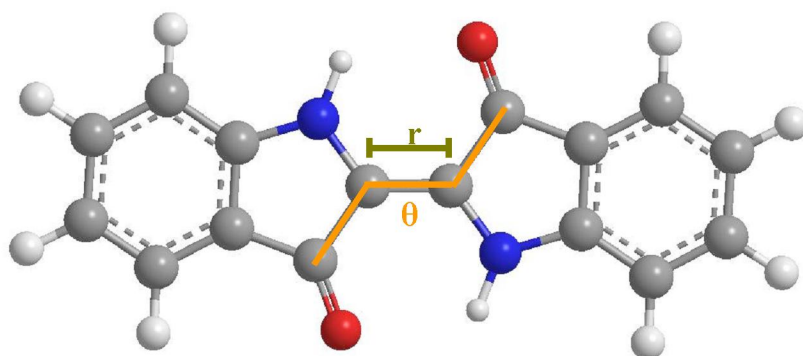


Figura 21 – Representação esquemática dos parâmetros medidos para intermediários e produtos na síntese de índigo e indirubina.

Tabela 9 – Ângulos diedros (θ) e distâncias ($r_{\text{indir-indig}}$) para os intermediários. Valores em $^\circ$ e Å .

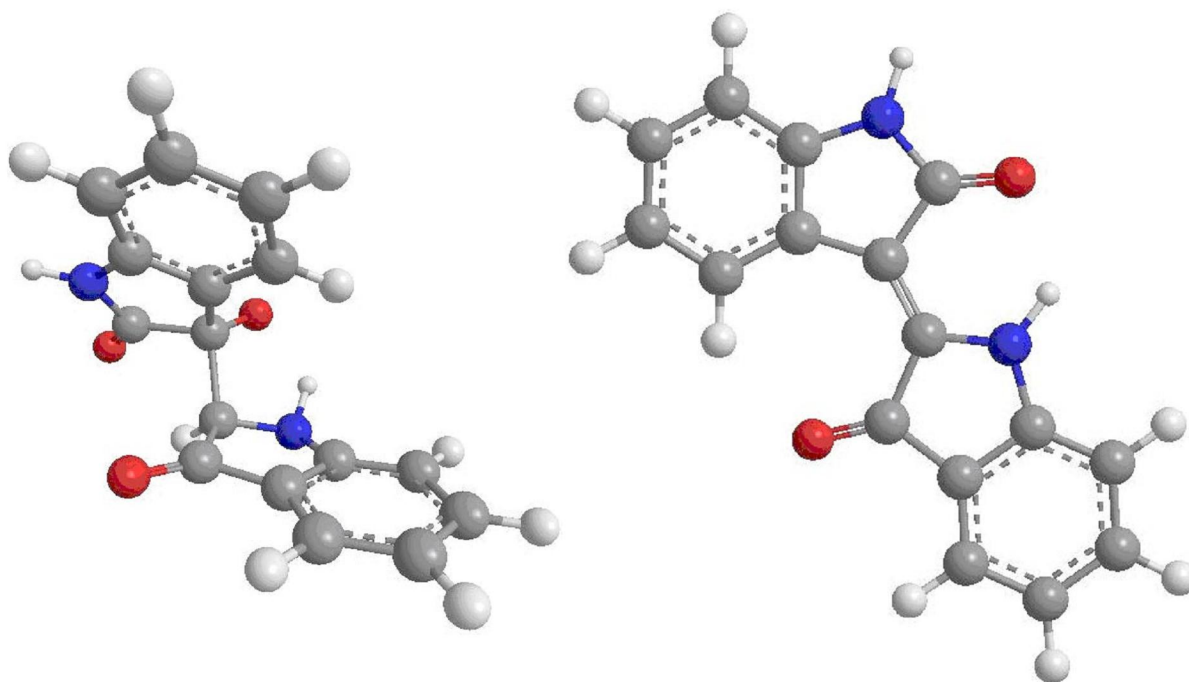
Nível de Teoria	Int-Índigo ($\theta/(r_{\text{indir-indig}})$)	Int-Indirubina($\theta/(r_{\text{indir-indig}})$)
B3LYP/6-31G(d,p)	179,6 / 1,59	-87,8 / 1,69
B3PW91/6-31G(d, p)	179,5 / 1,59	-90,2/ 1,67
B3PW91/6-311+G(d, p)	-178,2 / 1,59	-86,9 / 1,66
BHandH/6-31G(d, p)	176,9 / 1,54	-87,3 / 1,60
BHandH/6-311+G(d, p)	179,1 / 1,54	-83,4 / 1,60
mPW1PW91/6-31G(d, p)	179,3 / 1,58	17,8 / 1,66
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	179,6 / 1,59	-86,7 / 1,65
PBE1PBE/6-31G(d, p)	179,3 / 1,58	18,4 / 1,66
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	-178,3 / 1,58	21,2 / 1,65

Tabela 10 – Ângulos diedros (θ) e distâncias ($r_{\text{indir-indig}}$) para os produtos. Valores em $^\circ$ e Å .

Nível de Teoria	Índigo ($\theta/(r_{\text{indir-indig}})$)	Indirubina($\theta/(r_{\text{indir-indig}})$)
B3LYP/6-31G(d,p)	179,9 / 1,36	180,0 / 1,37
B3PW91/6-31G(d, p)	179,9 / 1,36	180,0 / 1,37
B3PW91/6-311+G(d, p)	179,9 / 1,36	180,0 / 1,37
BHandH/6-31G(d, p)	179,9 / 1,34	180,0 / 1,35
BHandH/6-311+G(d, p)	179,9 / 1,33	180,0 / 1,34
mPW1PW91/6-31G(d, p)	179,9 / 1,36	180,0 / 1,37
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	179,9 / 1,35	180,0 / 1,36
PBE1PBE/6-31G(d, p)	179,9 / 1,36	180,0 / 1,37
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	179,9 / 1,35	180,0 / 1,36

As pequenas diferenças observadas nos valores de geometria medidos são relacionadas aos diferentes funcionais empregados nos cálculos. As Figuras 22 e 23 representam as geometrias obtidas no nível B3LYP/6-31G(d,p) para o intermediário na formação da indirubina e

para a indirubina. É interessante ressaltar que no interior da cavidade a forma int-indirubina-T é estabelecida em função da orientação relativa dos anéis de β -ciclodextrina no dímero.



Figuras 22 e 23 – Intermediário da indirubina (Int-Indirubina) e indirubina (à direita).

O intermediário que leva à formação da indirubina apresenta duas formas geométricas distintas, nomeadas, respectivamente de int-indirubina e int-indirubina-T (Figura 24). A Tabela 11 mostra os valores de energia encontrados para a int-indirubina e a int-indirubina-T, de onde podemos concluir que a primeira é mais estável que a segunda em todos os funcionais utilizados nos cálculos.

Tabela 11 – Energias absolutas obtidas na fase gasosa para os intermediários indirubina e indirubina-T (valores em Hartree).

Nível de Teoria	Int-Indirubina	Int-Indirubina-T	ΔE_g^a
B3LYP/6-31G(d,p)	-951,561655	-	-
B3PW91/6-311+G(d, p)	-951,445596	-951,439339	3,9
BHandH/6-311+G(d, p)	-945,130062	-945,124051	3,8
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	-951,588338	-951,581992	4,0
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	-950,740034	-950,733620	4,0

^a - Energia relativa (ΔE_g)_{Int-indirubina - Int-indirubina-T} em kcal.mol⁻¹.

Estruturalmente, é perceptível que o intermediário int-indirubina apresenta os dois anéis benzênicos quase sobrepostos, enquanto que para a outra forma, int-indirubina-T, os fragmentos oriundos do indoxil e da isatina estão quase perpendiculares entre si (Figura 24).

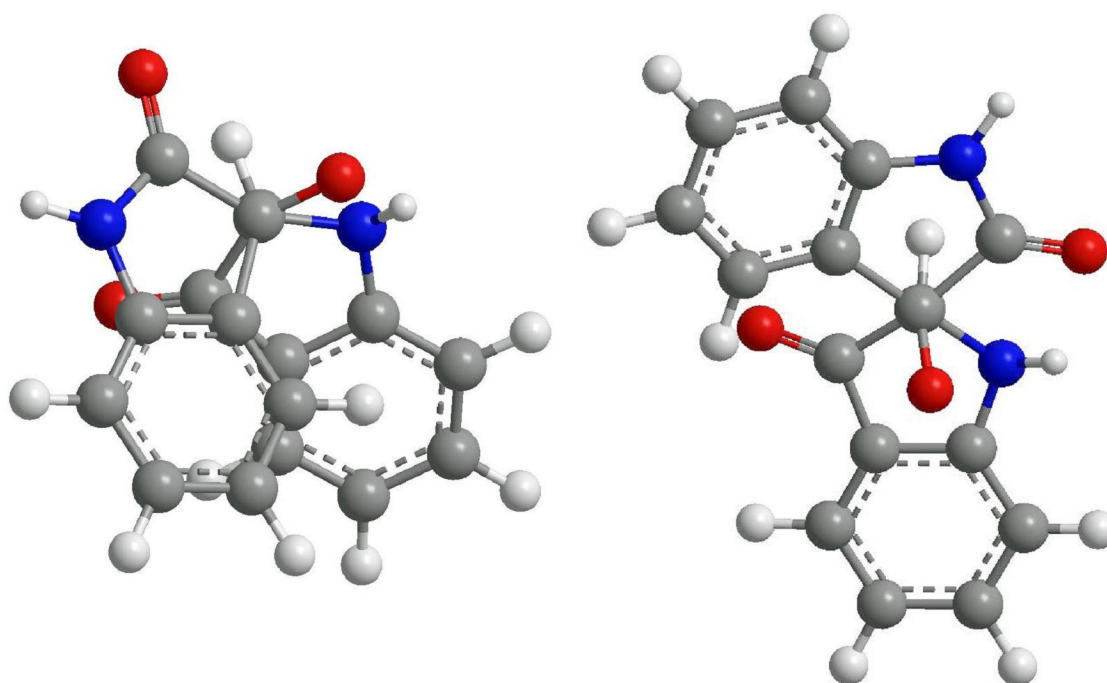


Figura 24 – Vista superior dos intermediários int-indirubina (à esquerda) e int-indirubina-T.

Os cálculos realizados a seguir buscaram verificar se a mesma estabilidade e comportamento observados para as espécies no vácuo se mantinham ou não quando era acrescentada água ao meio. Nestes cálculos as geometrias foram mantidas estacionárias e as energias foram recalculadas considerando o modelo contínuo (PCM) com a constante dielétrica do meio igual à da água ($\epsilon=78,39$). A Tabela 12 sumariza os valores de energia encontrados para os intermediários, de onde podemos observar que existe o mesmo favorecimento observado no vácuo para a formação do intermediário que leva à indirubina para todos os funcionais empregados nos cálculos.

Tabela 12 – Energias absolutas obtidas em água para os intermediários (valores em Hartree).

Nível de Teoria	Int-índigo	Int-indirubina	ΔE_g^a
B3PW91/6-31G(d, p)	-951,277832	-951,285062	-4,5
B3PW91/6-311+G(d, p)	-951,522713	-951,532801	-6,3
BHandH/6-31G(d, p)	-944,962744	-944,974328	-7,3
BHandH/6-311+G(d, p)	-945,211238	-945,224302	-8,2
mPW1PW91/6-31G(d, p)	-951,422013	-951,431631	-6,0
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	-951,665842	-951,676622	-6,8
PBE1PBE/6-31G(d, p)	-950,576942	-950,586640	-6,1
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	-950,817121	-950,828509	-7,1

^a - Energia relativa (ΔE_g)_{Int-indirubina - Int-índigo} em kcal.mol⁻¹.

Analogamente, podemos perceber através dos resultados na Tabela 13, que o produto indirubina também é mais favorável que o índigo em água diante de todos os funcionais utilizados.

Tabela 13 – Energias absolutas obtidas em água para os produtos (valores em Hartree).

Nível de Teoria	Índigo	Indirubina	ΔE_g^a
B3PW91/6-31G(d, p)	-875,390465	-875,407116	-10,4
B3PW91/6-311+G(d, p)	-875,587745	-875,603428	-9,8
BHandH/6-31G(d, p)	-869,492585	-869,514562	-13,8
BHandH/6-311+G(d, p)	-869,692074	-869,713064	-13,2
mPW1PW91/6-31G(d, p)	-875,524067	-875,541527	-11,0
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	-875,720420	-875,736866	-10,3
PBE1PBE/6-31G(d, p)	-874,738269	-874,756045	-11,1
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	-874,931123	-874,947907	-10,5

^a - Energia relativa (ΔE_g)_{Indirubina - Índigo} em kcal.mol⁻¹.

A Tabela 14 mostra os valores de energia de solvatação para os intermediários, de onde podemos concluir que a estabilidade relativa para ambos os intermediários aumenta quando o meio é a água e que mesmo em água o intermediário da indirubina possui menor energia que aquele que leva à formação do índigo.

Tabela 14 – Energia de solvatação para os intermediários no vácuo e em água.

Nível de Teoria	$\Delta E_{int-indigo}^{solv}$ ^a	$\Delta E_{int-indirubina}^{solv}$ ^a
B3PW91/6-31G(d, p)	-49,8	-49,7
B3PW91/6-311+G(d, p)	-53,1	-54,7
BHandH/6-31G(d, p)	-53,6	-54,6
BHandH/6-311+G(d, p)	-57,1	-59,1
mPW1PW91/6-31G(d, p)	-50,6	-51,7
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	-53,6	-55,4
PBE1PBE/6-31G(d, p)	-50,5	-51,4
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	-53,6	-55,5

^a - Energia relativa (ΔE)_{Água - Vácuo} em kcal.mol⁻¹.

Da mesma forma, podemos observar na Tabela 15, que os produtos são mais estáveis na presença de água do que no vácuo, mantendo o comportamento observado que indica menor energia para a indirubina frente ao índigo.

Tabela 15 – Energia de solvatação para os produtos no vácuo e em água.

Nível de Teoria	$\Delta E_{\text{indigo}}^{\text{solv}}$ ^a	$\Delta E_{\text{indirubina}}^{\text{solv}}$ ^a
B3PW91/6-31G(d, p)	-3,76	-5,05
B3PW91/6-311+G(d, p)	-5,40	-6,59
BHandH/6-31G(d, p)	-4,93	-6,36
BHandH/6-311+G(d, p)	-6,76	-8,15
mPW1PW91/6-31G(d, p)	-3,92	-5,24
mPW1PW91/6-311+G(d, p)	-5,51	-6,73
PBE1PBE/6-31G(d, p)	-3,95	-5,30
PBE1PBE /6-311+G(d, p)	-5,59	-6,85

^a - Energia relativa (ΔE)_{Água - Vácuo} em kcal.mol⁻¹.

Desta forma podemos concluir para as espécies na ausência dos dímeros que, em fase gasosa e simulando água no meio, a formação do isômero indirubina é sempre mais favorável inclusive para o seu intermediário. Diante do favorecimento energético na formação desta espécie também quando complexada no dímero, seria de se esperar que em estudos futuros dos sistemas dímero-intermediário e dímero-produto, que a presença de água intensificaria ainda mais a predileção desta frente à formação do índigo.

3.4. Estudos de Solvatação Utilizando Simulação de Monte Carlo

Esta seção descreve os procedimentos adotados e os resultados obtidos nos estudos de solvatação da α -D-glicopirranose e dos dímeros C1 e C2. Os estudos de solvatação foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro para α -D-glicopirranose e o segundo para os dímeros C1, e C2, utilizando a Metodologia de Monte Carlo com algoritmo de Metrópolis, conforme descrito na seção 2.1.3.. No primeiro grupo otimizamos a geometria da α -D-glicopirranose usando a aproximação de Hartree-Fock (HF) com o conjunto de funções de base 6-31G(d) e numa próxima etapa calculamos, mantendo a geometria estacionária, as cargas com o procedimento de ajuste de cargas CHelpG²¹ no nível MP2/6-31G(d) com o programa computacional GAUSSIAN 03⁶. A etapa seguinte consistiu na montagem dos arquivos de entrada (ver seção 5.1 nos anexos para mais detalhes) para serem usados na simulação usando o programa DICE²², onde escolhemos 20000 passos Monte Carlo para a etapa de termalização mais 200000 passos Monte Carlo para a etapa de médias.

No segundo estudo, da solvatação dos dímeros C1 e C2 usando o método Monte Carlo, realizamos as seguintes etapas:

1º Definição dos tipos de átomos presentes nos dímeros e dos valores de ϵ e σ para a montagem do arquivo de entrada para a simulação (Anexo 5.2.);

2º. Uma simulação de 20000 passos no *ensemble* NPT para determinar a densidade do sistema;

3º. Usando a densidade encontrada com o *ensemble* NPT, realizou-se uma simulação com o *ensemble* NVT com 20000 passos de termalização e 100000 passos no cálculo das médias.

O estudo prévio da α -D-glicopiranosose foi realizado porque, sendo esta a unidade formadora das ciclodextrinas, seu estudo apresenta importância para fins de comparação. A intenção é investigar o comportamento deste sistema e procurar alguma regularidade no mecanismo de solvatação dos sítios mais relevantes, comparando os resultados também com estudos de solvatação existentes na literatura para a α -ciclodextrina²³ e a β -ciclodextrina²⁴ e finalmente estabelecendo maior suporte à interpretação dos resultados com os dímeros.

Ambos os processos de solvatação apresentam aspectos em comum. O primeiro deles é o tratamento das interações entre soluto-solvente, descritas segundo o potencial de Lennard-Jones mais Coulomb (Eq.[1]), por ser amplamente utilizado para estes sistemas e descrevê-los bem²⁵.

$$U_{\text{int}} = 4 \sum_i^a \sum_j^b \left\{ \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\} \quad [1]$$

O segundo aspecto é o uso de valores estabelecidos na literatura²⁶ para σ_i e ϵ_i . Estes valores são sumarizados apropriadamente nas seções correspondentes. O terceiro aspecto em comum entre os procedimentos adotados se refere à descrição dos potenciais usados para as moléculas de água. É o modelo que considera um monômero rígido representado por três sítios de interação, chamado de TIP3P²⁷, estando os parâmetros descritos nas últimas três linhas da Tabela 16 e nos anexos para cada arquivo em particular.

3.4.1. α -D-glicopiranosose

A otimização de geometria da α -D-glicopiranosose foi realizada no nível HF utilizando a função de base 6-31G(d). Cálculos MP2 foram realizados sem variação de geometria para obtenção das cargas através do procedimento CHelpG²¹ e podem ser averiguados na seção 5.1 dos anexos. Os valores utilizados para o cálculo do potencial de interação soluto-solvente são

mostrados na Tabela 16 e uma representação das definições de tipos de átomos é mostrada na Figura 25.

Tabela 16 - Valores de σ , ϵ e carga (q) utilizados na simulação Monte Carlo.

