

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

Instituto de Ciências Exatas

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

APLICAÇÃO DE MÉTODOS DE QUÍMICA TEÓRICA COMPUTACIONAL:
TRÊS ESTUDOS DE CASOS EXPERIMENTAIS



MANAUS – AMAZONAS

2021

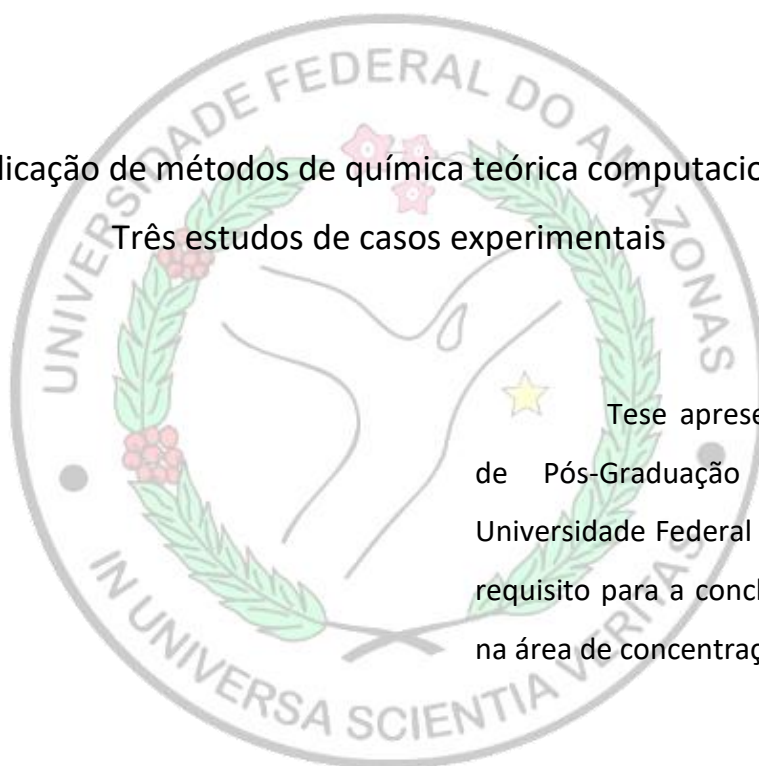
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

Instituto de Ciências Exatas

Programa de Pós-Graduação em Química

Aplicação de métodos de química teórica computacional:

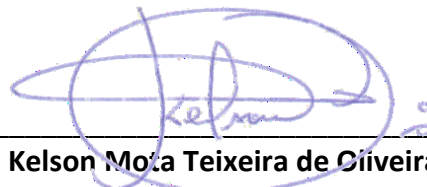
Três estudos de casos experimentais



Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para a conclusão de Doutorado, na área de concentração Química Teórica.



Noam Gadelha da Silva
(Orientado)



Kelson Moça Teixeira de Oliveira
(Orientador)

MANAUS – AMAZONAS

2021

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S586a Silva, Noam Gadelha da
Aplicação de métodos de química teórica computacional: três estudos de casos experimentais / Noam Gadelha da Silva . 2021
252 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Kelson Mota Teixeira de Oliveira
Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Amazonas.

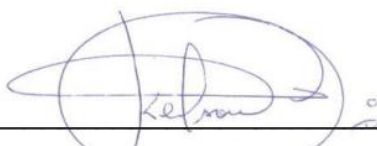
1. Química teórica. 2. Métodos semiempíricos. 3. DFT/B3LYP - Density Functional Theory Approach. 4. Mecânica molecular. 5. Compostos orgânicos. I. Oliveira, Kelson Mota Teixeira de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

APLICAÇÃO DE MÉTODOS DE QUÍMICA TEÓRICA
COMPUTACIONAL: TRÊS ESTUDOS DE CASOS
EXPERIMENTAIS

NOAM GADELHA DA SILVA

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química,
do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal do Amazonas como
requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovado em 23 de fevereiro de 2021.



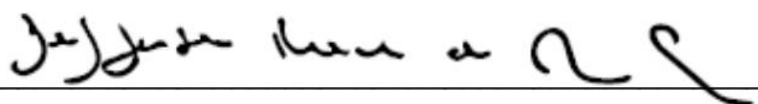
Dr. KELSON MOTA TEIXEIRA DE OLIVEIRA (DQ/UFAM)
Presidente/Orientador



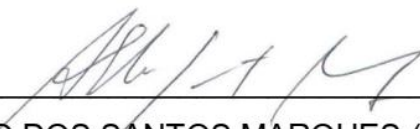
Dr. AGRINALDO JACINTO DO NASCIMENTO JR (IFB/C. PLANALTINA)
Membro Externo



Dra. MARIA LÚCIA BELÉM PINHEIRO (DQ/UFAM)
Membro Externo



Dr. JEFFERSON ROCHA DE ANDRADE SILVA (DQ/UFAM)
Membro Interno



Dr. ALBERTO DOS SANTOS MARQUES (DQ/UFAM)
Membro Interno

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIÇÕES	8
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUÇÃO	15
1.2. QUÍMICA QUÂNTICA COMPUTACIONAL	19
1.3. ESTUDOS DE CASOS EXPERIMENTAIS	20
1.3.1. <i>CE1: Triterpenos Pentacíclicos Lupanos e Seus Derivados</i>	21
1.3.2. <i>CE2: Interação de Anilina e Polianilina Com Superfície de Sílica</i>	25
1.3.3. <i>CE3: Reações de Formação de Derivados da Estefolidina e Isocoripalmina</i>	27
2. OBJETIVOS.....	29
2.1. OBJETIVO GERAL	29
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
2.2.1. <i>Dos Estudos Teóricos do CE1</i>	29
2.2.2. <i>Dos Estudos Teóricos do CE2</i>	29
2.2.3. <i>Dos Estudos Teóricos do CE3</i>	30
3. REVISÃO DA LITERATURA	31
3.1. QUÍMICA TEÓRICA APLICADA.....	31
3.2. BET, BETAC, LUP E MELAC.....	35
3.3. ANILINA E SEUS POLÍMEROS	38
3.4. EST, ISC E OS DERIVADOS DESSES ALCALOIDES	39
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	41
4.1. ESTUDOS COM MECÂNICA QUÂNTICA	41
4.1.1. <i>A Aproximação de Bohr-Oppenheimer</i>	44
4.1.2. <i>A Aproximação da Partícula Independente</i>	45
4.1.3. <i>A Teoria Hartree-Fock</i>	46
4.1.4. <i>Os Métodos Semiempíricos</i>	53
4.1.5. <i>Os Métodos da Teoria do Funcional de Densidade</i>	55
4.1.6. <i>Solvatação Implícita com Campo de Reação Auto-Consistente</i>	57
4.2. ESTUDOS COM MECÂNICA MOLECULAR.....	58
5. RECURSOS COMPUTACIONAIS E METODOLOGIAS.....	61
5.1. DESCRIÇÃO GENERALIZADA DOS PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS.....	61
5.1.1. <i>Procedimentos com MarvinSketch</i>	61
5.1.2. <i>Procedimentos com GaussView e Gaussian</i>	63
5.1.2.1. <i>Energia Total de Estado Estacionário (Single-Point)</i>	64

5.1.2.2.	<i>Otimização Geométrica e Frequências Vibracionais</i>	65
5.1.2.3.	<i>Cargas Atômicas, Superfícies de Potencial Eletrostático Molecular e Momentos de Dipolo Magnético</i>	66
5.1.2.4.	<i>Ressonância Magnética Nuclear</i>	68
5.1.2.5.	<i>Parâmetros Eletrônicos e Orbitais Moleculares</i>	68
5.1.2.6.	<i>Varredura Diédrica Relaxada</i>	69
5.1.2.7.	<i>Descrição e Notação dos Trabalhos Realizados com Gaussian</i>	70
5.1.3.	<i>Procedimentos com Discovery Studio Visualizer</i>	70
5.1.4.	<i>Procedimentos com ADVina</i>	71
5.1.5.	<i>Procedimentos com MollInspiration Online</i>	73
5.1.6.	<i>Procedimentos com GROMACS</i>	73
5.2.	METODOLOGIAS ESPECÍFICAS DOS ESTUDOS TEÓRICOS DE CASOS EXPERIMENTAIS	74
5.2.1.	<i>Descrição Metodológica dos Estudos Teóricos do CE1</i>	74
5.2.1.1.	<i>Metodologia da Análise Conformacional</i>	74
5.2.1.2.	<i>Metodologia dos Cálculos Mais Exigentes</i>	75
5.2.1.3.	<i>Metodologia de Estudo de Acoplamento Molecular Ligante-Proteína</i>	76
5.2.1.4.	<i>Metodologia de Estudo de Dinâmica Molecular dos Clusters</i>	76
5.2.2.	<i>Descrição Metodológica dos Estudos Teóricos do CE2</i>	77
5.2.2.1.	<i>Metodologia de Estudo da MAni e de Seus Polímeros</i>	77
5.2.2.2.	<i>Metodologia de Estudo da Superfície SiO₂</i>	79
5.2.2.3.	<i>Estudos da Interação Entre Componentes Orgânico e Inorgânico</i>	81
5.2.3.	<i>Descrição Metodológica dos Estudos Teóricos do CE3</i>	82
5.2.3.1.	<i>Análise Conformacional do AS e dos Principais CG's</i>	83
5.2.3.2.	<i>Valores de E_T e de μ, e MEPS's dos Alcaloides Neutros e em Forma Aniônica</i>	83
5.2.3.3.	<i>Reação de Derivação Durante a OPT</i>	84
5.2.3.4.	<i>Energética de Formação dos Derivados</i>	84
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	85
6.1.	RESULTADOS PARA O CE1: LPT'S E SEUS DERIVADOS, E MD DO BETAC E MELAC	85
6.1.1.	<i>Análise Conformacional dos Principais CG's dos LPT's</i>	86
6.1.1.1.	<i>C3–O1H em Todos os LPT's</i>	86
6.1.1.2.	<i>C14–C27OOH no MelAc</i>	89
6.1.1.3.	<i>C17–C28H₂OH na Bet</i>	93
6.1.1.4.	<i>C17–C28OOH no BetAc e no MelAc</i>	100
6.1.1.5.	<i>C19–C20(CH₃)=CH₂ em Todos os LPT's</i>	104
6.1.2.	<i>Comparação Entre LPT's e Derivados</i>	110
6.1.3.	<i>Parâmetros Eletrônicos dos LPT's e Derivados</i>	113
6.1.4.	<i>Propriedades Espectroscópicas dos LPT's e de Seus Derivados</i>	116
6.1.5.	<i>Diferenças de V_{Mol} dos LPT's e Derivados</i>	122
6.1.6.	<i>Efeitos da Solvatação e Momentos de Dipolo Magnético</i>	124
6.1.7.	<i>MEPS dos Compostos e Correlação com as ΔE_{solv}'s</i>	127
6.1.7.1.	<i>Correlação MEPS/ΔE_{solv} nos LPT's</i>	128

6.1.7.2.	<i>Correlação MEPS/ΔE_{Solv} nos LPT-D's</i>	129
6.1.7.3.	<i>Correlação MEPS/ΔE_{Solv} nos LPT-N's</i>	131
6.1.8.	Valores Teóricos de LogP, Solubilidade e Afinidades Ligante-Proteína	134
6.1.9.	Dinâmica Molecular de Clusters do BetAc e MeIAc	143
6.2.	RESULTADOS PARA O CE2: ANILINA, POLIANILINA E INTERAÇÕES COM SiO₂	147
6.2.1.	Propriedades Geométricas, OM's e MEPS's da MAni	149
6.2.2.	Propriedades Geométricas, OM's e MEPS's da PAni	151
6.2.3.	Interações Entre os OC's e o IC	165
6.3.	RESULTADOS PARA O CE3: DERIVAÇÕES DA ESTEFOLIDINA E ISOCORIPALMINA	171
6.3.1.	Análise Conformacional do AS e dos CG's	171
6.3.1.1.	<i>Conformações dos CG's na EstNR e na EstNS</i>	172
6.3.1.2.	<i>Conformações dos CG's na IscNR e na IscNS</i>	174
6.3.2.	MEPS's dos Precursores Originais e Desprotonados	175
6.3.3.	Diferenças de Energia das Conformações NR e NS	177
6.3.4.	ΔE_R de Formação dos Derivados	178
6.3.5.	Reações de Derivação por OPT	179
6.3.6.	Reações Laterais e o Efeito da Separação de Fases	184
7.	CONCLUSÕES	186
8.	REFERÊNCIAS	187
	ANEXOS	219

LISTA DE ABREVIações

χ : Eletronegatividade.

ω : Índice de eletrofilicidade.

ΔA_ϕ : Variação de ângulo diédrico.

μ : Momento do dipolo magnético.

μ_R : Potencial químico de reação.

1CET: Arquivo de banco de dados com a cloroquina como desativador proteico.

1M: Sistemas com uma molécula.

1NHW: Arquivo de banco de dados com proteína relacionada a atividade antimalárica.

24M: *Cluster* teórico de 24 moléculas.

2BxB: Arquivo de banco de dados com proteína relacionada ao carregamento biológico.

2M: Agrupamentos de duas moléculas.

3M: Agrupamentos de três moléculas.

ADVina: AutoDock Vina.

AO: Orbital atômico.

AO_H: Orbital atômico de Hartree.

AS: Esqueleto alcaloide.

A ϕ : Ângulo diédrico específico.

BC: Centralizações de caixa.

BD: Dimensões de caixa.

Bet: Betulina.

BetAc: Ácido Betulínico.

BOA: Aproximação de Bohr-Oppenheimer.

BrTol: α -Bromo-Tolueno.

CCTol: Carbocátion resultante de saída do Bromo como ânion do BrTol.

CE1: Caso experimental 1.

CE2: Caso experimental 2.

CE3: Caso experimental 3.

CG: Grupos químicos.

C_{inf}: Conformações de inflexão energética.

C_{Max}*: Conformações inconsistentes de máximo energético.

C_{Max}: Conformações de máximo energético.

C_{Min}*: Conformações inconsistentes de mínimo energético.

C_{Min}: Conformações de mínimo energético.

C-NMR: Ressonância magnética nuclear de carbono.

CQC: Química quântica computacional.

CSGT: Conjunto contínuo de transformações de *gauge*.

D1: Derivação que substitui os hidrogênios polares (H1, H2 e H4) por metilas.

D2: Derivação de desidrogenação que remove H1 e H3, resultando em ligação dupla C3=O.

D3: Derivação de hidrogenação da ligação C20=C29, resultando em C19-C20(CH₃)₂H.

D4: Derivação que substitui C29H₂ por oxigênio, resultando no C19-C20(CH₃)=O.

DFT: Teoria do funcional da densidade.

D_M: Desvios médios.

DMF: Solvente N,N-Dimetilformamida.

DSV: Discovery Studio Visualizer.

E_{HOMO}: Energia do HOMO.

E_i: Energia de interação de curto alcance.

E_{I-C}: Termo de Coulomb.

E_{I-LJ}: Termo de Lennard-Jones.

E_{LUMO}: Energia do LUMO.