Nº do átomo	Tipo do átomo ^a	σ (Å)	ϵ (kcal.mol ⁻¹)	q (a.u.) (MP2)
1	(1) O de R-O-R	2,900	0,140	-0,529362
2	(2) C de R ₂ CHOH	3,500	0,066	0,449331
3	(2) C de R ₂ CHOH	3,500	0,066	-0,043915
4	(2) C de R ₂ CHOR	3,500	0,066	0,172372
5	(3) O de ROH	3,120	0,170	-0,632457
6	(3) O de ROH	3,120	0,170	-0,695465
7	(3) O de ROH	3,120	0,170	-0,616092
8	(3) O de ROH	3,120	0,170	-0,655630
9	(4) C de R ₂ CH ₂ OH	3,500	0,066	0,369105
10	(2) C de R ₂ CHOH	3,500	0,066	0,111037
11	(2) C de R ₂ CHOH	3,500	0,066	0,437486
12	(3) O de ROH	3,120	0,170	-0,719050
13	(5) H de (C)CH ₃ OH	2,500	0,030	0,025867
14	(5) H de (C)CH ₃ OH	2,500	0,030	0,129138
15	(5) H de (C)CH ₃ OH	2,500	0,030	0,059537
16	(6) H de (O)ROH	0,000	0,000	0,396292
17	(6) H de (O)ROH	0,000	0,000	0,422435
18	(6) H de (O)ROH	0,000	0,000	0,385257
19	(6) H de (O)ROH	0,000	0,000	0,434689
20	(5) H de (C)CH ₃ OH	2,500	0,030	-0,038695
21	(5) H de (C)CH ₃ OH	2,500	0,030	0,031028
22	(5) H de (C)CH ₃ OH	2,500	0,030	0,048942
23	(5) H de (C)CH ₃ OH	2,500	0,030	0,007687
24	(6) H de (O)ROH	0,000	0,000	0,450465
TIP3P				
1	(1) Oxigênio	3.1506	0.1521	-0.8340
2	(2) Hidrogênio	0.0000	0.0000	0.4170
3	(2) Hidrogênio	0.0000	0.0000	0.4170

^a - O tipo do átomo atribui valores iguais de σ e ϵ para todos os átomos da molécula.

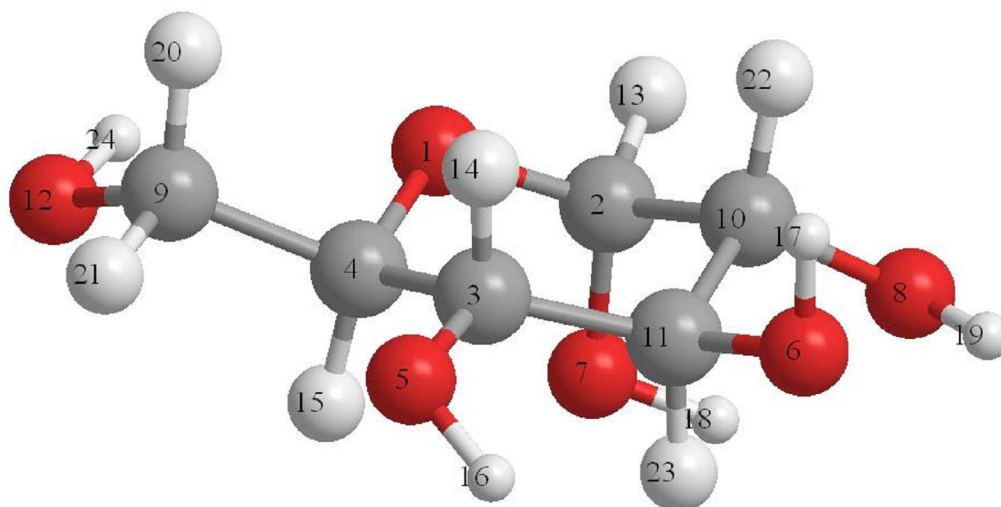


Figura 25 – Numeração dos átomos utilizada no input do DICE²².

A simulação de Monte Carlo foi executada através do programa DICE²², usando procedimentos padrões que incluem a técnica de amostragem de Metrópolis e as condições periódicas de contorno²⁸ em uma caixa cúbica de aresta igual a 31,2 Å. O ensemble escolhido nas determinações foi o NVT, onde foi considerada uma molécula de α -D-glicopirranose em 1000 moléculas de água. O volume da caixa cúbica foi determinado através da escolha da densidade da água, baseado em dados experimentais, que é de 0,997 g.cm⁻³ na temperatura de 298,15K. As interações intermoleculares foram truncadas no raio de corte que é igual à metade do tamanho da caixa cúbica (15,6 Å) e as moléculas de soluto e solvente mantiveram suas geometrias fixas durante a simulação. A termalização constituiu de 20000 passos Monte Carlo e as médias de 200000 passos Monte Carlo, onde 1 passo de Monte Carlo corresponde à mudança seqüencial de todas as moléculas de solvente em torno de um eixo escolhido arbitrariamente. As funções de distribuição radial (RDF) foram calculadas a cada 5 passos Monte Carlo e as configurações geradas foram salvas a cada 200 passos Monte Carlo. Informações adicionais podem ser obtidas através dos *inputs* dos arquivos da simulação na seção 5.1 dos anexos.

A Figura 26 mostra o gráfico de energia por moléculas em função do número de passos Monte Carlo, onde os 20000 passos iniciais constituem a termalização e os 200000 passos seguintes as médias. Podemos observar através dele que a termalização possui um número suficiente de passos, uma vez que ao início das médias, o sistema já se encontrava em equilíbrio. A energia potencial média por molécula obtida foi de $-10,42 \pm 0,04$ kcal.mol⁻¹ e a energia de interação solvente-soluto foi de -29 ± 2 kcal.mol⁻¹.

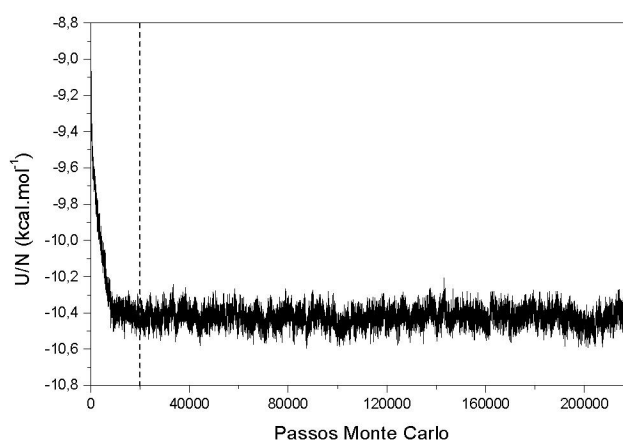


Figura 26 – Energia potencial por molécula para o sistema α -D-glicopirranose - água. A linha pontilhada vertical indica os passos de termalização.

A Figura 27 mostra a RDF para as moléculas do solvente. Os picos estão centrados em 2,75 Å para O_W---O_W e em 1,85 Å para O_W---H_W estando em perfeita concordância com os valores experimentais (2,8 e 1,9 Å)²⁹.

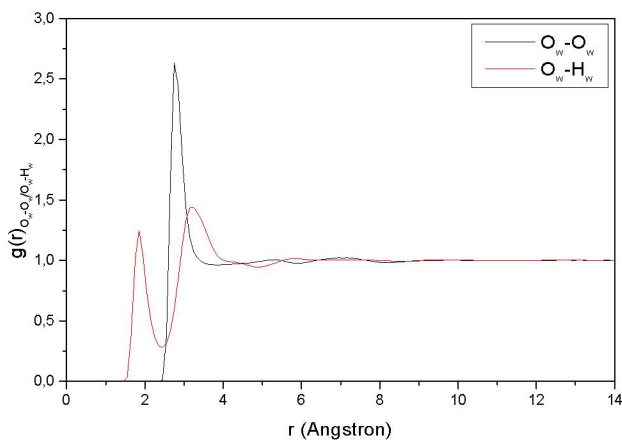


Figura 27 – Função de distribuição radial entre as moléculas de solvente (água).

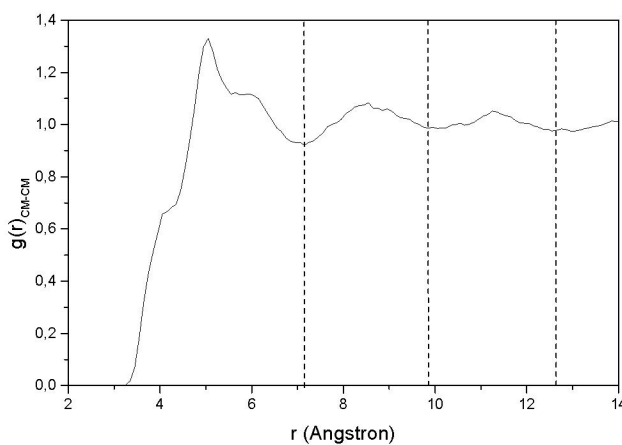


Figura 28 – RDF entre os centros de massa da α -D-glicopiranosose e água.

A análise da RDF entre os centros de massa do soluto e do solvente (Figura 28) mostra que na primeira camada de solvatação, que começa em 3,2 Å e se estende até 7,1 Å, existem aproximadamente 45 moléculas de água a uma distância média de 5 Å. A segunda camada de solvatação se estende até 9,8 Å e contém cerca de 130 moléculas de água e a 3ª camada de solvatação, mais difusa que as anteriores, apresenta aproximadamente 273 moléculas de água, estendendo-se até 12,5 Å.

A análise da RDF do oxigênio tipo 1 (piranosídico) (Figura 29) da α -D-glicopiranosose indica que o número de coordenação correspondente ao primeiro mínimo é de 2,7 moléculas de água em 3,8 Å. Considera-se que uma ligação de hidrogênio é estabelecida quando a distância entre o hidrogênio doador e o oxigênio aceptor seja inferior a 2,4 Å³⁰⁻³². A integração da curva O1- -H até este valor indica 0,3 ligações de hidrogênio que pode ser justificada pela posição menos favorecida na molécula onde é mais difícil a interação com as moléculas do solvente.

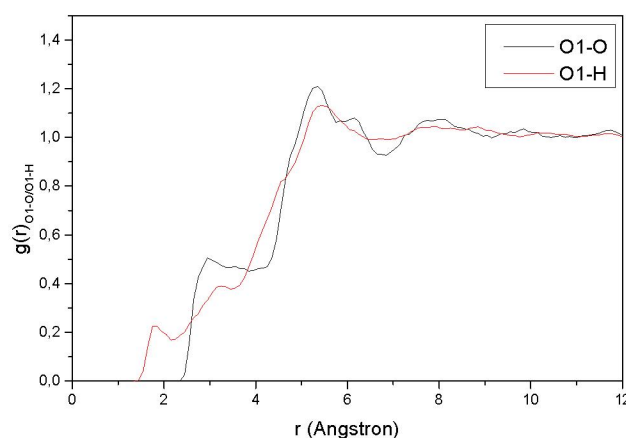


Figura 29 – RDF entre oxigênio tipo 1 (O1) da α -D-glicopiranosose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

As RDFs entre os oxigênios tipo 3 (Figura 30), tipo 4 (Figura 31), tipo 5 (Figura 32) e tipo 6 (Figura 33), pertencentes às hidroxilas secundárias, são bastante similares e a partir dos dados da Tabela 17, podemos perceber que estes oxigênios apresentam os valores de seus picos praticamente iguais, indicando uma distância média muito parecida entre seus átomos e as moléculas de água. O número de coordenação obtido para as RDFs O_{hidroxila}- -O_{água} indica a quantidade de moléculas de água nas vizinhanças da hidroxila e os valores resultantes da integração da curva nas RDFs O_{hidroxila}- -H_{água} indicam quantas destas moléculas estão realizando ligações de hidrogênio. Neste caso é interessante observar que todas as hidroxilas secundárias possuem um número muito próximo de ligações de hidrogênio, apresentando uma média de 0,5 ligações.

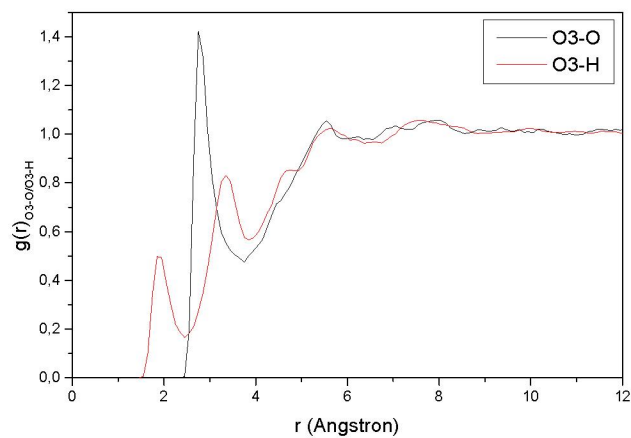


Figura 30 – RDF entre oxigênio tipo 3 (O3) da α -D-glicopirranose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

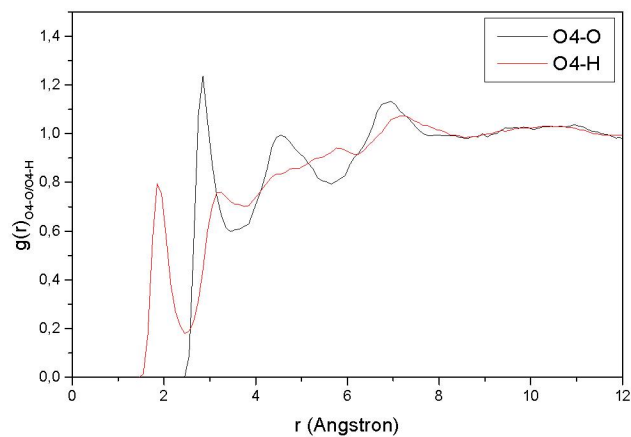


Figura 31 – RDF entre oxigênio tipo 4 (O4) da α -D-glicopirranose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

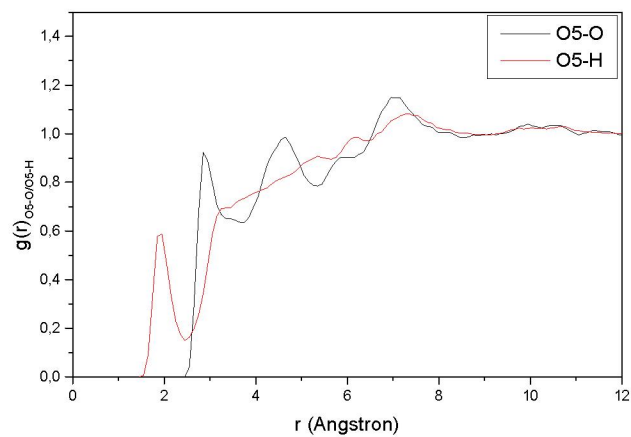


Figura 32 – RDF entre oxigênio tipo 5 (O5) da α -D-glicopirranose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

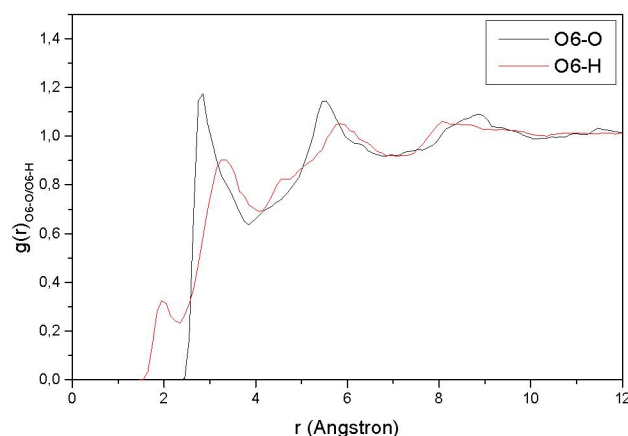


Figura 33 – RDF entre oxigênio tipo 6 (O6) da α -D-glicopirranose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

Os valores dos picos na RDF O- -O reportados na literatura como sendo de 3 Å para a glicosamina³⁰ indicam uma distância média entre as moléculas de água em boa concordância com os da Tabela 17. Mesmo com as diferenças estruturais devido à substituição de uma hidroxila por um grupo NH₂, as ligações de hidrogênio nas hidroxilas secundárias restantes da glicosamina são bastante próximas (0,3; 0,8; 0,6) resultando numa média de aproximadamente 0,6 ligações de hidrogênio.

Tabela 17 – Número de coordenação para os oxigênios secundários.

g(r)	r (Å)		N° de coordenação ^a	Ligações de Hidrogênio ^b
	1° Pico	1ª Mínimo		
O3-O1	2,7	3,7	3,8	-
O3-H2	1,8	2,4	0,5	0,5
O4-O1	2,8	3,4	2,8	-
O4-H2	1,8	2,4	0,6	0,6
O5-O1	2,8	3,7	3,5	-
O5-H2	1,9	2,4	0,5	0,5
O6-O1	2,8	3,8	4,8	-
O6-H2	1,9	2,3	0,3	0,4

^a – O número de coordenação é calculado pela integral sobre os limites do primeiro pico.

^b – Integração da curva para valores menores que 2,4 Å na RDF O_{soluto}-H_{solvente}.

Para a RDF entre o oxigênio da hidroxila primária e a água (Figura 34), observamos que a distância média entre as moléculas de água e a hidroxila primária é de 2,8 Å e o número de coordenação correspondente à integração do primeiro pico fornece 3,8 moléculas de água. As ligações de hidrogênio, pela RDF O_{hidroxila}- -H_{água}, totalizam 0,7, valor maior que os obtidos

para os oxigênios das hidroxilas secundárias e esperado, uma vez que as hidroxilas primárias estão mais expostas para interagir com o solvente.

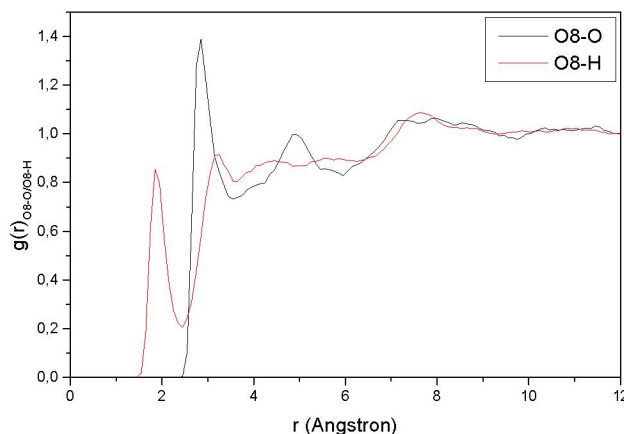


Figura 34 – RDF entre oxigênio tipo 8 (O12) da α -D-glicopiranosose com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

A glicosamina possui uma distância média, entre o oxigênio da hidroxila primária e as moléculas de água, de aproximadamente 3 Å e um número de ligações de hidrogênio igual a 0,5 indicando que o valor 0,7 para a α -D-glicopiranosose é bastante adequado e talvez mais aceitável do ponto de vista estérico.

Para poder identificar quais das moléculas de solvente existentes na primeira camada de solvatação realizam ligações de hidrogênio com o soluto, recorreremos a um programa computacional chamado ORDER³³. Este programa permite, através de parâmetros especificados durante sua execução (*default*: distância entre os oxigênios do acceptor e do doador menor que 4,0 Å e ângulo entre os átomos acceptor, doador e H menor que 30°)^{22, 33}, que sejam computados os conjuntos de átomos envolvidos nas ligações de hidrogênio e que se obtenha uma amostragem destas interações representadas pelas 200 configurações gravadas, conforme descrito na seção 3.4.1.. Desta forma, através das respectivas RDFs H- -O para soluto acceptor e doador e solvente acceptor e doador, consideramos como o número de ligações de hidrogênio a integração da curva até a distância de 2,4 Å. Para efeitos de comparação, os resultados serão relacionados considerando as ligações de hidrogênio dentro dos parâmetros especificados no *input* do programa e as obtidas diretamente das RDFs. Acrescentamos também os valores extraídos das RDFs (Figuras 35 e 36) para os casos em que o soluto é doador de hidrogênio e integramos abaixo da curva até o primeiro mínimo, obtendo a quantidade de ligações de hidrogênio para cada oxigênio doador (Tabela 18).

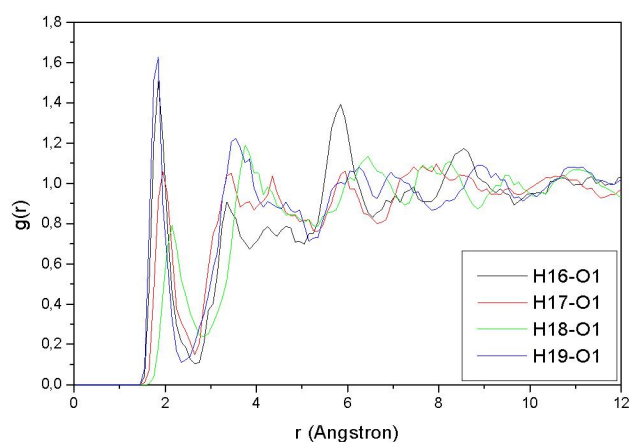


Figura 35 – RDF entre os hidrogênios de hidroxilas secundárias da α -D-glicopiranosose e o oxigênio da água.

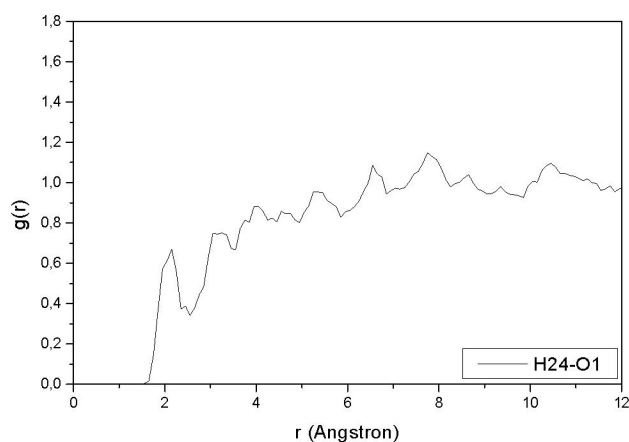


Figura 36 – RDF entre o hidrogênio da hidroxila primária da α -D-glicopiranosose e o oxigênio da água.

Tabela 18 – Médias de ligações de hidrogênio entre α -D-glicopiranosose e água.

Oxigênio	Ligações de Hidrogênio				
	Em 200 Configurações ^{a, b}	Média ^b	Soma ^{b, c}	Nas RDFs ^a	Soma ^c
O1	85	0,43	0,43	0,35	0,35
O5 (H16)	147 (196)	0,74 (0,98)	1,72	0,55 (1,05)	1,60
O6 (H17)	223 (119)	1,12 (0,60)	1,72	0,65 (0,95)	1,60
O7 (H18)	182 (88)	0,91 (0,44)	1,35	0,55 (0,75)	1,30
O8 (H19)	124 (193)	0,62 (0,97)	1,59	0,45 (0,95)	1,40
O12 (H24)	251 (174)	1,26 (0,74)	2,0	0,75 (0,75)	1,50

^a – Valores entre parênteses para oxigênios que também atuam como doadores de hidrogênio.

^b – Valores obtidos com o programa ORDER³³.

^c – Soma das ligações de hidrogênio entre soluto acceptor-doador e solvente acceptor-doador.

Esta análise mais sistemática indica a quantidade de ligações de hidrogênio considerando-se todas as possibilidades entre soluto e solvente. Fazendo-se a média dos valores encontrados para as ligações de hidrogênio das hidroxilas secundárias através do programa ORDER e das medidas nas RDFs teremos valores aproximados de, respectivamente, 1,6 e 1,5. Estes valores estão próximos entre si e também dos relatados para a glicosamina e como se tratam de valores estatísticos, podemos dizer que representam satisfatoriamente o comportamento esperado para o sistema em questão.

Somando-se todos os valores das duas colunas nomeadas ‘Soma’ da Tabela 18, obtemos o valor médio total de ligações de hidrogênio entre soluto e solvente através do ORDER e das RDFs iguais a 8,8 e 7,2, respectivamente. O valor médio de moléculas de água que realizam ligações de hidrogênio está próximo do valor encontrado na literatura³⁰ para a glicosamina, que apresenta em 40% das configurações um número de ligações de hidrogênio correspondente a sete moléculas de água. O histograma representado na Figura 37, dentro do universo de 200 configurações selecionadas pelo programa ORDER, que a maioria das configurações apresenta um total de nove ligações de hidrogênio entre o soluto e o solvente (Figura 38) correspondendo a 28%. Em seguida temos configurações com oito e dez ligações de hidrogênio, 39% e 41%, respectivamente.

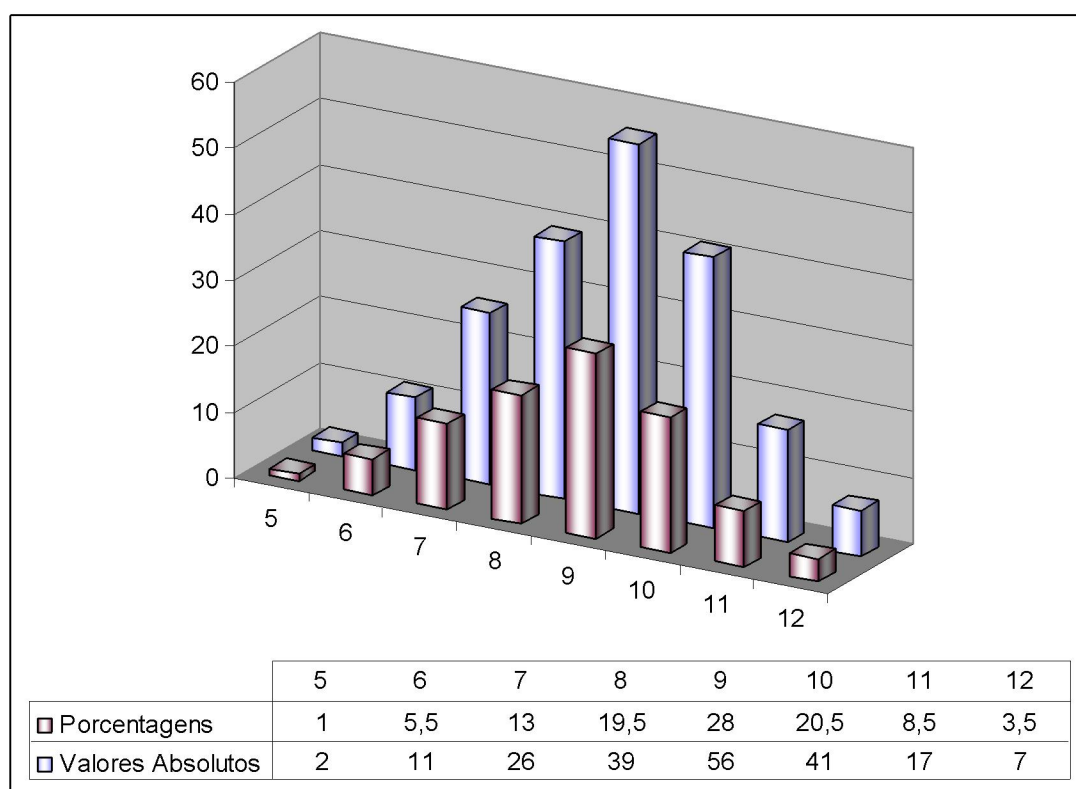


Figura 37 – Quantidade de ligações de hidrogênio entre a água e a α -D-glicopirranose obtidos via ORDER.

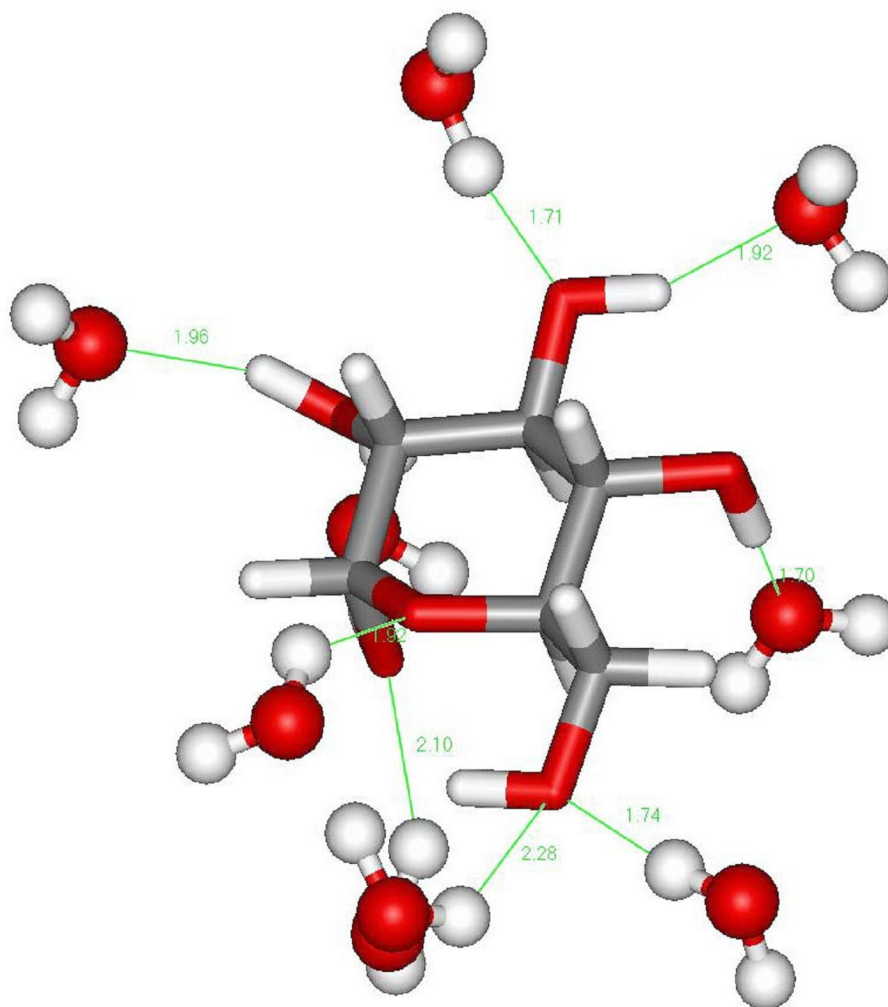


Figura 38 – Representação das ligações de hidrogênio entre a água e a α -D-glicopiranosose obtidos via ORDER.

Podemos concluir deste estudo que o método empregado e os parâmetros especificados para a simulação produziram resultados em concordância com os dados encontrados na literatura, mesmo tratando-se de moléculas com pequenas diferenças estruturais. As diferenças também podem residir no tipo de potencial empregado para descrever a água, uma vez que para a glicosamina um novo potencial *ab initio* foi desenvolvido e ajustado.

3.4.2. Dímeros

Conforme descrito na seção 3.1., os dímeros tiveram suas estruturas otimizadas no nível semi-empírico PM3 e cálculos de energia sem modificações na geometria também foram feitos nos níveis HF e DFT. Para o uso dos parâmetros σ_i e ϵ_i dentro da equação de Lennard-Jones, a mesma referência foi consultada²⁶ e utilizamos também o mesmo procedimento para o ajuste das cargas, CHelpG²¹, usando desta vez DFT com o funcional B3LYP/6-31G(d). Para a água utilizamos o mesmo potencial da simulação da α -D-glicopiranosose, o TIP3P²⁷. Os parâmetros de

Lennard-Jones utilizados na construção dos *inputs* para a simulação estão definidos na Tabela 19 e na Figura 39 representamos os tipos de átomos (exceto para os do grupo uréia) das unidades de α -D-glicopirranose que constituem a β -ciclodextrina. Os valores de carga para cada um dos 296 átomos que constituem cada dímero podem ser consultados na seção 5.2 dos anexos, bem como os demais detalhes dos arquivos de entrada. Podemos observar que os oxigênios ligados ao carbono 1 e ao carbono 4 representam agora oxigênios glicosídicos e não mais hidroxilas secundárias como na α -D-glicopirranose.

Tabela 19 - Valores de σ e ϵ utilizados na simulação de Monte Carlo para os dímeros.

Tipo do átomo	ϵ	σ
(1) (ROCHROR)	0.066	3.500
(2) (R ₂ CHOH)	0.066	3.500
(3) (RCH ₂ OH)	0.066	3.500
(4) (ROH) 2 ^{ário}	0.170	3.120
(5) (ROR) Glicosídico	0.140	2.900
(6) (ROR) Piranosídico	0.140	2.900
(7) (ROH) 1 ^{ário}	0.170	3.120
(8) (RCH ₂ NHR)	0.066	3.500
(9) (ROCHROR)	0.030	2.500
(10) (CH ₃ OH)	0.030	2.500
(11) (ROH)	0.000	0.000
(12) (ROH)	0.000	0.000
(13) (RNHCO)	0.170	3.250
(14) (CO)	0.105	3.750
(15) (CO)	0.210	2.960
(16) (NH)	0.030	2.500

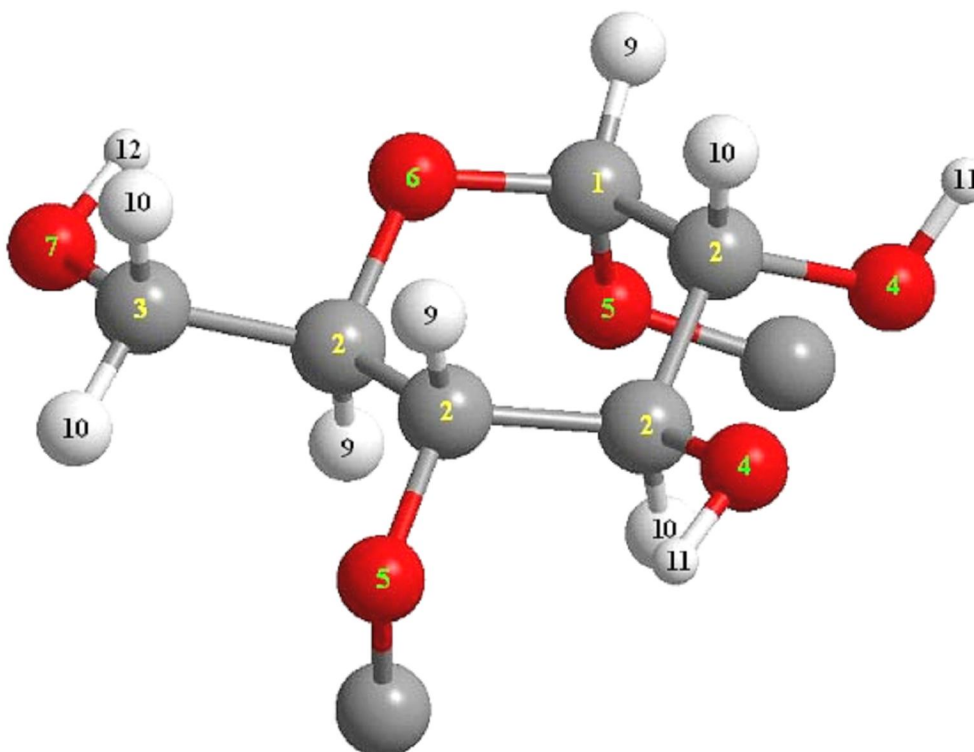


Figura 39 – Representação dos tipos de átomos da simulação de Monte Carlo para os dímeros. Os átomos que compreendem o grupo uréia não são mostrados.

A determinação do tamanho da caixa cúbica para os dímeros foi sistematizada através de uma simulação no *ensemble* NPT, onde a densidade do solvente é ajustada em função da variação do volume da caixa³⁴. As Figuras 40, 41 e 42 mostram as variações de densidade para C1, C2 e C3, respectivamente. Após os 20000 passos Monte Carlo que compreenderam a simulação, as densidades médias para os dímeros foram de $1,04 \pm 0,03 \text{ g.cm}^{-3}$ para C1 e $1,04 \pm 0,04 \text{ g.cm}^{-3}$ para C2 e C3. Através das figuras 40, 41 e 42, podemos notar que a densidade começa variando desde o valor de entrada, $0,997 \text{ g.cm}^{-3}$ na temperatura de 298,15K, que é o valor experimental de densidade da água. Este valor cresce e com 10000 passos Monte Carlo sofre flutuações menores até o final da simulação.

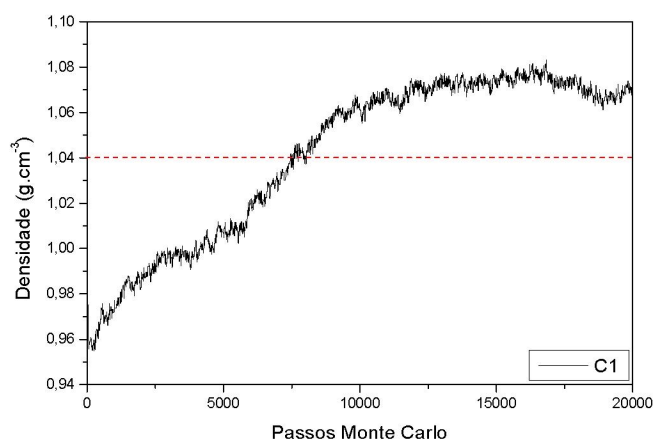


Figura 40 – Variação de densidade para o dímero de conformação C1.

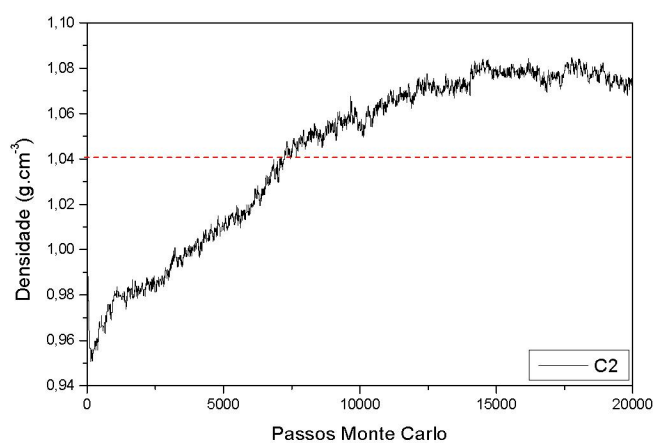


Figura 41 – Variação de densidade para o dímero de conformação C2.

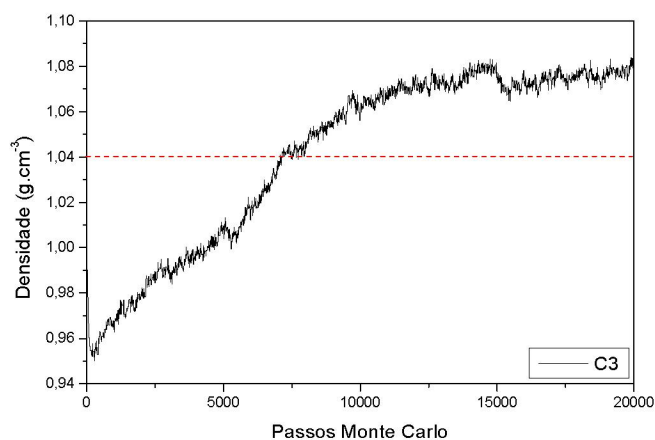


Figura 42 – Variação de densidade para o dímero de conformação C2.

Nesta etapa da análise, concluímos que talvez fossem necessários pelo menos mais 10000 passos na simulação para continuar a averiguar como a densidade da solução se comportaria e se, uma vez mantida a regularidade das flutuações após os 10000 passos, elevariam o valor médio da densidade. Estes resultados de densidade foram utilizados na simulação com o *ensemble* NVT, que compreendeu 20000 passos de termalização e 100000 passos de médias (Figuras 43, 44 e 45), onde obtemos uma energia potencial média por molécula (U/N) para C1 igual a $-9,94 \pm 0,02 \text{ kcal.mol}^{-1}$, para C2 igual a $-10,31 \pm 0,04 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e para C3 igual a $-8,15 \pm 0,03 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Podemos observar que o número de passos utilizados para a termalização na simulação para C1 foi insuficiente, uma vez que os valores ainda não tinham atingido o equilíbrio, o que ocorreu após mais 10000 passos na etapa de médias da simulação. Comportamento análogo é evidente para o dímero C2.