E_{MDK-Aff}: Energia da afinidade do acoplamento ligante-macromolécula.

E_{MDK-Aff-M1}: Energia do primeiro modo de acoplamento.

Est: Estefolidina, alcaloide mais leve.

E_T: Energia total de sistema atômico.

FF_{MM}: Campo de força de mecânica molecular.

G_{HL}: Espaçamento energético HOMO-LUMO.

GP: Estado gasoso.

GTO: Funções gaussianas.

He: Hamiltoniano eletrônico.

HF: Hartree-Fock.

HIV: Vírus da imunodeficiência humana.

HOMO: Orbitais moleculares ocupados de maior energia.

IC: Componente inorgânico.

IC₅₀: Concentração que causa inatividade em 50% dos indivíduos avaliados em determinado ensaio bioquímico.

IEF-PCM: Formalismo de equação integral no modelo de contínuo polarizável.

IPA: Aproximação das partículas independentes.

IR: Infravermelho.

Isc: Isocoripalmina, alcaloide mais pesado.

J_{ij}: Integral de Coulomb.

K_{ij}: Integral de troca.

I: Número quântico secundário.

LC₅₀: Concentração letal em 50% dos indivíduos avaliados em determinado ensaio bioquímico.

LCAO: Combinação Linear de Orbitais Atômicos.

LogD: Coeficientes de distribuição.

LogP: Coeficientes de partição.

LPT: Triterpenos pentacíclicos lupanos.

LPT-D: Derivados de triterpenos pentacíclicos lupanos do tipo D.

LPT-N: Derivados de triterpenos pentacíclicos lupanos do tipo N.

LS: Esqueleto lupano.

LUMO: Orbitais moleculares desocupados de menor energia.

Lup: Lupeol.

Mani: Anilina, usada como monômero de construção de polímeros.

MD: Dinâmica molecular.

MDk: Acoplamento molecular.

MelAc: Ácido Melaleucico.

MEPS: Superfícies de potencial eletrostático molecular.

m_l: Número quântico magnético de momento angular.

MM: Mecânica molecular.

MO*: Orbital molecular antiligante.

MO: Orbital molecular.

m_s: Número quântico magnético de spin.

n: Número quântico principal.

N1: Derivação que insere grupos químicos em C3 e C19, com diferenciação de estereoquímica R/S.

N2: Derivação que insere grupos químicos com terminação aberta.

N3: Derivação que insere grupos químicos com terminação fechada de 5 membros.

N4: Derivação que insere grupos químicos com terminação fechada de 6 membros.

N5: Derivação que insere grupos químicos nas posições C3 e C17.

nano-SiO₂: Nano-partícula de sílica.

NMR: Ressonância magnética nuclear.

OC: Componente orgânico.

OHTol: Álcool α -Hidróxi-Tolueno, resultante da reação do CCTol com íon OH^- .

OL: Ligantes originais.

ONIOM: Procedimento computacional que separa o sistema atômico em partes (ou camadas), permitindo a aplicação de um tipo de abordagem para cada parte.

OPT: Otimização geométrica.

PAni: Polianilina, resultante da polimerização da Anilina.

PAni2: Cadeia resultante da união de duas unidades monoméricas de Anilina.

PAni3: Cadeia resultante da união de três unidades monoméricas de Anilina.

PAni4: Cadeia resultante da união de quatro unidades monoméricas de Anilina.

PCM: Modelo de contínuo polarizável.

PDBS: Estruturas de banco de dados de proteínas.

pH: Potencial hidrogeniônico.

QM: Mecânica quântica.

RA: Atividade Raman.

R_g : Raios de giração.

RHF: Hartree-Fock restrito.

RMS: Raiz-média-quadrática.

RMSD: Desvio da raiz-média-quadrática.

RMSF: Flutuação da raiz-média quadrada.

RS_ϕ : Varredura diédrica relaxada.

SAR: Relação Estrutura-Atividade.

SBF: Conjunto de funções de base.

SCF: Campo auto-consistente.

SCRF: Campo de reação auto-consistente.

SE: Semiempíricos.

Si(OH): Superfície de sílica hidroxilada.

S_{ij} : Integrais de recobrimento.

Sol_w : Solubilidade em Água.

SP: Energia de ponto-único em estado estacionário.

STO: Funções de Slater.

UHF: Hartree-Fock não-restrito.

UV-Vis: Ultravioleta-Visível.

V_{Mol}: Volume molecular.

XRD: Difração de Raios-X.

ZDO: Sobreposição diferencial zero.

Z_{Ef}: Carga nuclear efetiva.

δ⁻: Região com densidade de carga elétrica negativa.

δ⁺: Região com densidade de carga elétrica positiva.

Δμ: Diferença de momento de dipolo magnético.

δ⁰: Região predominantemente neutra.

ΔE_{HL}: Diferença de energia entre HOMO e LUMO.

ΔE_{Int}: Variação energética de interação entre componentes orgânico e inorgânico.

ΔE_R: Diferença energética de reação.

ΔE_{Scan}: Variação energética da varredura diédrica.

ΔE_{Solv}: Diferença energética de solvatação.

Δω: Diferenças de índice de eletrofilicidade.

ε: Constante dielétrica.

η: Dureza molecular.

v: Frequências vibracionais.

v_{IR}: Frequências vibracionais de infravermelho.

v_{RA}: Frequências vibracionais de atividade Raman.

v_{UV-Vis}: Frequências vibracionais de ultravioleta-visível.

ρ: Densidade eletrônica.

RESUMO

Atualmente, muitos estudos exemplificam as vantagens do uso de métodos teóricos e experimentais combinados. No entanto, muitos pesquisadores assumem a ideia de que as simulações são muito superficiais, distantes da realidade experimental, e isso gera resistência no uso dessas ferramentas teóricas. A presente tese exemplifica como a Química Teórica Computacional contribui para o entendimento de observações experimentais, aproximando o pesquisador do nível atômico e molecular, o que pode ser associado à termodinâmica estatística (ramo da ciência que explora as relações entre as propriedades nos dois níveis). Para o desenvolvimento dessa tese, realizou-se três estudos de caso separados e independentes. Utilizou-se métodos baseados na mecânica quântica (AM1, PM3, PM6 e DFT/B3LYP) e na mecânica molecular (acoplamento molecular e dinâmica molecular). O primeiro estudo de caso comparou quatro compostos similares e derivados, e os resultados, alguns já publicados, confirmam a proximidade da maioria das propriedades. Com estudos de dinâmica molecular, a possibilidade de formação de aglomerados moleculares se mostrou uma interessante abordagem para investigação de atividades biomoleculares. O segundo estudo de caso reproduziu os efeitos interativos de nanocompósito Polianilina/Sílica, explicando como as vibrações moleculares se combinam e se intensificam de forma a sobrepor e “esconder” sinais da sílica. Além disso, aspectos moleculares da polianilina e das interações com a sílica permitiram um melhor entendimento da formação do nanocompósito. O terceiro estudo de caso valida a possibilidade da existência de duas conformações para esqueleto de alcaloide, além de prever as tendências energéticas de formação de derivados e sugerir uma maneira de “acompanhar” as reações em perspectiva energética e geométrica. Otimizações adaptadas convergem reagentes para produtos, validando a descrição de interações entre nucleófilos e eletrófilos em fase gasosa.

Palavras-Chave: química teórica; métodos semiempíricos; DFT/B3LYP; mecânica molecular; compostos orgânicos.