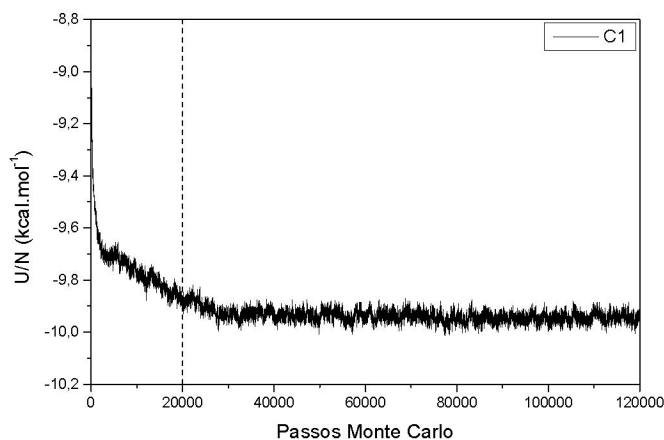


Figura 43 – Energia potencial por molécula para o sistema C1 - água. A linha pontilhada vertical indica os passos de termalização.

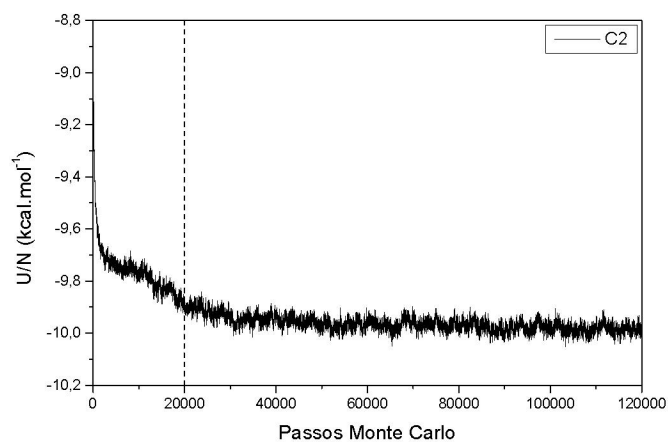


Figura 44 – Energia potencial por molécula para o sistema C2 - água. A linha pontilhada vertical indica os passos de termalização.

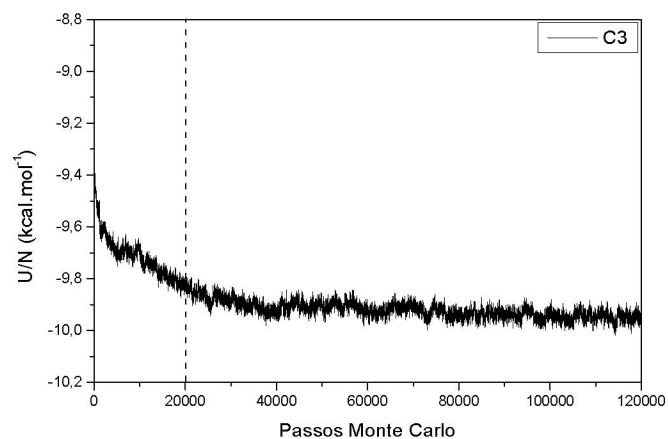


Figura 45 – Energia potencial por molécula para o sistema C3 - água. A linha pontilhada vertical indica os passos de termalização.

As análises que seguem se referem às RDFs para as hidroxilas primárias e secundárias, oxigênios glicosídicos e piranosídicos e dos centros de massa da molécula e dos *dummy center* para os dois dímeros, localizados no centro de cada anel de β -ciclodextrina. Todos os valores relevantes estão sumarizados na Tabela 20 e serão discutidos apropriadamente junto com cada RDF.

Tabela 20 – Distâncias interatômicas médias (r_m) e números de coordenação calculados através da $g(r)$ para o sistema dímero-água.

g(r)	r_m (Å)			Nº de Coordenação ^a		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3
	1º Pico	1º Pico	1º Pico			
CM-CM	0,85	-	4,15	3,3	-	6,6
XX17-O1	2,05	1,55	2,05	6,9	5,4	5,2
XX18-O1	1,85	1,95	2,15	6,2	5,8	6,0
O4-O1	2,95	2,85	2,85	3,3	2,9	2,8
O4-H2	1,95	1,95	1,95	0,3	0,3	0,3
O5-O1	3,55	2,95	3,35	0,7	0,1	0,4
O5-H2	2,05	1,95	2,05	< 0,1	< 0,1	0,1
O6-O1	2,75	2,85	2,75	0,6	0,5	0,6
O6-H2	1,85	1,85	1,75	0,3	0,2	0,3
O7-O1	2,85	2,85	2,85	4,1	4,4	4,0
O7-H2	1,85	1,85	1,95	0,6	0,6	0,6
O15-O1	2,75	2,85	-	1,8	1,3	-
O15-H2	1,85	1,85	-	0,7	0,6	-
N13-O1	3,65	3,35	3,45	3,1	5,6	4,9
H16-O1	2,55	2,75	2,75	1,1	2,9	4,5

^a – O número de coordenação é calculado através da integral sobre os limites do primeiro pico. Na RDF CM-CM este valor se refere à primeira camada de solvatação. Nas RDFs O(X)-H2 este valor se refere às ligações de hidrogênio (soluto aceptor).

A análise das RDFs de centro de massa (CM-CM) (Figuras 46, 47 e 48) nos mostra que temos comportamentos bastante distintos entre as diferentes conformações dos dímeros C1, C2 e C3. Para o dímero C1 observamos logo no início da RDF um pico por volta de 0,85 Å com seu respectivo valor de mínimo em 3,0 Å, de onde a integração indica a presença de cerca de três moléculas de água bem estruturadas. Para o dímero C2, não existe nenhum pico bem definido e as flutuações são intensas. A interpretação destes resultados revela que, devido à grande diferença de conformação dos dímeros, o nomeado C1 apresenta entre os cones de ciclodextrinas aproximadamente três moléculas de água que permanecem durante todos os momentos da simulação interagindo com alguma parte da ciclodextrina, estando muito mais presas do que podemos observar pela RDF do dímero C2, onde o grande espaço entre os cones em relação ao seu centro de massa deixa as moléculas mais livres para trocar de lugar, fato que é indicado pela indefinição de picos relevantes na RDF. Para a conformação C3, observamos um pico em 4,14 Å com valor de mínimo em 5,05 Å indicando uma primeira camada de solvatação ao redor do centro de massa com 6,6 moléculas de água. Estas moléculas de água também estão localizadas entre as partes dos cones próximas ao grupo uréia, permanecendo lá por mais tempo durante a simulação e indicadas pelo pico da RDF.

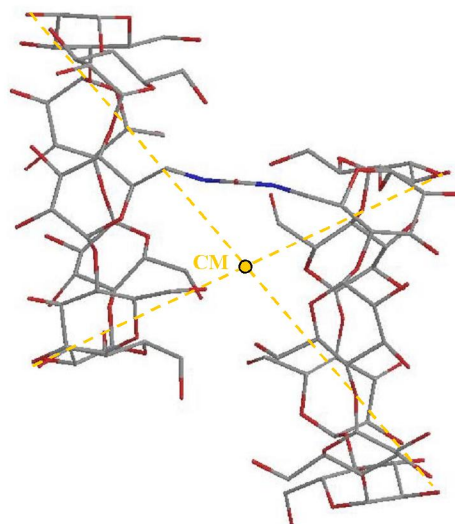
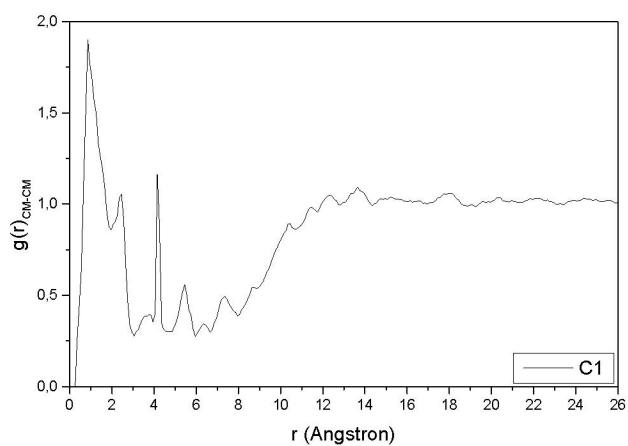


Figura 46 – RDF entre os centros de massa do dímero C1 e água. Representação do centro de massa (CM) aproximada.

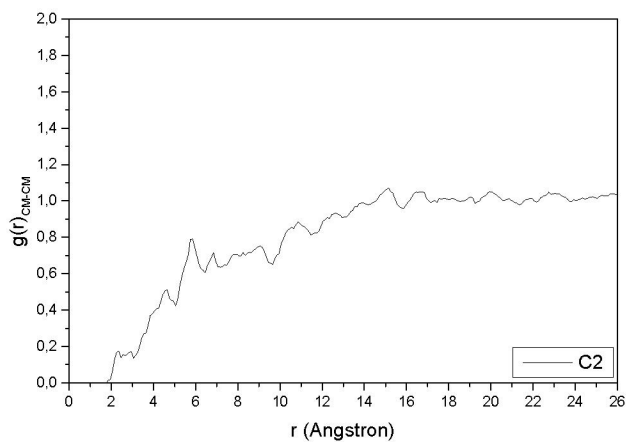


Figura 47 – RDF entre os centros de massa do dímero C2 e água.

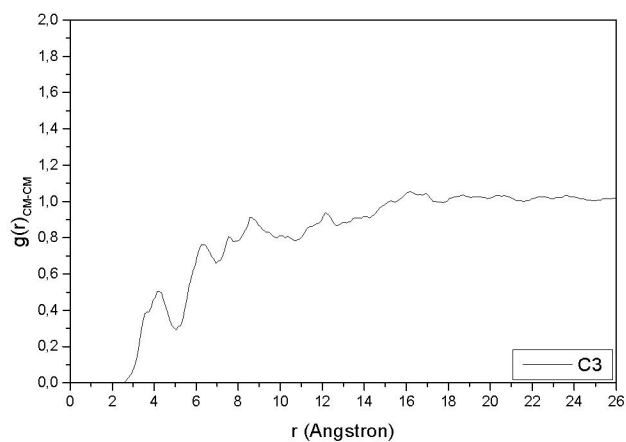


Figura 48 – RDF entre os centros de massa do dímero C3 e água.

A grande quantidade de artefatos (picos afinados e intensos) que aparecem em várias das RDFs a seguir pode ser explicada, em parte, pelo tamanho da simulação, de apenas 100000 passos, que se mostrou insuficiente para o sistema em questão. Por se tratar de dímeros de ciclodextrina, os valores de CM-CM sempre se referirão a valores que descrevem moléculas de solvente entre os seus cones constituintes. Não há dados reportados na literatura até o presente momento que sirvam de suporte a interpretações mais aprofundadas dos valores encontrados nesse estudo.

Para determinar a quantidade de moléculas de água dentro da cavidade das ciclodextrinas, inserimos dois *dummy center* nomeados XX17 e XX18 em cada um dos cones de ciclodextrina dos dímeros. A análise da RDF para C1 (Figura 49) mostra dois picos muito bem definidos e centrados em 2,0 Å e 1,8 Å para XX17 e XX18, respectivamente, correspondendo a 6,9 e 6,2 moléculas de água (Tabela 20). Estes valores estão muito próximos dos reportados na literatura^{24,35-37} para a β -ciclodextrina, cujo valor é de sete moléculas de água. Os picos que aparecem por volta de 9,3 Å indicam a 1ª camada de solvatação localizados fora da cavidade das ciclodextrinas, apresentando aproximadamente 141 moléculas de água em relação a cada *dummy center*, totalizando 282 moléculas.

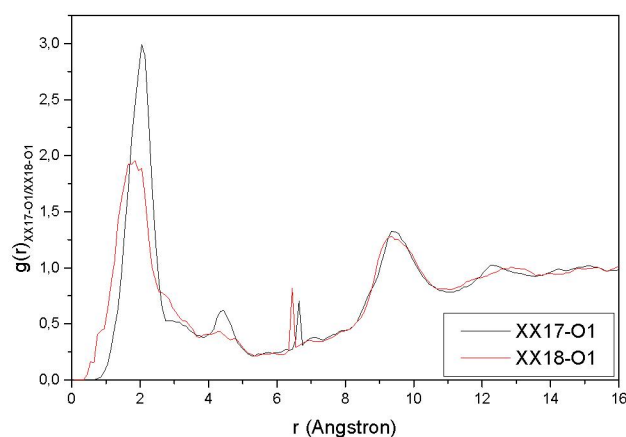


Figura 49 – RDF entre os centros de massa dos cones do dímero C1 e água.

Os resultados são bastante próximos ao se analisar a RDF dos *dummy center* do dímero C2 (Figura 50). Agora os picos estão centrados em 1,5 Å e 1,9 Å representando 5,4 e 5,9 moléculas de água dentro da cavidade (Tabela 20). Estes valores ficaram um pouco mais distantes daqueles reportados pela literatura e em comparação ao dímero C1. A primeira camada de solvatação para o dímero C2 apresenta seus picos centrados próximos a 9,3 Å e 9,5 Å com

cerca de 155 e 163 moléculas de água para cada *dummy center*, respectivamente XX17 e XX18. Isto nos dá um total de 318 moléculas de água.

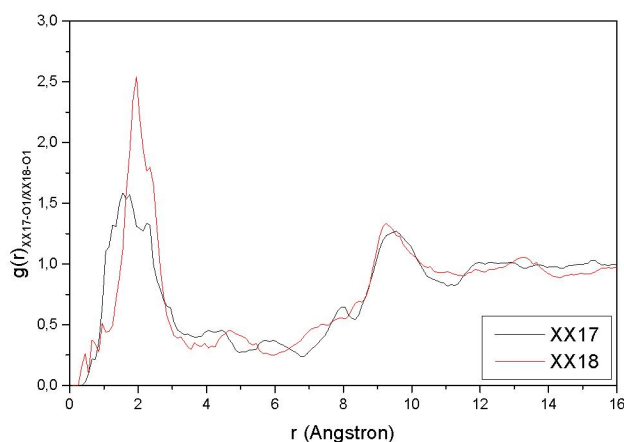


Figura 50 – RDF entre os centros de massa dos cones do dímero C2 e água.

Para o dímero C3 os picos estão centrados em 2,05 Å e 2,15 Å e nos valores de mínimo indicam um total de 5,2 e 6,0 moléculas de água dentro da cavidade. A soma do número total de moléculas de água na primeira camada de solvatação com picos centrados em 9,45 Å em ambos os *dummy center* é de, respectivamente, 135 e 137, totalizando 272 moléculas de água.

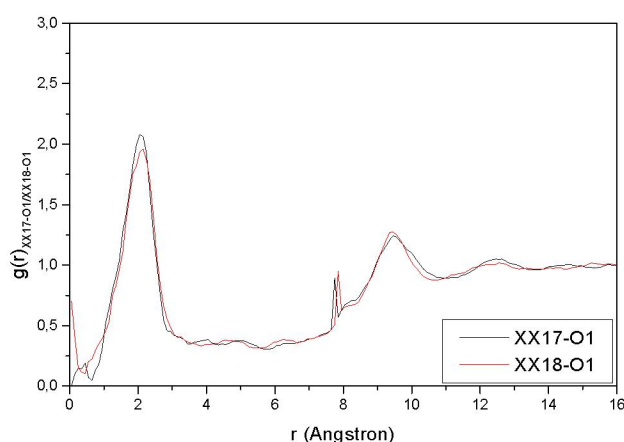


Figura 51 – RDF entre os centros de massa dos cones do dímero C3 e água.

As Figuras 52, 53 e 54 são relativas aos oxigênios das hidroxilas secundárias das unidades de α -D-glicopirranose que compõem as ciclodextrinas. Podemos observar uma grande semelhança entre as RDFs, desprezando os artefatos da RDF de C3, indicando que o comportamento das moléculas de água é bastante parecido nas vizinhanças destes átomos.

Avaliando cada uma das RDFs O4-O1 para C1, C2 e C3 encontramos um número de coordenação igual a, respectivamente, 3,3, 2,9 e 2,8 a uma distância média de 2,9 Å, 2,8 Å e 2,8 Å entre os oxigênios. Para a β -ciclodextrina, estes valores médios estão em 3,5 Å.

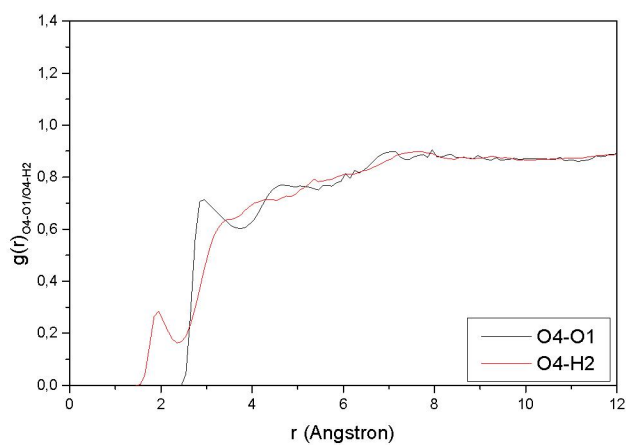


Figura 52 – RDF entre oxigênios secundários (tipo 4) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

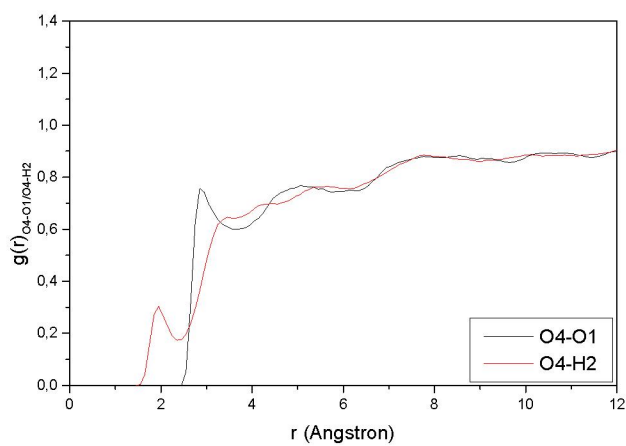


Figura 53 – RDF entre oxigênios secundários (tipo 4) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

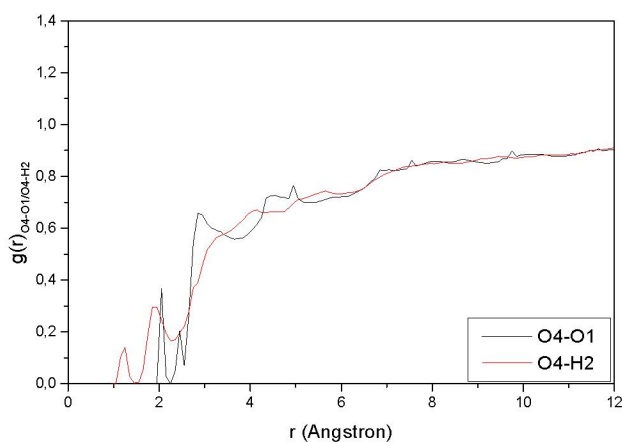


Figura 54 – RDF entre oxigênios secundários (tipo 4) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

As RDFs entre o oxigênio do soluto e os hidrogênios do solvente, nomeadas O4-H2, nos indicam quando da integração até o valor de mínimo do primeiro pico, quantas ligações de hidrogênio estão presentes quando o soluto é acceptor. Para C1, C2 e C3 temos os mesmos valores de 0,3 ligações de hidrogênio para cada grupo OH. Estes valores estão em boa concordância com aqueles obtidos para a α -D-glicopirranose, de 0,5 ligações de hidrogênio. Entretanto, para chegar ao número total de ligações de hidrogênio neste sítio da molécula, precisamos ainda considerar as hidroxilas secundárias como doadoras de hidrogênio na formação das ligações de hidrogênio (Figura 55).