ABSTRACT

Currently, many studies exemplify the advantages of using combined theoretical and experimental methods. However, many researchers assume that the simulations are very superficial, far from the experimental reality, and this generates resistance in the use of these theoretical tools. This thesis exemplifies how Computational Theoretical Chemistry contributes to the understanding of experimental observations, bringing the researcher closer to the atomic and molecular level, which can be associated with statistical thermodynamics (a branch of science that explores the relationships between properties at both levels). For the development of this thesis, three separate and independent case studies were carried out. Methods based on quantum mechanics (AM1, PM3, PM6 and DFT/B3LYP) and molecular mechanics (molecular docking and molecular dynamics) were used. The first case study compared four similar compounds and derivatives, and the results, some already published, confirm the proximity of most properties. With molecular dynamics studies, the possibility of formation of molecular clusters proved to be an interesting approach for investigating biomolecular activities. The second case study reproduced the interactive effects of the polyaniline/silica *nano*-composite, explaining how the molecular vibrations combine and intensify in order to superimpose and "hide" silica signals. In addition, molecular aspects of polyaniline and interactions with silica allowed a better understanding of the formation of the *nano*-composite. The third case study validates the possibility of the existence of two conformations for an alkaloid skeleton, in addition to predicting the energy trends in the formation of derivatives and suggesting a way to "follow" the reactions in an energetic and geometric perspective. Adapted optimizations converge reagents for products, validating the description of interactions between nucleophiles and electrophiles in the gas phase.

Key words: theoretical chemistry; semi-empirical methods; DFT/B3LYP; molecular mechanics; organic compounds.

1. INTRODUÇÃO

Entender a natureza e seus fenômenos é talvez o maior objetivo das ciências, e por isso muito se investe no estudo dos fenômenos e materiais ao nosso redor. O avanço científico resultou na formulação e evolução de modelos capazes de descrever com grande qualidade a natureza. Com base nisso, muitas análises por simulação (sem necessidade da observação e/ou medição experimental) de sistemas e fenômenos podem ser feitas com grande previsibilidade^{1,2}. A exemplo desse tipo de estudo, por simulação, tem-se processos químicos conhecidos, como a reação em meio aquoso do ácido clorídrico com hidróxido de sódio. Muitas literaturas abordam a teoria onde ácidos e bases reagem entre si formando sal e água, e é a aceitação de que essa teoria funciona que nos leva a prever resultados ou, nesse caso, “produtos da reação”. A ideia de previsão de resultados não é comum somente em Química, mas em todas as áreas onde existirem leis naturais bem estabelecidas para os fenômenos, ou modelos muito próximos da realidade.

Esse tipo de análise, onde se usa apenas a teoria para previsão de resultados, é comum em estudos preliminares ou superficiais de sistemas de interesse, mas pode falhar se o modelo não estiver próximo da realidade do sistema. Essas falhas, embora pareçam afetar o prestígio das teorias, são muito importantes na metodologia científica, pois apontam a necessidade de melhorias. É esse procedimento, que inclui experimentação e teorização, e o conflito de resultados reais e esperados, que tem permitido aos cientistas desenvolver e melhorar teorias, refinar modelos, e avançar nessa busca por uma maior compreensão sobre o universo.

Em essência, todas as vezes que se usa uma análise teórica, a premissa é a de que o resultado não depende do sistema real em si, mas da qualidade da teoria. Estudos baseados nessa premissa são considerados estudos teóricos, como é o caso da química teórica computacional, onde os sistemas químicos são processados por meio de softwares de simulação e modelagem³. Uma das grandes vantagens dos estudos teóricos aplicados (geralmente os que fazem uso de ferramentas computacionais) é que eles independem de amostras materiais para a análise, ou seja, não é necessário se ter realmente o objeto de estudo. As ferramentas de química teórica computacional precisam apenas de conjuntos de informações elementares sobre o sistema químico (composição e estrutura, geometrias, meio ao redor dos átomos), e a partir disso já se pode realizar as análises de acordo com um conjunto de regras, parâmetros e fundamentos teóricos.

À medida que melhores ferramentas foram surgindo, mais resultados puderam ser comparados aos experimentais, havendo uma vasta literatura abordando a qualidade dos modelos teóricos, principalmente aqueles que fazem uso da mecânica quântica (*quantum mechanics*, QM)⁴⁻
⁸. Devido a essa característica, ou potencialidade, surgiu em meio a comunidade científica a ideia

inadequada de que os “estudos teóricos” necessitam de confirmação ou embasamento experimental⁹. Essa ideia não se sustenta em termos filosóficos, pois o que se observa na realidade (e o que deveria ser melhor ensinado) é que ambas as formas de estudar a natureza, por experimentação ou simulação, estão unidas como o objetivo de explicar fenômenos e resolver problemas, mas em nenhum momento se é obrigado a usar uma das perspectivas para validar a outra¹⁰. Na química teórica computacional, a comparação entre dados teóricos e experimentais não permite atribuir uma precisão à abordagem teórica, mas em muitos casos essa comparação é importante para sugerir a confiabilidade da modelagem ou quando se faz necessário relacionar propriedades moleculares às observações experimentais¹¹. Da mesma forma, um estudo experimental pode encontrar melhor embasamento ou até explicação em resultados de simulação.

Os sistemas químicos podem ser analisados em dois níveis. O primeiro, o nível macroscópico, é aquele onde observamos diretamente as propriedades materiais (como cor, densidade, temperaturas de mudança de estado de agregação, condutividade elétrica e térmica). Embora a maioria dos pesquisadores esteja mais acostumado com análises em nível macroscópico, é o segundo nível, o atômico e molecular, onde são necessárias observações indiretas, que permite um estudo mais completo dos fenômenos envolvendo os materiais, porque as entidades que se tem interesse em estudar são extremamente pequenas (partículas subatômicas, átomos, moléculas, aglomerados moleculares). Segundo o modelo atômico mais atual, que se fundamenta na QM, o comportamento e a dinâmica de grandes populações dessas entidades em nível sub-microscópico é o que resulta nas propriedades físicas e químicas observadas no nível macroscópico. Dessa forma, ambos os níveis estão conectados, e apenas com análises completas em ambas as perspectivas é possível entender adequadamente os diversos fenômenos que envolvem a matéria.

Para entender as relações entre níveis macroscópico e sub-microscópico, houve bastante investimento em técnicas e experimentos (como os de espectroscopia^{12,13}) que permitissem coletar mais dados sobre os dois níveis. A evolução dos modelos atômicos foi importante e deve ser estudada sempre que possível para compreensão de como a ciência evolui com o tempo^{9,14,15}. A exemplo disso, tem-se o famoso experimento com radiação de Rutherford¹⁶ (**Figura 1**) que forneceu dados valiosos para o desenvolvimento do modelo atômico depois do de Thomson¹⁷. Desenvolver um maior entendimento sobre os átomos sempre foi de grande interesse para as ciências, porque se o objetivo é modificar a natureza de alguma coisa, é necessário saber como são as “peças” que formam essa coisa e como estão organizadas.

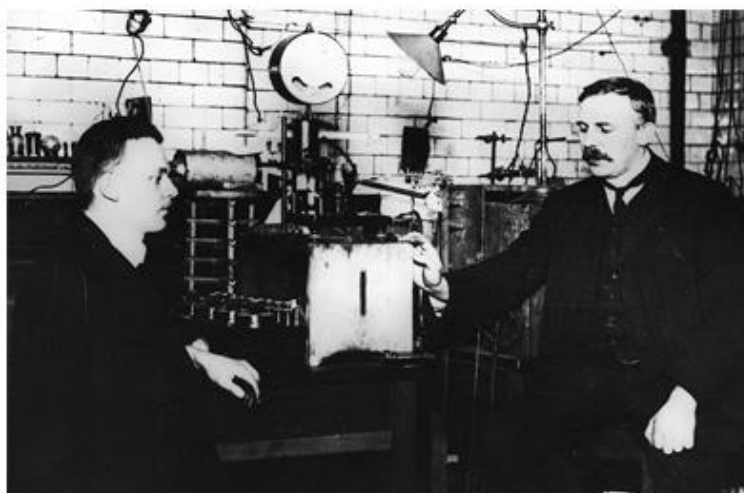


Figura 1. Hans Geiger (à esquerda) e Ernest Rutherford (à direita) em foto com equipamento que coletou informações sobre a estrutura atômica, o que levou a um importante modelo ainda usado na atualidade (imagem adaptada¹⁸).

As novas notações e tratamento matemático baseados em diversos estudos e observações garantiram uma melhor descrição das relações entre os dois níveis, e a isso se nomeou nível simbólico. O nível simbólico corresponde ao espaço abstrato onde se criam e desenvolvem os conceitos e representações capazes de expressar as relações entre propriedades sub-microscópicas e macroscópicas¹⁹. É nesse nível que se elaboram os modelos com os quais a Química e outras ciências podem melhor descrever as propriedades materiais. O desenvolvimento dos modelos químicos se faz necessário por uma razão evidente: quase tudo com o que lidamos diariamente é matéria, ou seu funcionamento depende de matéria. O próprio funcionamento e manutenção da vida, em termos biológicos, depende da matéria, suas transformações e da energia que acompanha essas transformações²⁰. Pelo ponto de vista mais simplório ou superficial da física, o universo corresponde a um grande espaço contendo matéria e energia, e a Química estuda as duas coisas. Por essa perspectiva, fica nítida a grande importância do desenvolvimento da Química, e das melhorias dos modelos e representações.

1.1. Química Teórica

A química teórica tem evidente importância principalmente pelo fato de que as ciências que trabalham com a matéria apresentem uma grande limitação: as entidades que compõem a matéria são muito pequenas (estão no nível sub-microscópico), e qualquer coleta de dados desse nível se dá indiretamente²¹. Assim sendo, o estudo das moléculas dos compostos químicos exige a aplicação de métodos de análise por vezes puramente teóricos. A discussão desse problema será feita em outro momento, mas já se pode inferir que uma série de aproximações e postulados devem

ser utilizados quando se adentra nos domínios da química teórica. Melhorar os modelos e ferramentas de simulação é a chave para aumentar nosso domínio intelectual e tecnológico sobre os materiais, e por isso existem diversos grupos de pesquisa focados no desenvolvimento e melhoria de algoritmos e de modelos.

A experimentação convencional, com técnicas que necessitam de material, permite um contato mais direto com as propriedades materiais, mas ela é limitada no que diz respeito à exploração do nível sub-microscópico. Para conectar de maneira adequada os dois níveis, o nível simbólico apresenta modelos que tentam simular e explicar o comportamento de sistemas químicos. Com o desenvolvimento dessa perspectiva mais completa de análise do universo e de seus fenômenos, emergem áreas mais complexas e adequadas para o estudo da natureza, como a termodinâmica estatística, que busca, dentre outras coisas, unificar os universos do pequeno e do grande. Teorização e experimentação não se desenvolvem independentemente, mas com complementariedade e um objetivo comum, que é estudar a natureza. É nesse sentido que se busca desenvolver nossas ferramentas para explorar a natureza (no sentido de conhecê-la melhor, de ter maior entendimento sobre o universo), seja experimentalmente ou teoricamente, e disso vieram diversos avanços científicos, como o desenvolvimento de metais, plásticos, produtos farmacêuticos, tecnologias para dar suporte à medicina e ao desenvolvimento industrial.

Existem muitas maneiras de se estudar os átomos e moléculas, e em todos eles algum aspecto da natureza pode ser explicado (mesmo que existam modelos mais atuais e mais sofisticados). Mas os métodos de estudo de estrutura eletrônica de maiores destaques atualmente são aqueles baseados na QM, que é a teoria mais avançada para a estrutura eletrônica e molecular. Essa teoria, que se iniciou com as importantes observações de Kirchhoff²² (1860) e que teve especial avanço com a proposta da quantização de Planck^{23,24} (1901), além das contribuições de diversos outros cientistas (como Bohr^{25,26}, Dirac²⁷⁻²⁹, e até Einstein³⁰), mostrou-se consistente e realmente aplicável com a implementação da mecânica ondulatória de Schrödinger³¹ (1926) e da mecânica matricial de Heisenberg³²⁻³⁴ (1925). Nessa teoria, as partículas subatômicas assumem comportamento dual como onda e partícula, e a partir disso e de outras concepções (como a natureza de férmions dos elétrons, e aproximações baseadas na imensa diferença de massa entre elétrons e núcleos) se desenvolveu toda uma matemática para simular o comportamento da estrutura eletrônica, a qual permitiu descrever com boa qualidade as propriedades atômicas e moleculares.

Quando a QM ficou mais conhecida e nitidamente mais aceita, emergiu da comunidade científica um grande interesse pela aplicação mais direta dela, não apenas a átomos e sim a

conjuntos de vários átomos e várias moléculas (aqui, esses conjuntos são denominados “sistemas atômicos”). Nesse contexto, surgiu um grande desafio para a resolução dos problemas: o tratamento numérico dos cálculos. Para sistemas com um elétron, a resolução manual das operações já exige bastante tempo e esforço. Para sistemas com mais elétrons, o trabalho se mostra exaustivo e até impossível. Apesar de a QM já estar bastante desenvolvida em 1926, os computadores eletrônicos só começaram a sofrer grandes avanços duas décadas depois (o de Turing³⁵, por exemplo, foi criado em 1946). Assim sendo, havia uma grande limitação para a aplicação dessa teoria, principalmente porque as máquinas capazes de resolver os problemas matemáticos eram caras e limitadas em performance.

A partir de 1980, os microprocessadores se tornaram cada vez mais eficientes e baratos, o que contribuiu para o desenvolvimento de diversas técnicas computacionais³⁵. A química teórica acompanhou esse avanço tecnológico, tendo como principal objetivo o uso de recursos computacionais para aplicação dos principais modelos teóricos (clássicos, quânticos ou puramente parametrizados). Com o desenvolvimento e melhoria dos algoritmos que resolviam os problemas de sistemas atômicos, muitos tipos de cálculos envolvendo a estrutura eletrônica e molecular se tornaram implementáveis em diversos tipos de estudos. A partir disso, vários trabalhos demonstraram o ganho de espaço dos estudos teóricos^{36,37}, com destaque aos que usam a teoria quântica. O desenvolvimento desse ferramental teórico permitiu a pesquisa independente de equipamentos e amostras, mas os dados teóricos podem ser comparados com os experimentais e geralmente apresentam grande concordância com resultados de análises geométricas, energéticas e espectroscópicas¹¹.

1.2. Química Quântica Computacional

A diversas técnicas e metodologias de química teórica, em destaque as da química quântica computacional (*computational quantum chemistry*, CQC), fornecem resultados de estrutura eletrônica e molecular muito consistentes com observações experimentais, o que tem permitido aos cientistas desenvolver diversas novas tecnologias e produtos químicos^{38,39}. Já que os modelos teóricos usados CQC se aplicam aos átomos, e os átomos são as entidades que compõem todas as formas de matéria e todas as espécies químicas, a CQC se tornou aplicável em todas as áreas da Química e afins. Em meio a isso, diversas possibilidades de estudo interessantes puderam ser implementadas, como é o caso da dinâmica molecular, antes tida basicamente em termos ideais

¹ Por sistemas atômicos, define-se aqui qualquer sistema formado por um ou mais átomos, o que inclui íons e moléculas isoladas no espaço, ou conjuntos dessas espécies químicas.