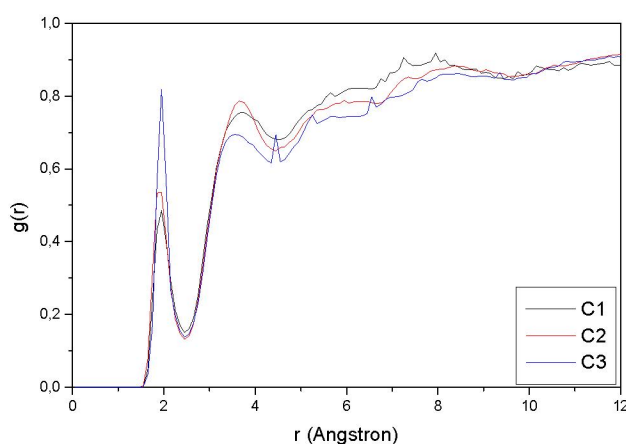


Figura 55 – RDF entre hidrogênios de hidroxilas secundárias e o oxigênio da água.

Neste caso, todos os picos estão centrados em 1,95 Å e a integração destes até o valor de mínimo fornece respectivamente, para os dímeros C1, C2 e C3, 0,4, 0,5 e 0,5 moléculas de

água. Somando com os valores obtidos quando a hidroxila era acceptora de hidrogênios (Tabela 20), teremos então um total de 0,7, 0,8 e 0,8 ligações de hidrogênio nas hidroxilas secundárias para C1, C2 e C3. Os valores de ligações de hidrogênio relatados para a α -ciclodextrina²³ e para a β -ciclodextrina²⁴ nestas hidroxilas são, respectivamente, 1,3 e 1,1 e a média dos valores para a α -D-glicopiranosose é de 1,4.

As RDFs representadas nas Figuras 56, 57 e 58 são referentes aos oxigênios glicosídicos (O5), aqueles que realizam as ligações α -1,4 entre os anéis de α -D-glicopiranosose para formar as ciclodextrinas. Conforme descrito na literatura²⁴, estes oxigênios são os únicos passíveis de formar alguma ligação de hidrogênio com as moléculas de água dentro da cavidade dos dímeros, uma vez que sua orientação aponta para o centro da cavidade. Mesmo assim, sua disponibilidade é bastante limitada pela presença de quatro átomos de hidrogênio impedindo eletrostaticamente a aproximação de um dos hidrogênios do solvente, conforme mostra a Figura 59.

Através da RDF O5-O1 do dímero C2, podemos constatar que a distância média entre os oxigênios é de aproximadamente 3 Å, o que resulta numa interação fraca e ligações de hidrogênio em quantidades menores que 0,1. Os dados da literatura para a α -ciclodextrina²³ indicam valores próximos de 0,4 ligações de hidrogênio com a distância média O- -O de 2,7 Å e para a β -ciclodextrina²⁴ valores da ordem de 0,2 ligações de hidrogênio e distâncias médias O- -O de 3,2 Å. Os valores para C1 não puderam ser precisamente identificados devido à presença de artefatos nas RDFs (Figura 56) e os valores presentes na Tabela 20 são estimativas desconsiderando-os. Para C3 (Figura 58), realizamos o mesmo procedimento de estimativa adotado para C1 na RDF O5-O1.

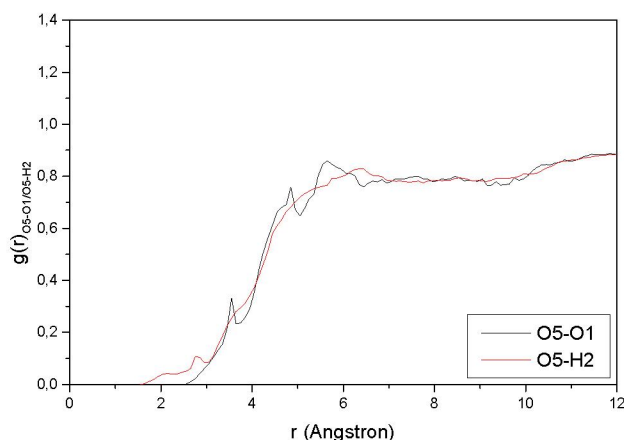


Figura 56 – RDF entre oxigênios glicosídicos (tipo 5) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

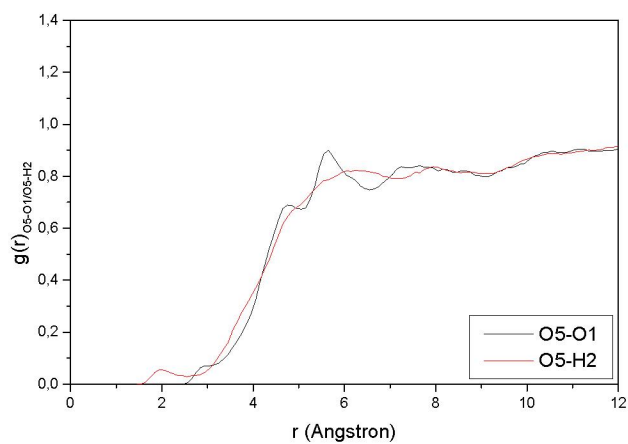


Figura 57 – RDF entre oxigênios glicosídicos (tipo 5) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

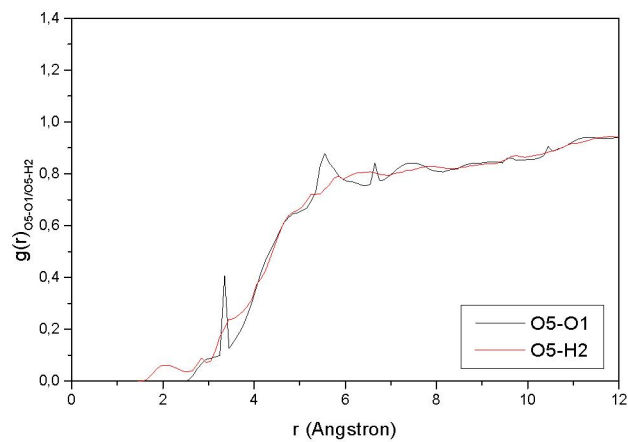


Figura 58 – RDF entre oxigênios glicosídicos (tipo 5) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

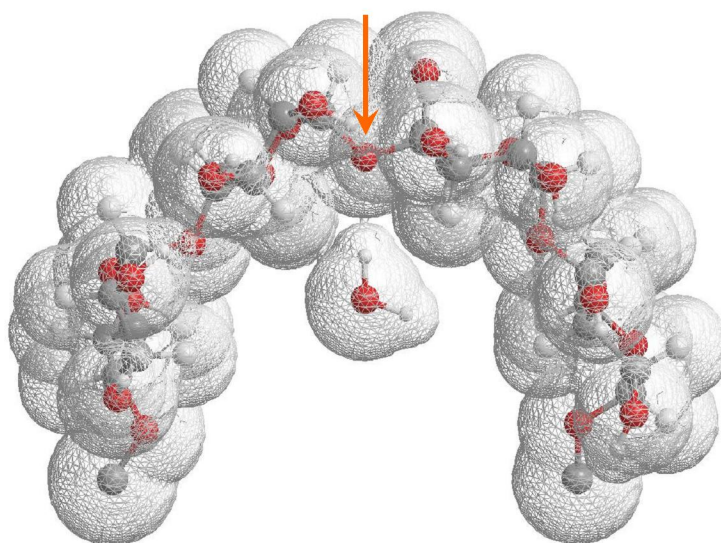


Figura 59 – Detalhe na aproximação da molécula de água do oxigênio glicosídico (indicado pela seta). As superfícies representam os limites de acessibilidade para o solvente.

As RDFs mostradas nas Figuras 60, 61 e 62 se referem aos oxigênios piranosídicos nas unidades de α -D-glicopiranosose das ciclodextrinas. Novamente apresentam-se artefatos na RDF para o dímero C1 e os dois primeiros picos foram desconsiderados na análise. Desta forma, a avaliação dos picos seguintes mostrou que a distância média entre o oxigênio piranosídico e o oxigênio do solvente é igual a 2,75 Å para C1, 2,85 Å para C2 e 2,75 para C3. A integração da curva da RDF O6-H2 indicou uma quantidade igual a 0,3, 0,2 e 0,3 ligações de hidrogênio para, respectivamente, C1, C2 e C3 (Tabela 20). Os dados da literatura para a α -ciclodextrina²³ e para a β -ciclodextrina²⁴ são iguais a 0,4 e 0,5 ligações de hidrogênio, respectivamente. Para a α -D-glicopiranosose o valor encontrado foi de 0,3 ligações de hidrogênio (Tabela 18).

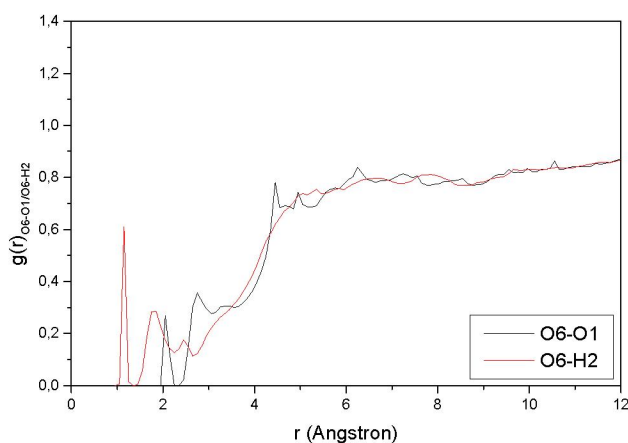


Figura 60 – RDF entre oxigênios piranosídicos (tipo 6) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

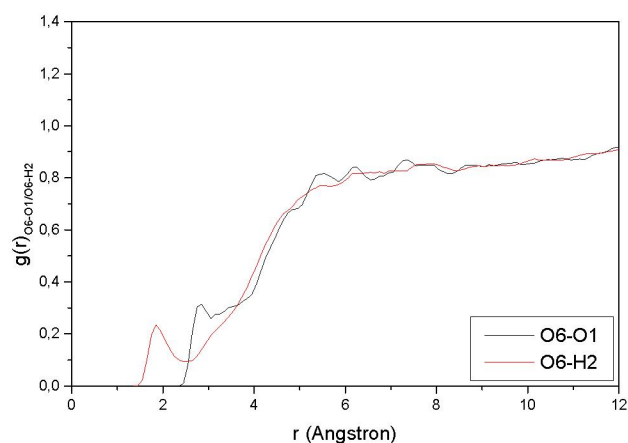


Figura 61 – RDF entre oxigênios piranosídicos (tipo 6) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

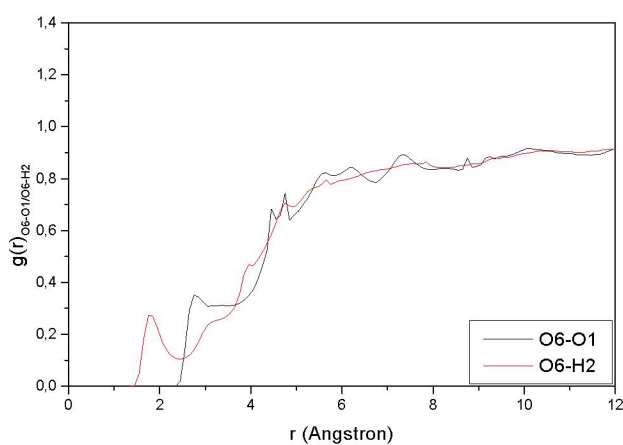


Figura 62 – RDF entre oxigênios piranosídicos (tipo 6) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

Avaliando-se agora as hidroxilas primárias, novamente podemos observar que o dímero C1 apresentou um artefato na sua RDF O7-O1 que foi desconsiderado na análise. Não fosse este detalhe, as RDFs dos dímeros seriam bastante parecidas (Figuras 63 a 65), principalmente as RDFs O7-H2. A distância observada entre o oxigênio do soluto e do solvente ficou igual para os três dímeros, com valor de 2,85 Å. Também temos uma distância média O7-H2 igual a 1,85 Å para ambos os dímeros C1 e C2 e 1,95 Å para o dímero C3 e valores de ligações de hidrogênio idênticos entre os três e igual a 0,6.

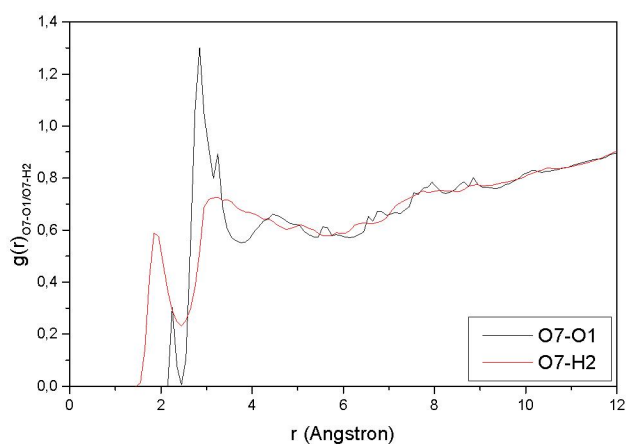


Figura 63 – RDF entre oxigênios (tipo 7) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

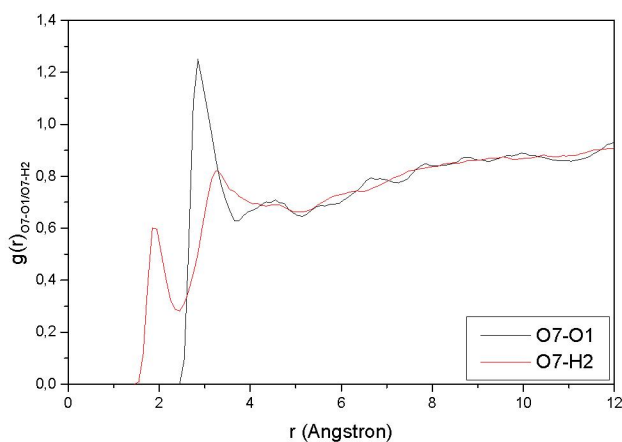


Figura 64 – RDF entre oxigênios (tipo 7) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

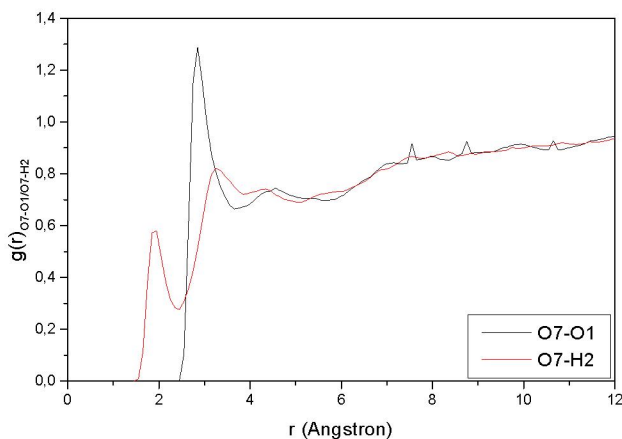


Figura 65 – RDF entre oxigênios (tipo 7) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

Como as hidroxilas primárias, assim como as secundárias, também podem ser doadoras de hidrogênio nas ligações de hidrogênio, uma análise destas RDFs (Figura 66) é importante para se obter o número total de ligações deste sítio. Assim, para o dímero C1 encontramos a distância média $H_{\text{solvente}} \cdots O_{\text{soluto}}$ e o número de ligações de hidrogênio, respectivamente, iguais a 1,95 Å e 0,8, sendo que desconsideramos os artefatos da sua RDF e pegamos o ponto de mínimo após o primeiro deles, correspondendo a 2,65 Å. Para C2 os valores são os mesmos de C1. Para C3, a RDF fornece o valor de distância média $H_{\text{solvente}} \cdots O_{\text{soluto}}$ igual a C1 e C2 e 0,9 ligações de hidrogênio no ponto de mínimo do primeiro pico, em 2,55 Å.

Somando estes valores àqueles que representam a aceitação de ligações de hidrogênio pelos oxigênios no soluto, teremos um total de 1,4 ligações de hidrogênio para os dímeros C1 e C2 e 1m5 para o C3. Comparando com a literatura, os valores para a α -ciclodextrina²³ e a β -

ciclodextrina²⁴ são, respectivamente, iguais a 1,7 e 1,3. O valor para a α -D-glicopiranosose é de 1,4.

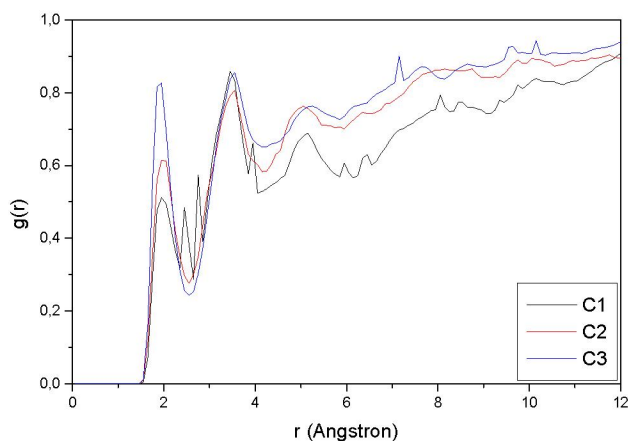


Figura 66 – RDF entre hidrogênios de hidroxilas primárias e o oxigênio da água.

Uma análise também foi feita em cima do oxigênio da carboxila da uréia. Uma vez que ela é bastante exposta ao efeito do solvente no dímero C1 e C2 (Figuras 3b e 4b), os valores encontrados através das RDFs (Figuras 67 e 68) para as ligações de hidrogênio foram bastante coerentes e iguais a 0,7 e 0,6 para C1 e C2, respectivamente, sendo que as distâncias médias ficaram em 1,8 Å para os dois (Tabela 20).

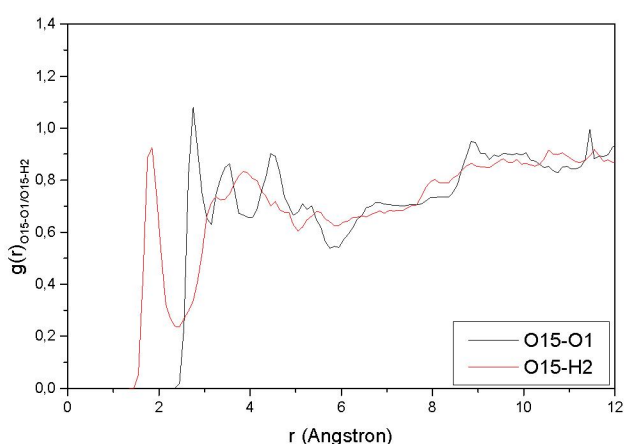


Figura 67 – RDF entre oxigênio carboxílico da uréia (tipo 15) do dímero C1 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

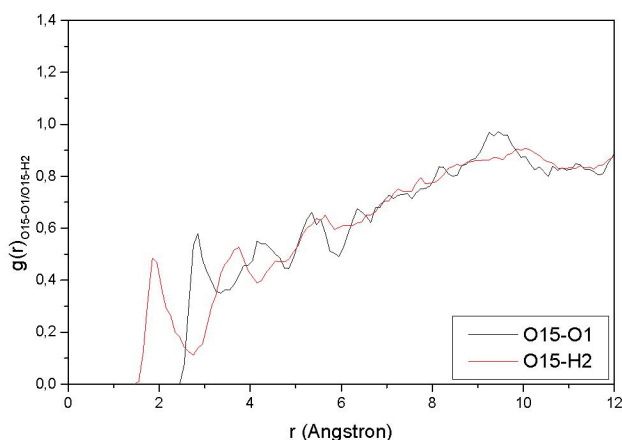


Figura 68 – RDF entre oxigênio carboxílico (tipo 15) do dímero C2 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

Para o dímero C3, um pico intenso centrado em 2,85 Å foi observado na RDF O1-H2 (Figura 69) e seu valor de mínimo indicou a presença de uma ligação de hidrogênio. Esta ligação está associada a uma molécula de água muito bem localizada, provavelmente interagindo com o oxigênio da carboxila e com um dos grupos OH entre os cones de ciclodextrinas (Figura 5b).

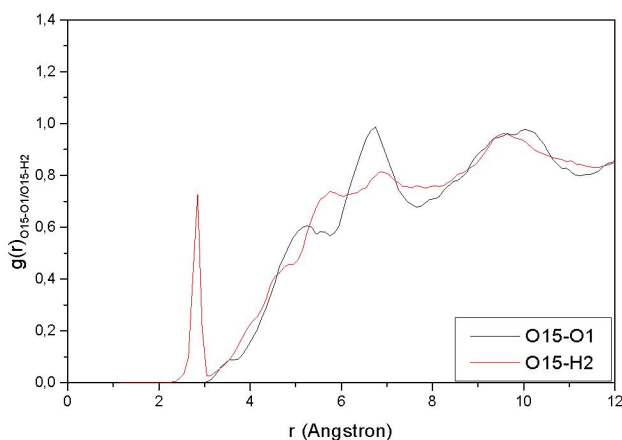


Figura 69 – RDF entre oxigênio carboxílico (tipo 15) do dímero C3 com, respectivamente, oxigênio e hidrogênio da água.

A última análise de RDFs consiste naquelas que representam as interações soluto-solvente do grupo NH da uréia (Figuras 70, 71 e 72). Estes grupos estão direcionados entre os cones nos dímeros C1 e C2 (Figuras 3b e 4b) e para fora no dímero C3 (Figura 5b). Sendo assim, o menor espaço onde existirão moléculas de água é atribuído à conformação do dímero C1 e seriam esperadas poucas ligações de hidrogênio para ele. Para o dímero C2 seria esperada uma quantidade um pouco maior do que o de C1, pois os cones estão mais espaçados aumentando o

espaço para as moléculas de água interagirem com os hidrogênio do grupo NH_2 . Para C3, existe a maior exposição do hidrogênio do grupo NH_2 ao solvente dos três dímeros, aumentando ainda mais as ligações de hidrogênio nesse sítio. Os resultados encontrados indicaram para C1, C2 e C3, respectivamente, 1,1, 2,9 e 4,5 ligações de hidrogênio, com as distâncias médias entre H do NH_2 e oxigênio da água iguais a 2,55 Å, 2,75 Å e 2,75 Å, confirmando as previsões. Dividindo ainda os valores de ligações de hidrogênio pelos quatro hidrogênios dos dois grupos NH_2 , teríamos, respectivamente, 0,27, 0,72 e 1,12 ligações de hidrogênio por H do NH_2 .

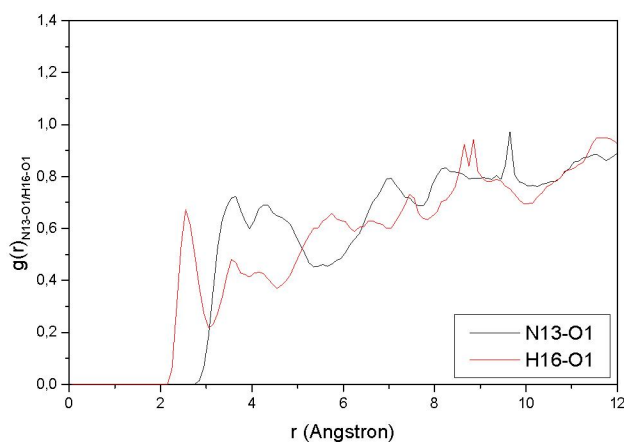


Figura 70 – RDF entre oxigênio da água com, respectivamente, nitrogênio e hidrogênio da uréia do dímero C1.

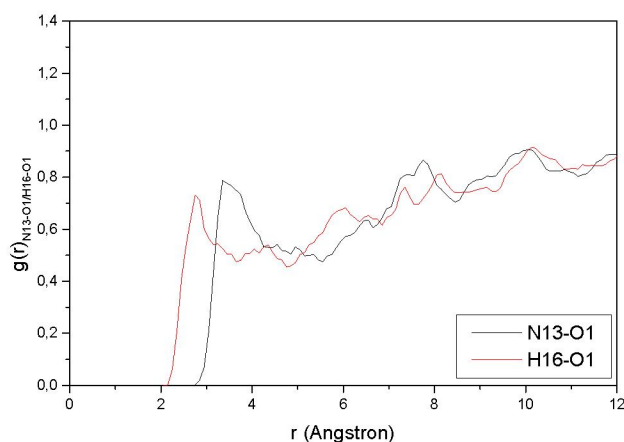


Figura 71 – RDF entre oxigênio da água com, respectivamente, nitrogênio e hidrogênio da uréia do dímero C2.

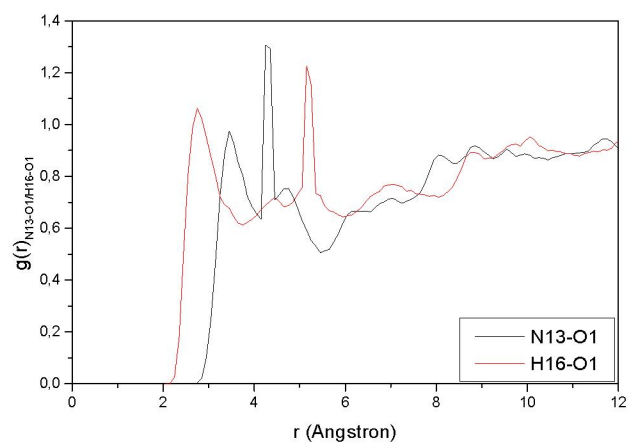


Figura 72 – RDF entre oxigênio da água com, respectivamente, nitrogênio e hidrogênio da uréia do dímero C3.

Referências

- [1] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 56 (1972) 2257.
- [2] J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 209 (1989) 221.
- [3] C. S. Nascimento Jr., H. F. dos Santos, W. B. Almeida, *Chem. Phys. Lett.*, 397 (2004) 422.
- [4] C. S. Nascimento Jr., C. P. A. Anconi, H. F. Dos Santos, W. B. De Almeida, *J. Phys. Chem. A*, 109 (2005) 3209.
- [5] M. A. F. O. Brito, C. S. Nascimento Jr., H. F. dos Santos, *Química Nova* 27 (2004) 882.
- [6] Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [7] G. A. Russel, G. Kaupp, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969) 3851.
- [8] L. Barr, P. G. Dumanski, C. J. Easton, J. B. Harper, K. Lee, S. F. Lincon, A. G. Meyer, J. S. Simpson, *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 50 (2004) 19.
- [9] C. J. Easton, S. F. Lincoln, L. Barr, H. Onagi, *Chem. Eur. J.*, 10 (2004) 3120.
- [10] L. Barr, C. J. Easton, K. Lee, S. F. Lincon, J. S. Simpson, *Tetrahedron Letters*. 43 (2002) 7797.
- [11] C. J. Easton, J. B. Harper, S. F. Lincoln, *New J. Chem.*, (1998) 1163.
- [12] J. B. Harper, C. J. Easton, S. F. Lincoln, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 5815.
- [13] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *Journal of Molecular Structure-Teochem*, 253 (1999) 694.

- [14] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37** (1988) 785.
- [15] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648.
- [16] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 1372.
- [17] C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.* **108** (1998) 664.
- [18] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **77** (1996) 3865.
- [19] Easton, Christopher J., Lincoln, Stephen F., *Modified Cyclodextrins: scaffolds and templates for supramolecular chemistry*, Imperial College Press, London, 1999.
- [20] M. van den Boogard, Cyclodextrin-containing Supramolecular Structures from pseudo-polyrotaxanes towards molecular tubes, insulated molecular wires and topological networks. Tese de Doutorado. Universidade de Groningen. Holanda, 2003.
- [21] C. M. Breneman, K.B. Wilberg, *J. Comput. Chem.*, **11** (1990) 361.
- [22] Coutinho, K. and Canuto, S., DICE: A Monte Carlo program for molecular liquid simulation, University of São Paulo, Brazil (1997).
- [23] H. C. Georg, K. Coutinho, S. Canuto, *Chem. Phys. Letters* **413** (2005) 16.
- [24] T. Heine, H. F. dos Santos, S. Patchkovskii, H. A. Duarte, *J. Phys. Chem A.* (2007), no prelo.
- [25] Allen, M. P. e Tildesley D. J. *Computer Simulations of Liquids*, Oxford Science Publications.
- [26] W. L. Jorgensen, BOSS version 3.5, *Biochemical and Organic Simulation System*.
- [27] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, *J. Chem. Phys.*, **79**(2) (1983) 926.
- [28] W. W. Wood, F. R. Parker, *J. Chem. Phys.*, **27** (1957) 720.
- [29] A. K. Soper, F. Bruni, M. A. Ricci, *J. Chem. Phys.*, **106** (1997) 247.
- [30] K. Siraleartmukul, K. Siriwong, T. Remsungnen, N. Muangsin, W. Udomkichdecha, S. Hannongbua, *Chem. Phys. Letters*, **395** (2004) 233.
- [31] E. R. Caffarena, J. R. Grigera, *Carbohyd. Res.* **315** (1999) 63.
- [32] C. Molteni, M. Parrinelo, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 2168.
- [33] Coutinho, K., "ORDER: Um programa para análise de propriedades estruturais de líquidos moleculares", Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil (2004).
- [34] H. C. Georg, Estudo Teórico da Estabilidade Estrutural e Solvatação Hidrofílica da α -Ciclodextrina. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2002.
- [35] K. Lindner, W. Saenger, *Carbohydrate Research* **99** (1982) 103.
- [36] T. Steiner, G. Koellner, *J. Chem. Am. Soc.* **116** (1994) 5122.
- [37] V. Zabel, W. Saenger, R. E. Lechner, *J. Chem. Am. Soc.* **108** (1986) 3664.

4. Conclusões e Perspectivas

O estudo com os dímeros evidenciou a existência de três confôrmeros mais estáveis obtidos a partir da modificação dos ângulos diedros envolvendo os átomos do grupo uréia entre os dois cones de ciclodextrina. Dentre eles, os dímeros C1 e C2 parecem estar mais diretamente envolvidos no processo de inclusão que possibilita a reação entre o ânion indoxil e a isatina para produzir a indirubina. Os valores de energia apontam que a inclusão das espécies é mais favorável quando são incluídas através da cavidade maior do cone, o que justificaria a menor formação do isômero índigo, conforme relatado experimentalmente.

De uma forma geral e idealizada, para que haja formação de indirubina e considerando que a orientação do indoxil não se altera, a isatina precisa se acomodar dentro da cavidade de forma que fique quase perpendicular em relação ao indoxil. Isso faz com que a isatina fique ainda mais para o centro do dímero e quase fora da cavidade do cone onde se incluiu. Isso pode ser uma evidência de que o indoxil é estabilizado muito mais fortemente dentro da cavidade do que a isatina. Assim, a interpretação destes resultados nos sugere que a reação comece com o dímero na conformação C2 recebendo as moléculas dos reagentes e incluindo-as dentro da cavidade menor do cone. Durante a reação, a estrutura do dímero muda para a conformação C1, que acomoda com maior estabilidade o produto da reação (indirubina).

Entretanto, outras possibilidades ainda precisam ser consideradas, pois os resultados obtidos indicam que existe uma distância muito grande entre as espécies inclusas nos cones, o que inviabilizaria a formação dos produtos, principalmente considerando-se a conformação C2, citada como mais provável por Easton *et al*^{1,2}. Assim, é possível que a reação não ocorra entre as espécies dentro das cavidades do mesmo dímero e sim, entre moléculas inclusas em dímeros adjacentes (Figura 1 e 2), onde prevalece a inclusão e a permanência do reagente na parte maior do cone, conforme os valores de energia obtidos sugerem. Teríamos, então, duas possibilidades: na primeira (Figura 1) os cones estão alinhados linearmente um em relação ao outro entre dois dímeros, favorecendo a formação da indirubina; na outra (Figura 2), os cones de dímeros diferentes estariam formando um ângulo entre si e favorecendo também a produção da indirubina. Outras combinações de conformação dos reagentes, levando-se em conta a reação ocorrendo entre moléculas hospedadas em dímeros diferentes, não levariam à formação dos produtos, visto que a orientação que sempre forma a indirubina é aquela em que, obrigatoriamente, os anéis que contém o átomo de nitrogênio estão próximos. Um outro aspecto ainda precisa ser investigado no que diz respeito à inclusão dos reagentes dentro da cavidade. Os resultados indicam que o indoxil possui um valor de energia muito menor quando orientado de

forma que o anel que contém o átomo de nitrogênio está orientado para fora da cavidade menor do cone. Isso tornaria inviável a reação entre moléculas hospedadas em dímeros diferentes.

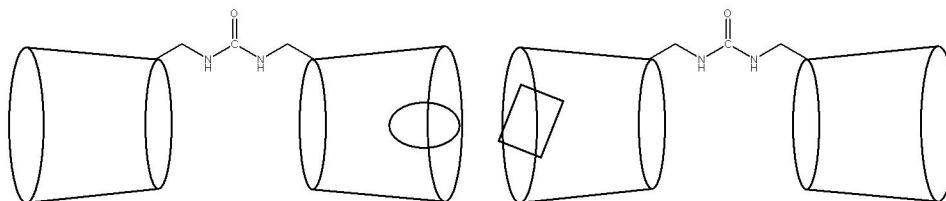


Figura 1 – Alinhamento da isatina e do indoxil dentro de dos cones em dímeros diferentes.

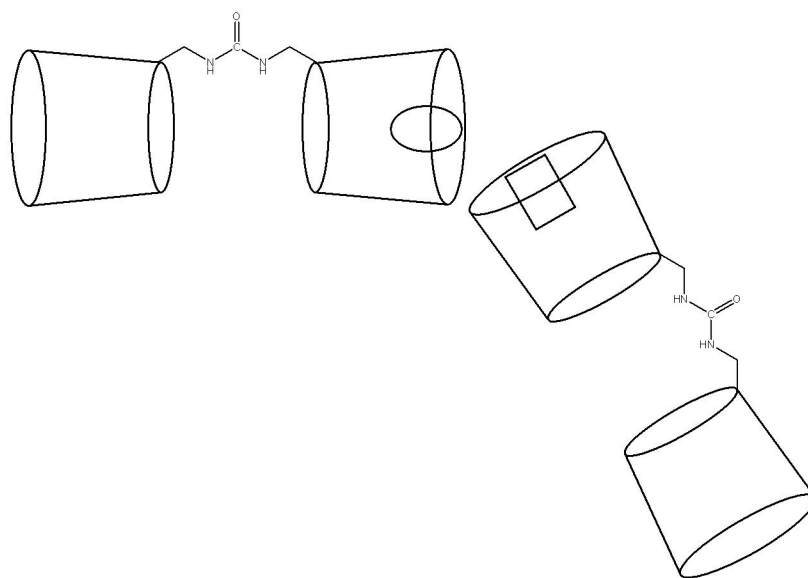


Figura 2 – Alinhamento da isatina e do indoxil dentro de dos cones no mesmo dímérico

Para as espécies livres, os estudos em fase gasosa e em água indicaram que o processo de solvatação continua a favorecer a formação da indirubina tanto em um como no outro meio. Não podemos esquecer de que os estudos realizados para a inclusão dos dímeros foram feitos no vácuo e que neste caso o ânion indoxil prefere se incluir mais que a isatina. Em meio aquoso, esperaríamos que a inclusão da isatina, por ser mais hidrofóbica que o indoxil, seja mais favorável.

Os estudos de solvatação indicaram que existe uma boa concordância entre os valores calculados para a α -D-glicopirranose, as α e β ciclodextrinas e os dímeros C1, C2 e C3. A análise sistemática e a comparação de duas formas distintas de interpretar a formação de ligações de hidrogênio indicaram que os valores são próximos para as duas formas de análise, e, por se tratar de um tratamento probabilístico, tais diferenças são normais e previstas.

Os trabalhos relatados nesta dissertação foram apresentados na forma de painel na 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (‘Estudo Teórico dos Complexos de Inclusão

de Dímeros de Beta-Ciclodextrina com Índigo e Indirubina’ e ‘Análise Conformacional de Dímeros de Beta-Ciclodextrina’) e um artigo foi aceito e será publicado nos próximos meses (‘Theoretical study of structure and properties of a molecular reactor based on the urea-linked β -cyclodextrin dimer’).

Referências

- [1] C. J. Easton, J. B. Harper, S. F. Lincoln, *New J. Chem.*, (1998) 1163-1165.
- [2] J. B. Harper, C. J. Easton, S. F. Lincoln, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 5815.

5. Anexos

5.1. Arquivos de entrada para a simulação da α -D-glicopiranosose

Tabela 1 – Arquivo de parâmetros para a simulação com método Monte Carlo no *ensemble* NVT.

Arquivo: d-glicose-mp2.							
*							
2							
24	0						
1	8	-0.795057	-1.080877	-0.595241	-0.529362	0.140	2.900
2	6	0.489517	-1.553567	-0.264284	0.449331	0.066	3.500
2	6	-0.221164	1.212173	-0.162757	-0.043915	0.066	3.500
2	6	-1.194132	0.088607	0.149199	0.172372	0.066	3.500
3	8	-0.539945	2.430349	0.523869	-0.632457	0.170	3.120
3	8	2.114971	1.811117	-0.293177	-0.695465	0.170	3.120
3	8	0.519391	-1.918418	1.098247	-0.616092	0.170	3.120
3	8	2.804728	-0.963199	0.028047	-0.655630	0.170	3.120
4	6	-2.615841	0.362826	-0.296756	0.369105	0.066	3.500
2	6	1.568861	-0.496477	-0.531969	0.111037	0.066	3.500
2	6	1.213514	0.808047	0.150386	0.437486	0.066	3.500
3	8	-3.463261	-0.727588	0.032947	-0.719050	0.170	3.120
5	1	0.638044	-2.431572	-0.909355	0.025867	0.030	2.500
5	1	-0.285953	1.462994	-1.227903	0.129138	0.030	2.500
5	1	-1.187971	-0.145776	1.222702	0.059537	0.030	2.500
6	1	-0.563228	2.220860	1.476897	0.396292	0.000	0.000
6	1	1.714219	2.654439	-0.007315	0.422435	0.000	0.000
6	1	1.468471	-1.921474	1.337785	0.385257	0.000	0.000
6	1	3.307080	-1.413129	-0.672065	0.434689	0.000	0.000
5	1	-2.612725	0.563558	-1.378860	-0.038695	0.030	2.500
5	1	-3.005860	1.244578	0.216157	0.031028	0.030	2.500
5	1	1.659134	-0.312445	-1.609915	0.048942	0.030	2.500
5	1	1.304410	0.655269	1.239693	0.007687	0.030	2.500
6	1	-3.006764	-1.518027	-0.308270	0.450465	0.000	0.000
3	0						
1	8	-0.092663	0.000000	-0.071721	-0.8340	0.1521	3.1506
2	1	-0.092663	0.000000	0.885479	0.4170	0.0000	0.0000
2	1	0.833964	0.000000	-0.311708	0.4170	0.0000	0.0000

Tabela 2 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no *ensemble* NVT na termalização.

Arquivo: d-glicose-mp2.ter
title = Simulacao da d-glicose em agua (MP2) - termalizacao
ljname = d-glicose-mp2
outname = d-glicose-mp2
#
init = yes
nmol = 1 1000
dens = 0.997
seed = 12105
nstep = 20000
mstop = 1
#

Tabela 3 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no *ensemble* NVT nas médias.

Arquivo: d-glicose-mp2.in
title = simulacao da d-glicose em agua (MP2) - medias
ljname = d-glicose-mp2
outname = d-glicose-mp2
#
init = no
seed = 12105
nstep = 200000
isave = 200
iprint = 1
mstop = 1

5.2. Arquivos de entrada na simulação dos dímeros C1, C2 e C3

Tabela 4 – Arquivo de parâmetros para a simulação com método Monte Carlo nos *ensembles* NPT e NVT para o dímero C1.