(com modelos basicamente estatísticos). Hoje existem métodos e ferramental computacional com potencial para simular o movimento dos átomos, em diversas condições e meios (**Figura 2**), e reproduzir até mesmo a distribuição populacional de espécies químicas em sistemas complexos.

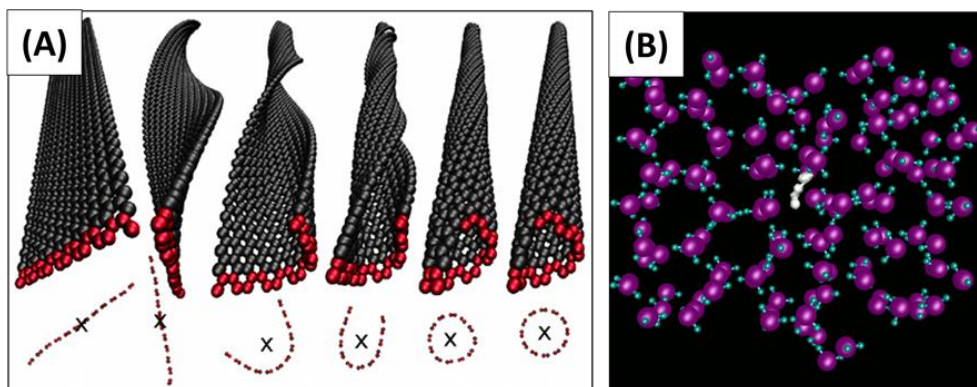


Figura 2. Estudos de dinâmica molecular com modelo de QM demonstrando a formação de nano-tubo de carbono à partir de nano-fibras⁴⁰ (A) e o transporte em meio aquoso de moléculas de gás hidrogênio⁴¹ (B) (imagens adaptadas das publicações citadas).

Existem muitas áreas da Química trabalhando com compostos orgânicos (incluindo a indústria química orgânica)⁴²⁻⁴⁶, e por isso modelos dão alguma atenção especial aos compostos de carbono^{47,48}. As instituições de ensino superior do Amazonas, estando em meio à grande mata amazônica, tem muitos grupos de pesquisa focados em compostos orgânicos naturais. Há no Brasil e no mundo, desde muito tempo, muitos esforços relacionados aos estudos de compostos orgânicos da Amazônia, o que mostra a importância desses compostos para a ciência local⁴⁹⁻⁵⁴. Esse foi um dos motivos para o autor da presente tese ter dado especial atenção aos casos de estudo envolvendo compostos orgânicos.

1.3. Estudos de Casos Experimentais

No decorrer do presente estudo teórico, o principal caso experimental (*caso experimental 1*, CE1) envolveu um conjunto de quatro triterpenos pentacíclicos de esqueleto lupano e alguns derivados desses compostos, os quais foram analisados no início do projeto. Após a conclusão dos principais cálculos dos triterpenos, houve a possibilidade de aplicação dos métodos teóricos a outros dois casos experimentais, e assim o projeto tomou novas vertentes. Os outros estudos teóricos de casos experimentais envolveram também compostos orgânicos: a polimerização da Anilina sobre Sílica (*caso experimental 2*, CE2); a reação de formação de derivados de alcaloides similares (*caso experimental 2*, CE3).

Embora os triterpenos do CE1 tenham sido os principais compostos estudados no presente projeto, os outros trabalhos mostraram resultados interessantes e promissores, e demonstraram a diversidade e qualidade das aplicações dos métodos teóricos computacionais. Em todos os três casos, a proposta era utilizar as metodologias de química teórica para melhorar o entendimento dos resultados experimentais, mas os resultados permitiram o desenvolvimento de três teorias independentes para explicação de observações interessantes relacionadas a cada caso experimental.

1.3.1. CE1: Triterpenos Pentacíclicos Lupanos e Seus Derivados

A primeira parte do estudo teórico do CE1 (publicada⁵⁵ em 2018) trouxe uma nova perspectiva para a análise direta de atividades biomoleculares experimentais. Essa primeira parte focou na comparação entre dois triterpenos naturais de origem vegetal, o Ácido Betulínico (*Betulinic acid*, BetAc) e Ácido Melaleucico (*Melaleucic acid*, MelAc), cuja estrutura apresenta, no geral, grande similaridade. O interesse na comparação entre esses compostos teve origem na observação experimental de intensas diferenças de atividades contra a malária⁵⁶. Além da evidente diferença estrutural entre os dois ácidos orgânicos, nenhuma outra informação foi obtida pelos métodos experimentais, o que limitava a resposta a suposições de que a baixa atividade “deveria” estar associada apenas à única diferença estrutural marcante.

Diversas outras propriedades do BetAc e MelAc foram exploradas na busca por algum fator de diferenciação intenso o suficiente para explicar as distintas atividades biomoleculares. Na comparação entre esses dois compostos, observou-se que as abordagens em diferentes níveis resultam em dados geométricos próximos (**Tabela A1** e **Tabela A2**), o que fica mais nítido em gráficos comparativos dos comprimentos (**Figura A1**) e ângulos (**Figura A2**) de ligação. Essa observação foi muito importante para os estudos iniciais, porque houve a necessidade de se explorar sistemas maiores, inicialmente com duas e três moléculas em interação. A otimização geométrica (*geometric optimization*, OPT) de uma única molécula de LPT em nível de teoria mais exigente tem alto custo computacional, e a expansão para sistemas atômicos maiores se mostrou inviável. Assim, optou-se por realizar a OPT usando nível de teoria mais simples, e a partir disso fazer os cálculos de outras propriedades em nível mais robusto e exigente, o que permitiu a análise inicial da teoria de formação de sistemas com moléculas aglomeradas desses compostos, os *clusters* moleculares.

Ainda sobre a comparação entre BetAc e MelAc, observou-se muita proximidade para dados espectroscópicos de infravermelho (**Figura A3**) e atividade Raman (**Figura A4**), espectros de

ressonância magnética nuclear de carbono (**Figura A5**), e de parâmetros eletrônicos (**Tabela A3**), havendo diferença significativa (e esperada) apenas na região do C14. A explicação para a baixa atividade biomolecular do MelAc em relação ao BetAc com base apenas na presença da carboxila em C14 se mostrou insuficiente, porque existe um composto, o Ácido Messagênico A⁵⁷ (**Figura A6**), que exibiu IC₅₀^{II} de 1,5 µg×ml⁻¹ em ensaio *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* (nesse mesmo estudo citado o BetAc foi considerado inativo).

Após o estudo dos compostos em sistemas com uma molécula (1M), procedeu-se com a análise da possibilidade de formação de *clusters* moleculares. Um cluster orgânico de grandes dimensões do MelAc poderia estar afetando sua potencialidade biomolecular. Os resultados do estudo preliminar (**Tabela A4**) mostram que, em solvatação implícita, ambos os compostos formam agrupamentos^{III} de duas moléculas (2M) com aumento de energia em comparação às moléculas isoladas, mas os agrupamentos de três moléculas (3M), estabilizados por interessantes ligações de hidrogênio, levam a significativas reduções de energia. O BetAc consegue formar uma estrutura 3M significativamente mais estável que o MelAc, mas esse último composto dispõe de mais grupos orgânicos polares e pode formar novas ligações de hidrogênio com outros 3M, o que resultaria (segundo nosso ajuste baseado em simetria) em cluster teórico de 24 moléculas (24M) do MelAc (**Figura A7**). Devido à imensa exigência computacional de um cálculo de OPT para esse cluster, não se obteve ainda a forma otimizada do mesmo, mas os estudos de dinâmica molecular (*molecular dynamics*, MD) em nível de MM já mostram resultados promissores. Nesse grande cluster, os grupos orgânicos polares estão interagindo entre si, impedidos então de interagir com a superfície proteica. Além disso, clusters são muito volumosos e dificilmente permeariam a membrana celular, além de não poderem se acoplar a pequenos sítios-alvo proteicos.