Arquivo: c1						
*						
2						
298 0						
1 6	8.818513	-2.696095	-2.496574	0.207280	0.066	3.500
2 6	10.082983	-2.111435	-1.803102	0.148728	0.066	3.500
2 6	9.754579	-0.699266	-1.247434	0.199151	0.066	3.500
2 6	9.180187	0.190303	-2.388051	0.157412	0.066	3.500
2 6	7.994520	-0.520250	-3.101203	0.079459	0.066	3.500
3 6	7.616650	0.217712	-4.406613	0.323035	0.066	3.500
4 8	10.609280	-2.934969	-0.794586	-0.631175	0.170	3.120
4 8	10.915209	-0.040710	-0.770238	-0.606887	0.170	3.120
5 8	8.640032	1.364551	-1.783193	-0.372164	0.140	2.900
6 8	8.320119	-1.855112	-3.498530	-0.435840	0.140	2.900
7 8	6.471662	-0.289065	-5.031739	-0.630392	0.170	3.120
1 6	5.195414	-5.641584	0.060914	0.224065	0.066	3.500
2 6	6.708287	-6.020956	0.079597	0.224617	0.066	3.500
2 6	7.572358	-4.755215	-0.159615	0.102101	0.066	3.500
2 6	7.105593	-4.055635	-1.464824	0.150574	0.066	3.500
2 6	5.589186	-3.734588	-1.370621	0.036647	0.066	3.500
3 6	5.043180	-3.247901	-2.734402	0.429193	0.066	3.500
4 8	7.085285	-6.692324	1.250296	-0.628552	0.170	3.120
4 8	8.943910	-5.067956	-0.330041	-0.615773	0.170	3.120
5 8	7.769631	-2.798512	-1.554021	-0.349294	0.140	2.900
6 8	4.812425	-4.896037	-1.056718	-0.429667	0.140	2.900
7 8	3.903169	-2.446548	-2.604420	-0.671733	0.170	3.120
1 6	2.787066	-4.767594	4.688632	0.211214	0.066	3.500
2 6	4.304926	-5.087350	4.811717	0.159739	0.066	3.500
2 6	5.027976	-4.714016	3.489204	0.312158	0.066	3.500
2 6	4.312369	-5.397348	2.291139	-0.181989	0.066	3.500
2 6	2.779315	-5.140424	2.312114	0.388354	0.066	3.500
8 6	2.064953	-6.096237	1.336484	0.109421	0.066	3.500
4 8	4.921946	-4.477507	5.913950	-0.628503	0.170	3.120
4 8	6.365682	-5.184010	3.469395	-0.653798	0.170	3.120
5 8	4.836858	-4.774359	1.116388	-0.271568	0.140	2.900
6 8	2.192418	-5.402012	3.591918	-0.477779	0.140	2.900
1 6	0.669235	-0.066600	5.987056	0.285942	0.066	3.500
2 6	1.640785	-0.779190	6.973097	0.105019	0.066	3.500
2 6	2.581338	-1.720372	6.175026	0.169425	0.066	3.500
2 6	1.717416	-2.704339	5.337541	0.176124	0.066	3.500
2 6	0.702659	-1.926594	4.453164	0.246576	0.066	3.500
3 6	-0.349799	-2.889979	3.855466	0.271420	0.066	3.500
4 8	2.368915	0.097499	7.788395	-0.604875	0.170	3.120
4 8	3.386332	-2.514658	7.028477	-0.598032	0.170	3.120
5 8	2.592630	-3.389165	4.444046	-0.410323	0.140	2.900
6 8	-0.057090	-0.968986	5.200405	-0.516864	0.140	2.900
7 8	-0.993317	-2.358131	2.731224	-0.667753	0.170	3.120
1 6	1.793710	4.596276	3.683970	0.246900	0.066	3.500
2 6	2.027996	4.413002	5.211193	0.180537	0.066	3.500
2 6	2.241043	2.909103	5.527257	0.074654	0.066	3.500
2 6	1.043413	2.090890	4.973481	0.474352	0.066	3.500
2 6	0.804753	2.408164	3.469371	-0.171874	0.066	3.500
3 6	-0.539624	1.832212	2.964909	0.667134	0.066	3.500
4 8	3.074181	5.193834	5.718297	-0.626043	0.170	3.120
4 8	2.285490	2.668402	6.922947	-0.629402	0.170	3.120
5 8	1.386927	0.707485	5.046929	-0.442643	0.140	2.900
6 8	0.740394	3.810651	3.201322	-0.420766	0.140	2.900
7 8	-1.668839	2.227411	3.692389	-0.744350	0.170	3.120
1 6	5.603027	5.684818	0.131111	0.017920	0.066	3.500
2 6	5.745638	6.240016	1.580026	0.280088	0.066	3.500
2 6	4.991265	5.330294	2.586165	-0.130424	0.066	3.500
2 6	3.526725	5.146825	2.105785	0.670401	0.066	3.500
2 6	3.518554	4.592260	0.653860	-0.261438	0.066	3.500
3 6	2.100032	4.527376	0.041424	0.125066	0.066	3.500
4 8	7.078118	6.437496	1.964791	-0.629158	0.170	3.120
4 8	4.933430	5.922138	3.872225	-0.612516	0.170	3.120
5 8	2.915355	4.162422	2.940911	-0.431249	0.140	2.900
6 8	4.283958	5.406193	-0.237349	-0.286807	0.140	2.900
7 8	1.458440	5.765707	-0.059789	-0.622802	0.170	3.120
1 6	9.315068	2.576998	-2.048772	0.234417	0.066	3.500
2 6	9.726757	3.274868	-0.720797	0.209646	0.066	3.500

2 6	8.458448	3.587811	0.118182	0.211388	0.066	3.500
2 6	7.459964	4.410666	-0.743340	0.236161	0.066	3.500
2 6	7.192769	3.718393	-2.109426	0.168847	0.066	3.500
3 6	6.458826	4.648083	-3.104037	0.171580	0.066	3.500
4 8	10.666330	2.552057	0.028777	-0.628796	0.170	3.120
4 8	8.771907	4.387516	1.244913	-0.637451	0.170	3.120
5 8	6.228154	4.426320	-0.021066	-0.338694	0.140	2.900
6 8	8.392477	3.326828	-2.787490	-0.463620	0.140	2.900
7 8	7.111550	5.864130	-3.341423	-0.603742	0.170	3.120
9 1	9.036124	-3.640606	-3.048374	0.120562	0.030	2.500
10 1	10.915650	-2.044520	-2.543061	0.069144	0.030	2.500
10 1	9.024868	-0.769135	-0.402482	0.030234	0.030	2.500
10 1	9.983535	0.445286	-3.125381	0.028199	0.030	2.500
10 1	7.109036	-0.557072	-2.416515	0.069415	0.030	2.500
10 1	7.484459	1.297519	-4.191895	-0.030159	0.030	2.500
10 1	8.393376	0.112715	-5.184794	0.042671	0.030	2.500
11 1	9.923794	-3.531787	-0.485416	0.414242	0.000	0.000
11 1	11.373191	-0.656548	-0.211142	0.429111	0.000	0.000
12 1	5.777147	-0.324216	-4.384156	0.404166	0.000	0.000
9 1	4.514309	-6.529039	-0.007289	0.072837	0.030	2.500
10 1	6.904361	-6.785859	-0.707638	0.068059	0.030	2.500
10 1	7.485645	-4.053685	0.708957	0.058516	0.030	2.500
10 1	7.319601	-4.699684	-2.354212	0.042818	0.030	2.500
10 1	5.413082	-2.959306	-0.584133	0.064071	0.030	2.500
10 1	5.763364	-2.564834	-3.223471	-0.015210	0.030	2.500
10 1	4.854360	-4.095892	-3.422267	-0.034498	0.030	2.500
11 1	6.890870	6.126803	2.001962	0.425601	0.000	0.000
11 1	9.173952	-5.692642	0.347297	0.426173	0.000	0.000
12 1	3.211684	-2.977006	-2.225657	0.402449	0.000	0.000
9 1	2.201283	-5.157856	5.554695	0.117872	0.030	2.500
10 1	4.435367	-6.175545	5.022963	0.075515	0.030	2.500
10 1	5.053832	-3.604058	3.355060	0.031440	0.030	2.500
10 1	4.508764	-6.499845	2.312572	0.091241	0.030	2.500
10 1	2.584049	-4.070009	2.043350	0.015224	0.030	2.500
11 1	4.474544	-3.650436	6.107885	0.392600	0.000	0.000
11 1	6.746633	-4.986862	4.315598	0.429462	0.000	0.000
9 1	-0.129300	0.505120	6.517980	0.091130	0.030	2.500
10 1	1.048683	-1.369607	7.712322	0.082486	0.030	2.500
10 1	3.260860	-1.130654	5.510551	0.043139	0.030	2.500
10 1	1.181290	-3.421518	6.010361	0.023603	0.030	2.500
10 1	1.241207	-1.388897	3.633282	0.036508	0.030	2.500
10 1	0.141507	-3.794125	3.450702	0.023344	0.030	2.500
10 1	-1.086301	-3.209378	4.619230	-0.012162	0.030	2.500
11 1	2.527990	0.914064	7.309927	0.396466	0.000	0.000
11 1	3.756186	-1.933620	7.682176	0.427711	0.000	0.000
12 1	-1.492586	-1.600775	3.013951	0.449994	0.000	0.000
9 1	1.470430	5.634588	3.427679	0.079568	0.030	2.500
10 1	1.142454	4.800318	5.769059	0.072295	0.030	2.500
10 1	3.200776	2.544608	5.082653	0.062193	0.030	2.500
10 1	0.110674	2.304482	5.565395	-0.058079	0.030	2.500
10 1	1.628252	1.968946	2.854232	0.076434	0.030	2.500
10 1	-0.770357	2.183464	1.941234	-0.086013	0.030	2.500
10 1	-0.475982	0.724546	2.946235	-0.138820	0.030	2.500
11 1	3.789174	5.210454	5.078428	0.406507	0.000	0.000
11 1	2.858273	3.324631	7.301483	0.444510	0.000	0.000
12 1	-1.454545	2.139229	4.617168	0.438915	0.000	0.000
9 1	5.915986	6.437869	-0.631194	0.163410	0.030	2.500
10 1	5.331551	7.275576	1.615081	0.063654	0.030	2.500
10 1	5.499088	4.337943	2.680174	0.101084	0.030	2.500
10 1	2.976991	6.121555	2.168746	-0.050812	0.030	2.500
10 1	3.940850	3.557119	0.652840	0.100693	0.030	2.500
10 1	2.130204	4.174181	-1.011929	0.255824	0.030	2.500
10 1	1.488269	3.803787	0.618594	0.044227	0.030	2.500
11 1	7.573476	5.637894	1.775245	0.423618	0.000	0.000
11 1	5.809403	6.224159	4.079279	0.446193	0.000	0.000
12 1	1.157365	6.003794	0.809761	0.423753	0.000	0.000
9 1	10.173416	2.466242	-2.753364	0.095241	0.030	2.500
10 1	10.270831	4.220905	-0.954386	0.045155	0.030	2.500
10 1	7.982742	2.643056	0.481262	0.015078	0.030	2.500
10 1	7.861496	5.443180	-0.907101	0.006978	0.030	2.500
10 1	6.564206	2.807149	-1.954272	0.006882	0.030	2.500
10 1	6.270245	4.114306	-4.056439	0.032371	0.030	2.500
10 1	5.483668	4.960686	-2.687669	0.067075	0.030	2.500
11 1	10.532504	1.613221	-0.120200	0.385986	0.000	0.000
11 1	9.500951	3.972468	1.688006	0.424218	0.000	0.000
12 1	7.937541	5.668277	-3.765755	0.393857	0.000	0.000
13 7	0.747534	-5.552867	0.938611	-0.713693	0.170	3.250
13 7	-1.061080	-5.405886	-0.658946	-0.686264	0.170	3.250

14	6	0.034803	-6.150509	-0.137799	0.814626	0.105	3.750
1	6	-9.019698	-2.927122	2.055188	0.203714	0.066	3.500
2	6	-10.243286	-2.268168	1.355390	0.157505	0.066	3.500
2	6	-9.878121	-0.816847	0.941534	0.148294	0.066	3.500
2	6	-9.351589	-0.036854	2.180959	0.204942	0.066	3.500
2	6	-8.205384	-0.821241	2.881105	0.064418	0.066	3.500
3	6	-7.879004	-0.204142	4.260934	0.325975	0.066	3.500
4	8	-10.728435	-2.995168	0.256672	-0.627129	0.170	3.120
4	8	-11.011392	-0.107580	0.471635	-0.595872	0.170	3.120
5	8	-8.779385	1.181478	1.706350	-0.364757	0.140	2.900
6	8	-8.561831	-2.180745	3.147332	-0.434647	0.140	2.900
7	8	-6.772290	-0.782997	4.892419	-0.630833	0.170	3.120
1	6	-5.297303	-5.699686	-0.551035	0.374043	0.066	3.500
2	6	-6.811173	-6.031111	-0.722257	0.079305	0.066	3.500
2	6	-7.664884	-4.774023	-0.411159	0.280633	0.066	3.500
2	6	-7.281871	-4.226707	0.991012	0.207193	0.066	3.500
2	6	-5.755397	-3.944777	1.043511	0.156552	0.066	3.500
3	6	-5.302758	-3.612849	2.485513	0.392928	0.066	3.500
4	8	-7.109224	-6.562771	-1.983866	-0.592185	0.170	3.120
4	8	-9.050248	-5.068987	-0.370961	-0.647761	0.170	3.120
5	8	-7.925247	-2.966900	1.160827	-0.402298	0.140	2.900
6	8	-4.985997	-5.094148	0.669883	-0.528640	0.140	2.900
7	8	-4.132804	-2.845394	2.521273	-0.681588	0.170	3.120
1	6	-2.462207	-4.373377	-4.808423	0.320266	0.066	3.500
2	6	-3.951469	-4.713327	-5.108573	0.092149	0.066	3.500
2	6	-4.806839	-4.445594	-3.840985	0.419873	0.066	3.500
2	6	-4.203212	-5.234423	-2.647935	-0.261506	0.066	3.500
2	6	-2.677796	-4.973503	-2.485625	0.458753	0.066	3.500
8	6	-2.055647	-6.035333	-1.548435	0.227051	0.066	3.500
4	8	-4.475759	-4.040331	-6.221879	-0.619713	0.170	3.120
4	8	-6.139077	-4.907893	-3.990071	-0.644638	0.170	3.120
5	8	-4.846508	-4.731813	-1.474411	-0.299795	0.140	2.900
6	8	-1.957399	-5.090266	-3.716946	-0.527996	0.140	2.900
1	6	-0.353247	0.445603	-5.609899	0.303936	0.066	3.500
2	6	-1.154161	-0.277986	-6.732829	0.160465	0.066	3.500
2	6	-2.161341	-1.273304	-6.098868	0.106176	0.066	3.500
2	6	-1.387235	-2.241718	-5.160657	0.110823	0.066	3.500
2	6	-0.586947	-1.424939	-4.108445	0.138963	0.066	3.500
3	6	0.370832	-2.338455	-3.310030	0.437427	0.066	3.500
4	8	-1.784781	0.596795	-7.625666	-0.610249	0.170	3.120
4	8	-2.800129	-2.072738	-7.078254	-0.594338	0.170	3.120
5	8	-2.340302	-3.014386	-4.435194	-0.389076	0.140	2.900
6	8	0.260545	-0.444719	-4.721388	-0.502791	0.140	2.900
7	8	0.856753	-1.724673	-2.148581	-0.702636	0.170	3.120
1	6	-1.910606	5.039364	-3.426295	0.150284	0.066	3.500
2	6	-2.193684	4.825331	-4.940260	0.223695	0.066	3.500
2	6	-2.269885	3.304863	-5.238597	0.038968	0.066	3.500
2	6	-0.965625	2.617498	-4.753473	0.423470	0.066	3.500
2	6	-0.625535	2.999404	-3.282805	-0.072016	0.066	3.500
3	6	0.833797	2.631784	-2.917001	0.684713	0.066	3.500
4	8	-3.335250	5.489246	-5.408168	-0.628944	0.170	3.120
4	8	-2.362074	3.054730	-6.630556	-0.594899	0.170	3.120
5	8	-1.201045	1.208689	-4.775814	-0.422582	0.140	2.900
6	8	-0.739064	4.397363	-3.008564	-0.403456	0.140	2.900
7	8	1.816260	3.120253	-3.786424	-0.738993	0.170	3.120
1	6	-5.687996	5.665539	0.275085	0.075939	0.066	3.500
2	6	-5.811411	6.370602	-1.108592	0.180405	0.066	3.500
2	6	-5.040038	5.573823	-2.194617	0.075137	0.066	3.500
2	6	-3.579760	5.346047	-1.715727	0.558777	0.066	3.500
2	6	-3.600288	4.626610	-0.338549	-0.116344	0.066	3.500
3	6	-2.199956	4.466979	0.299599	0.205900	0.066	3.500
4	8	-7.138738	6.607329	-1.489088	-0.605020	0.170	3.120
4	8	-4.971622	6.297204	-3.410804	-0.646299	0.170	3.120
5	8	-2.932754	4.464804	-2.634582	-0.438694	0.140	2.900
6	8	-4.373741	5.345784	0.626136	-0.331360	0.140	2.900
7	8	-1.488872	5.663181	0.435416	-0.636932	0.170	3.120
1	6	-9.448349	2.371933	2.069541	0.137316	0.066	3.500
2	6	-9.829207	3.196191	0.806277	0.285804	0.066	3.500
2	6	-8.543304	3.579948	0.025487	0.095630	0.066	3.500
2	6	-7.560494	4.312064	0.981713	0.233381	0.066	3.500
2	6	-7.319227	3.483338	2.274684	0.081480	0.066	3.500
3	6	-6.592095	4.299679	3.368453	0.202887	0.066	3.500
4	8	-10.758449	2.555591	-0.025757	-0.644053	0.170	3.120
4	8	-8.831142	4.483553	-1.026858	-0.596975	0.170	3.120
5	8	-6.316127	4.399126	0.287290	-0.324747	0.140	2.900
6	8	-8.533177	3.038878	2.892285	-0.410617	0.140	2.900
7	8	-7.234973	5.493775	3.717717	-0.605621	0.170	3.120
9	1	-9.272949	-3.912031	2.513473	0.124575	0.030	2.500

10	1	-11.110465	-2.256088	2.057715	0.070050	0.030	2.500
10	1	-9.109910	-0.821165	0.128450	0.044936	0.030	2.500
10	1	-10.186356	0.160816	2.901003	0.023587	0.030	2.500
10	1	-7.290740	-0.810947	2.235119	0.069967	0.030	2.500
10	1	-7.721220	0.887307	4.146133	-0.028822	0.030	2.500
10	1	-8.693187	-0.360611	4.990696	0.040679	0.030	2.500
11	1	-10.025800	-3.550469	-0.089046	0.412559	0.000	0.000
11	1	-11.444133	-0.665720	-0.163041	0.427504	0.000	0.000
12	1	-6.049439	-0.779571	4.275633	0.406715	0.000	0.000
9	1	-4.645577	-6.611869	-0.536576	0.062151	0.030	2.500
10	1	-7.083899	-6.869371	-0.039436	0.073511	0.030	2.500
10	1	-7.501800	-3.988245	-1.192088	0.001449	0.030	2.500
10	1	-7.578444	-4.951379	1.790294	-0.000026	0.030	2.500
10	1	-5.501729	-3.100071	0.355771	0.025556	0.030	2.500
10	1	-6.038166	-2.953191	2.984016	-0.002355	0.030	2.500
10	1	-5.194536	-4.529701	3.098266	-0.034221	0.030	2.500
11	1	-6.826026	-5.935993	-2.654420	0.398858	0.000	0.000
11	1	-9.243486	-5.602789	-1.132333	0.424903	0.000	0.000
12	1	-3.428788	-3.364637	2.151319	0.408973	0.000	0.000
9	1	-1.783946	-4.676595	-5.641016	0.090709	0.030	2.500
10	1	-4.032589	-5.786893	-5.403164	0.077467	0.030	2.500
10	1	-4.851566	-3.351476	-3.615582	-0.004409	0.030	2.500
10	1	-4.388592	-6.329177	-2.797722	0.080750	0.030	2.500
10	1	-2.521320	-3.935622	-2.094494	0.004889	0.030	2.500
11	1	-4.008553	-3.209627	-6.334871	0.386422	0.000	0.000
11	1	-6.429865	-4.656919	-4.857540	0.417915	0.000	0.000
9	1	0.504791	1.030162	-6.021054	0.068389	0.030	2.500
10	1	-0.442237	-0.825802	-7.395216	0.076989	0.030	2.500
10	1	-2.953907	-0.726406	-5.529767	0.068513	0.030	2.500
10	1	-0.701378	-2.896454	-5.755934	0.059868	0.030	2.500
10	1	-1.291168	-0.907919	-3.410418	0.051325	0.030	2.500
10	1	-0.174804	-3.217180	-2.919031	-0.027619	0.030	2.500
10	1	1.206225	-2.701241	-3.941910	-0.051693	0.030	2.500
11	1	-2.160025	1.329805	-7.132862	0.384651	0.000	0.000
11	1	-3.074679	-1.491699	-7.777522	0.430147	0.000	0.000
12	1	1.390834	-0.985692	-2.416437	0.442539	0.000	0.000
9	1	-1.708114	6.109465	-3.178270	0.115087	0.030	2.500
10	1	-1.374772	5.291951	-5.538152	0.064546	0.030	2.500
10	1	-3.162314	2.848265	-4.742268	0.069482	0.030	2.500
10	1	-0.109307	2.891360	-5.430398	-0.051193	0.030	2.500
10	1	-1.310254	2.459256	-2.583029	0.052297	0.030	2.500
10	1	1.139306	3.077704	-1.944730	-0.190738	0.030	2.500
10	1	0.920149	1.528988	-2.836775	-0.126192	0.030	2.500
11	1	-3.990088	5.513722	-4.707516	0.414291	0.000	0.000
11	1	-3.043198	3.621747	-6.971158	0.430781	0.000	0.000
12	1	1.529139	2.936783	-4.676746	0.428475	0.000	0.000
9	1	-6.009386	6.334725	1.108661	0.153736	0.030	2.500
10	1	-5.399068	7.404353	-1.027545	0.071895	0.030	2.500
10	1	-5.541185	4.594943	-2.399418	0.047889	0.030	2.500
10	1	-3.041104	6.326759	-1.654823	-0.048259	0.030	2.500
10	1	-4.036799	3.604839	-0.463672	0.059867	0.030	2.500
10	1	-2.281391	4.102537	1.341517	0.137653	0.030	2.500
10	1	-1.619939	3.719164	-0.278972	0.031537	0.030	2.500
11	1	-7.633672	5.790512	-1.397622	0.396281	0.000	0.000
11	1	-5.843133	6.631183	-3.586296	0.440355	0.000	0.000
12	1	-1.129174	5.880036	-0.417458	0.419581	0.000	0.000
9	1	-10.321065	2.204035	2.744774	0.111086	0.030	2.500
10	1	-10.373445	4.119046	1.118944	0.043248	0.030	2.500
10	1	-8.063190	2.671263	-0.415431	0.052614	0.030	2.500
10	1	-7.965840	5.323004	1.241755	0.024587	0.030	2.500
10	1	-6.696475	2.586116	2.036601	0.034982	0.030	2.500
10	1	-6.424730	3.670947	4.265267	0.022472	0.030	2.500
10	1	-5.607223	4.640611	3.000059	0.057464	0.030	2.500
11	1	-10.618406	1.607012	0.018645	0.396724	0.000	0.000
11	1	-9.555867	4.118691	-1.518565	0.418696	0.000	0.000
12	1	-8.072629	5.267033	4.101934	0.394191	0.000	0.000
15	8	0.349589	-7.251964	-0.581528	-0.544482	0.210	2.960
16	1	-1.402056	-4.641038	-0.114753	0.327930	0.030	2.500
16	1	0.609947	-4.576077	1.100858	0.361326	0.030	2.500
10	1	-2.862206	-6.524352	-0.946418	-0.006771	0.030	2.500
10	1	-1.566111	-6.848732	-2.125074	0.033741	0.030	2.500
10	1	1.889504	-7.092260	1.794813	0.065208	0.030	2.500
10	1	2.719068	-6.280711	0.448713	0.050400	0.030	2.500
17	104	-4.895096	0.218288	-1.433316	0.000000	0.000	0.000
18	104	4.894988	0.094253	1.437695	0.000000	0.000	0.000
3	0						
1	8	-0.092663	0.000000	-0.071721	-0.8340	0.1521	3.1506
2	1	-0.092663	0.000000	0.885479	0.4170	0.0000	0.0000

2	6	12.652099	1.018819	-1.204272	0.364009	0.066	3.500
2	6	12.276816	-0.192948	-2.103726	0.069973	0.066	3.500
3	6	12.607804	0.064473	-3.592683	0.215513	0.066	3.500
1	6	-5.409181	-6.089418	-1.491079	0.178569	0.066	3.500
3	6	-2.801009	-0.355444	3.110062	0.287716	0.066	3.500
2	6	-3.746462	-1.577347	3.179463	0.175154	0.066	3.500
2	6	-4.387166	-1.720124	4.586143	0.186778	0.066	3.500
2	6	-5.159743	-3.066361	4.666468	0.118879	0.066	3.500
2	6	-4.202963	-4.237669	4.318097	0.150264	0.066	3.500
1	6	-3.496644	-3.966799	2.954935	0.197160	0.066	3.500
3	6	-4.957794	3.479996	4.600369	0.388701	0.066	3.500
2	6	-5.640859	2.095194	4.684399	-0.089100	0.066	3.500
2	6	-7.109798	2.234314	5.176075	0.342317	0.066	3.500
2	6	-7.705283	0.838833	5.520213	0.095396	0.066	3.500
2	6	-6.764209	0.109164	6.516575	0.241794	0.066	3.500
1	6	-5.325645	0.058433	5.924312	0.125557	0.066	3.500
14	6	-0.068171	-3.914275	-0.646375	0.945988	0.000	0.000
12	1	9.317120	-4.093298	-3.177533	0.409964	0.000	0.000
9	1	2.935624	-5.042748	1.051536	0.130056	0.030	2.500
10	1	4.679985	-6.122708	2.450970	0.054090	0.030	2.500
10	1	6.244830	-3.413856	2.433254	0.080176	0.030	2.500
9	1	6.871475	-6.093831	0.927316	0.006122	0.030	2.500
9	1	5.970004	-3.314141	-0.201147	0.088080	0.030	2.500
10	1	7.471944	-4.847979	-1.691626	-0.008968	0.030	2.500
10	1	6.166199	-6.074708	-1.639013	-0.046568	0.030	2.500
11	1	3.816416	-3.722890	3.545442	0.446416	0.000	0.000
11	1	6.496411	-5.000571	4.165779	0.434736	0.000	0.000
12	1	4.890208	-4.373969	-2.581078	0.383954	0.000	0.000
9	1	0.079732	0.438819	0.859287	0.064039	0.030	2.500
10	1	0.226510	-1.514449	2.399820	0.042982	0.030	2.500
10	1	3.324750	-1.017668	2.479198	0.079981	0.030	2.500
9	1	1.724099	-3.421230	1.187346	0.030259	0.030	2.500
9	1	3.225724	-1.175969	-0.369485	0.010234	0.030	2.500
11	1	1.604218	0.659427	3.449108	0.383335	0.000	0.000
11	1	1.693883	-2.855706	3.741367	0.406696	0.000	0.000
9	1	2.772429	5.983370	0.506855	0.097798	0.030	2.500
10	1	1.692238	4.691626	2.358920	0.076593	0.030	2.500
10	1	3.855009	2.478334	1.900152	0.053689	0.030	2.500
9	1	0.792288	2.404209	1.254373	0.076567	0.030	2.500
9	1	3.156714	2.524643	-0.785712	0.065782	0.030	2.500
10	1	0.840705	1.447749	-1.417103	0.099845	0.030	2.500
10	1	0.114064	3.069864	-1.197227	-0.012309	0.030	2.500
11	1	4.392961	5.134490	2.648917	0.399167	0.000	0.000
11	1	2.830064	2.762877	3.987815	0.413054	0.000	0.000
12	1	1.629926	3.688615	-2.843422	0.438265	0.000	0.000
9	1	8.457463	7.074092	-1.626302	0.126176	0.030	2.500
10	1	6.911077	7.794479	0.219711	0.053610	0.030	2.500
10	1	6.745997	4.774318	1.024090	0.046666	0.030	2.500
9	1	4.537286	6.604298	-0.247486	-0.063369	0.030	2.500
9	1	6.050537	4.247414	-1.634592	0.077462	0.030	2.500
10	1	5.014240	5.322443	-3.719014	0.021679	0.030	2.500
10	1	3.814848	4.683567	-2.550638	-0.156699	0.030	2.500
11	1	9.121084	6.353638	0.967412	0.412729	0.000	0.000
11	1	6.413650	6.494518	2.606310	0.446615	0.000	0.000
12	1	3.770008	6.973315	-1.882614	0.409190	0.000	0.000
9	1	12.926443	3.081044	-2.691218	0.157116	0.030	2.500
10	1	12.495433	5.293007	-1.656949	0.068868	0.030	2.500
10	1	10.407391	3.894740	0.211698	0.086243	0.030	2.500
9	1	9.972700	5.818308	-2.220405	0.014003	0.030	2.500
9	1	9.319220	2.770013	-1.903655	0.084140	0.030	2.500
10	1	8.983479	2.937725	-4.470709	0.034866	0.030	2.500
10	1	7.718868	3.668299	-3.430984	-0.083619	0.030	2.500
11	1	12.977414	3.388186	0.309585	0.407189	0.000	0.000
11	1	11.522902	5.907018	0.817485	0.432377	0.000	0.000
12	1	8.581246	5.630804	-4.050507	0.419970	0.000	0.000
9	1	13.645431	-2.668791	-0.408345	0.104166	0.030	2.500
10	1	14.544512	-0.435052	0.307131	0.045522	0.030	2.500
10	1	11.569007	0.470645	0.645513	0.061471	0.030	2.500
9	1	13.666870	1.404709	-1.478130	-0.004660	0.030	2.500
9	1	11.181735	-0.399731	-2.018491	0.023051	0.030	2.500
10	1	12.303706	-0.805220	-4.207822	0.016528	0.030	2.500
10	1	12.059072	0.951969	-3.957294	0.048061	0.030	2.500
11	1	12.727060	-1.559069	2.061407	0.398721	0.000	0.000
11	1	13.304612	1.444208	1.904471	0.419216	0.000	0.000
12	1	14.474660	-0.359550	-3.603292	0.393303	0.000	0.000
10	1	2.661025	-3.615771	-1.260963	0.056299	0.030	2.500
10	1	-1.870075	-6.072785	-0.221615	-0.031959	0.030	2.500
11	1	11.536099	-3.219924	3.389225	0.423853	0.000	0.000

10	1	-7.841978	0.232334	4.590468	0.052746	0.030	2.500
13	7	0.643560	-3.133103	-1.599028	-0.829602	0.170	3.250
13	7	-1.467083	-4.054295	-0.827993	-0.918945	0.170	3.250
5	8	-9.333286	4.018041	0.294880	-0.362866	0.140	2.900
4	8	-11.525896	3.240410	1.934583	-0.587671	0.170	3.120
4	8	-10.759921	2.570468	4.656910	-0.639573	0.170	3.120
4	8	9.682101	-4.841467	3.298270	-0.640456	0.170	3.120
4	8	11.835408	-3.069627	2.500729	-0.593836	0.170	3.120
5	8	11.618676	-2.096667	-0.175269	-0.352531	0.140	2.900
6	8	9.736868	-5.243150	-0.381380	-0.400196	0.140	2.900
7	8	10.040623	-4.708900	-3.161647	-0.628031	0.170	3.120
4	8	4.112241	-4.635290	3.611662	-0.665431	0.170	3.120
7	8	-7.377497	4.709599	-4.275013	-0.618229	0.170	3.120
6	8	-8.651359	4.849325	-1.606028	-0.373303	0.140	2.900
5	8	-9.389800	1.868643	-3.617257	-0.415666	0.140	2.900
4	8	-12.001746	2.692827	-2.904052	-0.645645	0.170	3.120
4	8	-12.154739	4.355788	-0.505578	-0.603573	0.170	3.120
4	8	6.975967	-5.106971	3.353005	-0.611834	0.170	3.120
5	8	8.090950	-4.380907	0.851991	-0.392538	0.140	2.900
6	8	4.565468	-4.852669	-0.054665	-0.396686	0.140	2.900
7	8	5.834612	-4.286822	-2.632563	-0.664459	0.170	3.120
4	8	0.939382	-0.031538	3.467668	-0.598088	0.170	3.120
4	8	2.534059	-2.436850	3.588636	-0.627540	0.170	3.120
7	8	-6.511376	0.048995	-7.304162	-0.663074	0.170	3.120
6	8	-8.296590	1.483679	-5.512122	-0.418546	0.140	2.900
5	8	-7.944102	-2.062305	-4.625584	-0.440933	0.140	2.900
4	8	-10.741389	-1.896108	-5.180007	-0.611995	0.170	3.120
4	8	-11.860501	0.761461	-4.813921	-0.627106	0.170	3.120
5	8	3.827986	-3.120434	1.109663	-0.404281	0.140	2.900
6	8	1.197714	-0.862117	-0.119068	-0.447101	0.140	2.900
4	8	3.534492	4.936141	3.029280	-0.615558	0.170	3.120
4	8	2.355930	2.301069	3.307658	-0.572507	0.170	3.120
6	8	2.174422	4.307198	-0.355975	-0.445579	0.140	2.900
7	8	-3.494328	-2.586715	-4.412653	-0.695771	0.170	3.120
6	8	-6.236311	-3.308269	-5.285801	-0.488409	0.140	2.900
6	8	-8.094957	4.926627	3.636125	-0.387730	0.140	2.900
4	8	-8.389558	-5.953568	-2.851578	-0.581893	0.170	3.120
4	8	-9.750740	-4.405327	-4.898215	-0.605779	0.170	3.120
7	8	1.446595	2.760932	-2.753234	-0.648715	0.170	3.120
4	8	8.396256	6.935470	1.206946	-0.640130	0.170	3.120
4	8	5.702101	6.236071	2.033093	-0.633954	0.170	3.120
5	8	4.307970	4.557524	0.197321	-0.447768	0.140	2.900
6	8	6.753228	6.158809	-2.024001	-0.449499	0.140	2.900
7	8	4.000884	6.723993	-2.773566	-0.675945	0.170	3.120
6	8	-4.050762	-5.842739	-1.257766	-0.492347	0.140	2.900
5	8	-4.407486	-3.951933	1.875478	-0.278211	0.140	2.900
4	8	-6.510489	-5.832171	2.139717	-0.631668	0.170	3.120
4	8	-7.526930	-6.803873	-0.416538	-0.634259	0.170	3.120
4	8	13.101390	4.243759	-0.106301	-0.624027	0.170	3.120
4	8	10.744468	5.924145	0.273836	-0.603163	0.170	3.120
5	8	8.403124	5.029022	-1.054716	-0.349302	0.140	2.900
6	8	10.992626	3.323397	-3.009378	-0.301685	0.140	2.900
7	8	8.971001	4.904115	-4.522485	-0.640735	0.170	3.120
4	8	13.497510	-1.019147	1.872247	-0.634307	0.170	3.120
7	8	-2.548277	0.044029	1.790642	-0.635589	0.170	3.120
6	8	-2.915014	-2.700097	2.862464	-0.442744	0.140	2.900
5	8	-5.333768	-0.661688	4.706980	-0.380119	0.140	2.900
4	8	-5.662408	-3.171556	5.986847	-0.616598	0.170	3.120
4	8	-4.865107	-5.472528	4.347069	-0.599595	0.170	3.120
4	8	13.157214	1.732540	1.012543	-0.594915	0.170	3.120
5	8	11.638697	2.008368	-1.382855	-0.363743	0.140	2.900
6	8	12.985505	-1.391922	-1.770334	-0.417531	0.140	2.900
7	8	13.946884	0.394580	-3.834521	-0.604822	0.170	3.120
7	8	-3.667174	3.447143	4.060873	-0.641870	0.170	3.120
6	8	-4.839251	1.326639	5.585567	-0.390706	0.140	2.900
15	8	0.492361	-4.459869	0.311475	-0.566929	0.210	2.960
5	8	-7.855388	2.764067	4.080924	-0.379646	0.140	2.900
4	8	-8.985001	1.073222	6.081701	-0.613618	0.170	3.120
4	8	-7.281702	-1.148233	6.864551	-0.646140	0.170	3.120
5	8	-5.907966	-4.860157	-1.979427	-0.335489	0.140	2.900
7	8	-8.397537	7.246141	1.922933	-0.591689	0.170	3.120
5	8	2.163681	0.838880	0.873300	-0.358073	0.140	2.900
3	0						
1	8	-0.092663	0.000000	-0.071721	-0.8340	0.1521	3.1506
2	1	-0.092663	0.000000	0.885479	0.4170	0.0000	0.0000
2	1	0.833964	0.000000	-0.311708	0.4170	0.0000	0.0000

Tabela 7 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no *ensemble* NPT.

<pre> title = C1 - NPT thermalization ljname = c1 outname = NPT-C1 # init = yes coolstep = 150 nmol = 1 5000 temp = 298.15 press = 1.00 dens = 0.997 accum = no vstep = 5000 nstep = 4 iprint = 1 isave = 1000 irdf = 0 iratio = 10 seed = 12105 mstop = 0 </pre>	<pre> title = C2 - NPT thermalization ljname = c2 outname = NPT-C2 # init = yes coolstep = 150 nmol = 1 5000 temp = 298.15 press = 1.00 dens = 0.997 accum = no vstep = 5000 nstep = 4 iprint = 1 isave = 1000 irdf = 0 iratio = 10 seed = 12105 mstop = 0 </pre>	<pre> title = C3 - NPT thermalization ljname = c3 outname = NPT-C3 # init = yes coolstep = 150 nmol = 1 5000 temp = 298.15 press = 1.00 dens = 0.997 accum = no vstep = 5000 nstep = 4 iprint = 1 isave = 1000 irdf = 0 iratio = 10 seed = 12105 mstop = 0 </pre>
---	---	---

Tabela 8 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no *ensemble* NVT na termalização.

<pre> title = C1 - Termalização ljname = c1 outname = c1 # init =no nmol = 1 5000 dens = 1.04 seed = 12105 nstep = 20000 mstop = 1 </pre>	<pre> title = C2 - Termalização ljname = c2 outname = c2 # init = no nmol = 1 5000 dens = 1.04 seed = 12105 nstep = 20000 mstop = 1 </pre>	<pre> title = C3 - Termalização ljname = c3 outname = c3 # init = yes nmol = 1 5000 dens = 1.04 seed = 12105 nstep = 20000 mstop = 1 </pre>
---	--	---

Tabela 8 – Protocolo de simulação com método Monte Carlo no *ensemble* NVT nas médias.

<pre> title = Dimero C1 - average ljname = c1 outname = c1 # init = no seed = 12105 nstep = 100000 isave = 200 iprint = 1 mstop = 1 </pre>	<pre> title = Dimero C2 - average ljname = c2 outname = c2 # init = no seed = 12105 nstep = 100000 isave = 200 iprint = 1 mstop = 1 </pre>	<pre> title = Dimero C3 - average ljname = c3 outname = c3 # init = no seed = 12105 nstep = 100000 isave = 200 iprint = 1 mstop = 1 </pre>
--	--	--