Os estudos teóricos mais recentes do CE1 focaram no BetAc, no MelAc e em outros dois compostos, a Betulina (*Betuline*, Bet) e o Lupeol (*Lupeol*, Lup), pertencentes a uma classe de compostos orgânicos de origem vegetal com estrutura semelhante. Esses quatro metabólitos especiais, agrupados aqui como triterpenos pentacíclicos lupanos (*lupan pentacyclic triterpen*, LPT), têm o mesmo esqueleto lupano (*lupan skeleton*, LS), formado por quatro anéis carbônicos 6-C e um anel carbônico 5-C, conectados de forma condensada (**Figura 3**). Os átomos mais relevantes foram numerados com referência ao MelAc, que possui a maior diversidade de grupos químicos (*chemical*

^{II} O IC₅₀ indica a concentração que causa inatividade em 50% dos indivíduos de determinado ensaio bioquímico.

^{III} Usou-se o termo agrupamentos para os primeiros modelos de “blocos de construção”, mas evidentemente não são sistemas atômicos grandes o suficiente para serem considerados *clusters*.

group, CG). Os números simples são os carbonos, entre parênteses são os oxigênios e entre colchetes são os hidrogênios (essa numeração serve para todo o texto voltado aos LPT's e derivados). Os CG's comuns (presentes em todos os LPT's) são o C3-O1H e o C19-C20(CH₃)=CH₂, e as diferenciações ocorrem nas posições C14 e C17 do LS.

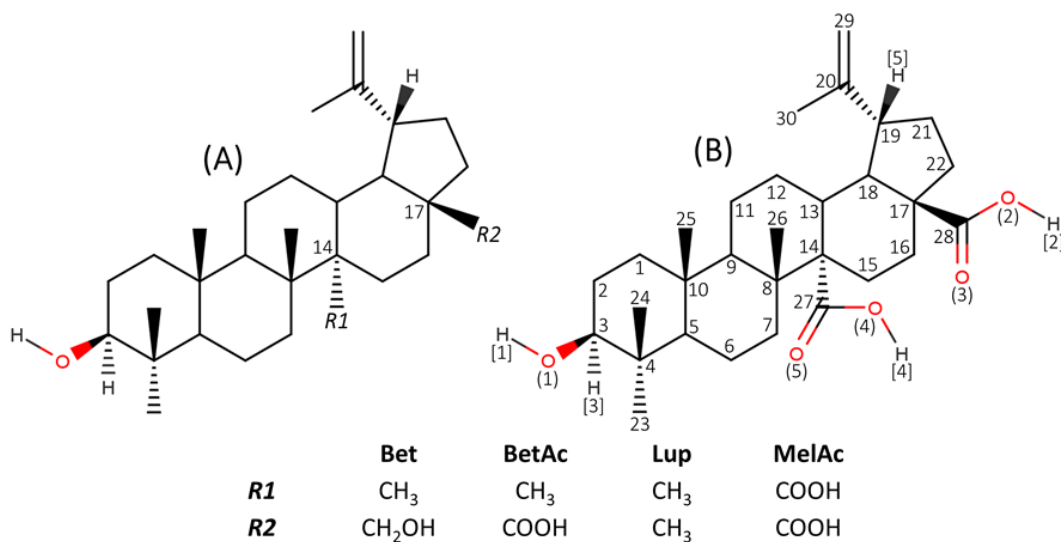


Figura 3. Estrutura básica do LS (A), e o MelAc como referência para as identificações dos átomos importantes (B).

A literatura mostra que as derivações podem afetar significativamente a atividade biomolecular desses LPT's, pela modificação de CG's importantes para interações ligante-proteína⁵⁸⁻⁶⁰. Assim, alguns tipos de derivações aplicados experimentalmente foram estudados. A maioria dos derivados analisados aqui é puramente teórica, mas alguns apresentam conformações experimentais publicadas, o que permitiu uma análise mais completa da qualidade dos métodos teóricos na reprodução de conformações moleculares. Os derivados dos LPT's foram divididos em dois tipos: tipo D (ou LPT-D) e tipo N (ou LPT-N).

Tipo D: Derivados não nitrogenados, mais simples (**Tabela A5**), com quatro tipos de derivações, todas modificando apenas uma posição específica no LS. Derivados específicos são nomeados com **X-DY**, grupos de derivados do mesmo tipo são nomeados com LPT-DY e derivações específicas são nomeadas com DY (com **X** sendo o nome abreviado do composto, e **Y** sendo o tipo específico de derivação).

A derivação 1 do tipo D (D1) substitui os hidrogênios polares (H1, H2 e H4) por metilas, resultando em C3-O1CH₃ (em todos os LPT's), em C14-C27OOCH₃ (no MelAc), em C17-C28H₂OCH₃ (no Bet) e em C17-C28OOCH₃ (no BetAc e no MelAc). A derivação 2 do tipo D (D2) é uma desidrogenação que remove H1 e H3, resultando em ligação dupla C3=O. A derivação 3 do tipo D

(D3) é uma hidrogenação da ligação C20=C29, resultando em C19–C20(CH₃)₂H. A derivação 4 do tipo D (D4) substitui C29H₂ por oxigênio, resultando no C19–C20(CH₃)=O. Essas últimas três derivações (D2, D3 e D4) causam a mesma mudança estrutural em todos os LPT's.

Tipo N: Derivados nitrogenados, com seis tipos de derivações, algumas modificando mais de uma posição específica no LS. Derivados específicos são nomeados com **X-NY**, grupos de derivados do mesmo tipo são nomeados com LPT-NY, e derivações específicas são nomeadas com NY (com **X** sendo o nome abreviado do composto, **Y** sendo o tipo específico de derivação, e a N1 tendo ainda a discriminação de estereoquímica RS).

A N1R e a N1S inserem o mesmo CG em C3 (**Figura 4A**), mas diferem no CG inserem em C19 pela estereoquímica do C20, com C20(R) na N1R (**Figura 4B**) e C20(S) na N1S (**Figura 4C**). As derivações N2, N3 e N4 diferem pela extremidade da cadeia do CG em C17, mas a N5, além da diferença em C17, também difere em C3 (**Figura 5**). As derivações N2, N3 e N4 tem o CG conectado ao LS por função éster. A N5 apresenta CG acetil em C3, e o maior CG de todos os compostos (com quatro nitrogênios) em C17 conectado ao LS por função orgânica amida.

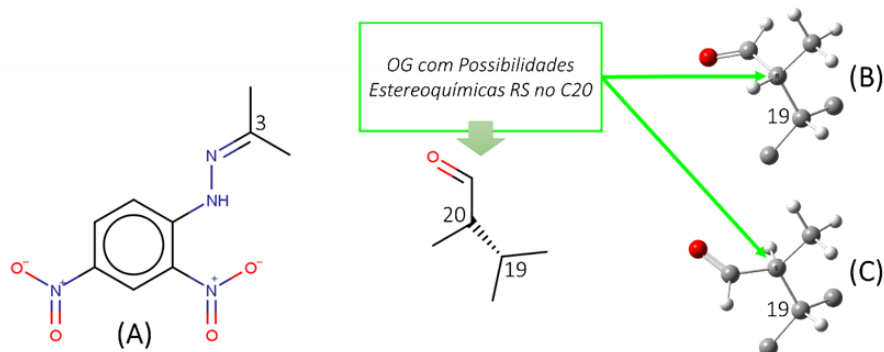


Figura 4. Diferença em C3 para as derivações N1R e N1S (A), e diferenças em C19 com estereoquímica C20(R) para a N1R (B) e C20(S) para a N1S (C).

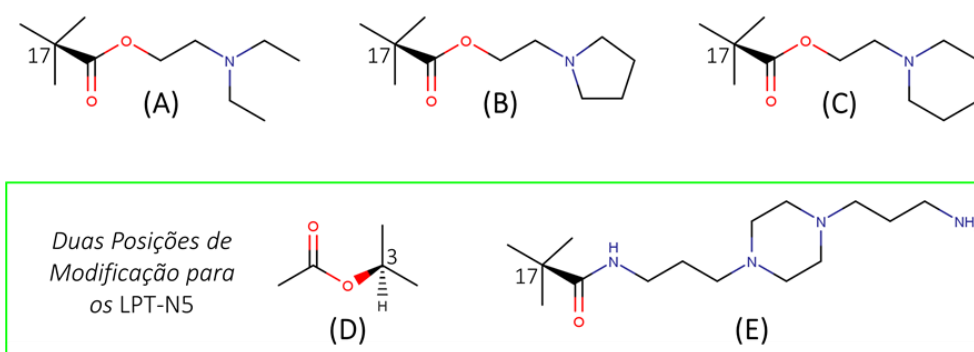


Figura 5. CG em C17 nas derivações N2 (A), N3 (B) e N4 (C), e CG's em C3 (D) e C17 (E) na N5.

As derivações D1, D2, D3, D4, N1R e N1S são aplicáveis a todos os LPT's, mas as derivações N2, N3, N4 e N5 são aplicáveis apenas ao BetAc e ao MelAc, compostos que têm a carboxila em C17. As derivações que modificam o C17–C28OOH do BetAc e do MelAc provavelmente modificariam também o C14–C27OOH do MelAc. No entanto, apenas a D1 foi aplicada ao C14–C27OOH do MelAc, e as derivações do tipo LPT-N modificaram apenas o C17–C28OOH deste composto, para facilitar a comparação dos resultados.

1.3.2. CE2: Interação de Anilina e Polianilina Com Superfície de Sílica

Um estudo teórico inicial (publicado⁶¹ em 2018) auxiliou na análise de observações relacionadas à espectros de IR de nano-compósito híbrido com matriz inorgânica de nano-partícula de sílica (nano-SiO₂), e recobrimento orgânico de cadeias poliméricas do composto Anilina (nomeado aqui como monômero, *mono-Anilin*, MAni). A nano-SiO₂ foi ajustada para garantir valências corretas. Os oxigênios de fronteira dessa matriz inorgânica foram tratados como hidroxilas, o que leva à superfície de sílica hidroxilada, Si(OH). Os resultados teóricos demonstraram que a interação entre as cadeias poliméricas e a Si(OH) é capaz de combinar vibrações moleculares de tal forma que os sinais relacionados à sílica perderiam destaque (seriam “ocultados” pelas vibrações do polímero). Existem outros trabalhos experimentais publicados onde esse mesmo efeito é observado^{62–64}, e outros onde os sinais da matriz inorgânica se mostram evidentes^{65–67} (nesses casos, é como se o “ocultamento” não ocorresse).

O estudo teórico atual do CE2 teve foco nas propriedades da cadeia polimérica em diferentes formas e nas interações com a superfície da matriz orgânica. A MAni, um composto orgânico com anel 6-C aromático e grupo –NH₂ ligado ao anel (**Figura 6A**), aparenta conformação planar e relativamente simples se considerados apenas os princípios mais simples. No entanto, estudos experimentais^{68–71} e teóricos^{72–74} mostram que a conformação não é tão simples por conta do nitrogênio, que dispõe de par de elétrons não-ligantes disponíveis para doação de densidade eletrônica ao anel (**Figura 6B**). Essa doação de densidade eletrônica pode ser ilustrada como uma estrutura de ressonância com “ligações parcialmente duplas”^{IV} estendidas ao longo de toda a estrutura (não incluindo, logicamente, as ligações com hidrogênio). O grande impacto sobre a conformação da MAni é uma distorção do –NH₂ em relação ao plano do anel aromático (**Figura 6C**), um comportamento inesperado e que só pode ser bem compreendido, e explicado, com o uso de CQC.

^{IV} São ligações parcialmente duplas porque essa estrutura recebe contribuição da forma com N–C e da forma com N=C, porque nenhuma é considerada definitiva, como os cálculos teóricos demonstram.

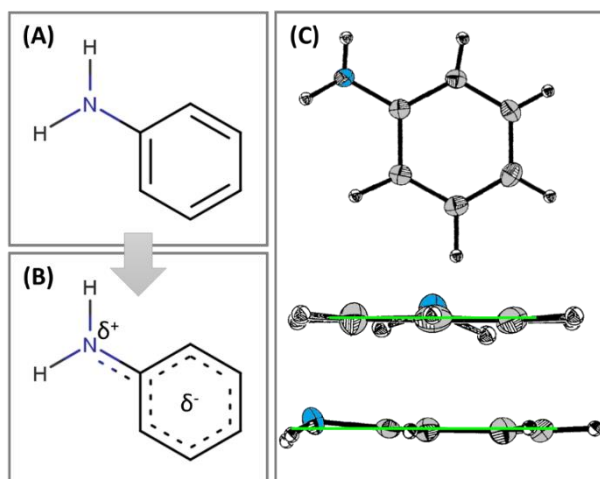


Figura 6. Representação estrutural da MAni (A) e ilustração da estrutura de ressonância com doação de densidade eletrônica do nitrogênio para o anel aromático (B), fenômeno capaz de influenciar na orientação do -NH_2 (C), como pode ser visto pelas linhas verdes alinhadas ao plano do anel.

A MAni sofre polimerização por mecanismos complexos e forma cadeias diversificadas de Polianilina⁷⁵⁻⁷⁷ (*Poly-Aniline*, PAni^V). Embora tenha sido definido que, devido à ressonância de ligações, a estrutura mais adequada corresponda a um híbrido de ressonância na MAni, a análise das estruturas contribuintes para o híbrido foi importante. Na **Figura 7A**, a estrutura de número 3 ilustra a disposição teórica de carga negativa sobre o C-*para* da MAni (o carbono na posição 4, seguindo regras de numeração de cadeias orgânicas), o que confere caráter nucleofílico a esse carbono, o que aumenta a probabilidade de expansão por reação nessa posição. Isso foi usado como fundamento para a aproximação onde se considerou o mecanismo de expansão *para*-preferencial da cadeia polimérica. Os sistemas atômicos explorados se baseiam nas principais formas poliméricas: a Leucoesmeraldina (PAni-A, **Figura 7B**), com cadeia mais simples e mais regular; a Base Esmeraldina (PAni-B, **Figura 7C**), com dois nitrogênios protonáveis (ambos com pares de elétrons não-ligantes); a Esmeraldina Diprotonada (PAni-C, **Figura 7D**), também chamada de Sal de Esmeraldina, porque corresponde ao resultado da reação de neutralização da Base Esmeraldina. A estrutura da PAni-C é exibida com dois H^+ interagindo com os nitrogênios protonáveis (justificando a carga 2+), mas sem os contra-íons porque a identidade desses depende do ácido utilizado na neutralização. Usou-se linhas pontilhadas para representar a ligação entre os nitrogênios e os H^+ porque, conforme os resultados teóricos obtidos, a distância interatômica é próxima de ligação de hidrogênio (o que se confirma pela comparação com valores experimentais da literatura^{78,79}).

^V Qualquer expansão de mais de uma unidade da MAni será tratada aqui como polímero, sendo a dimensão da expansão expressa como um número ao final do nome da PAni.

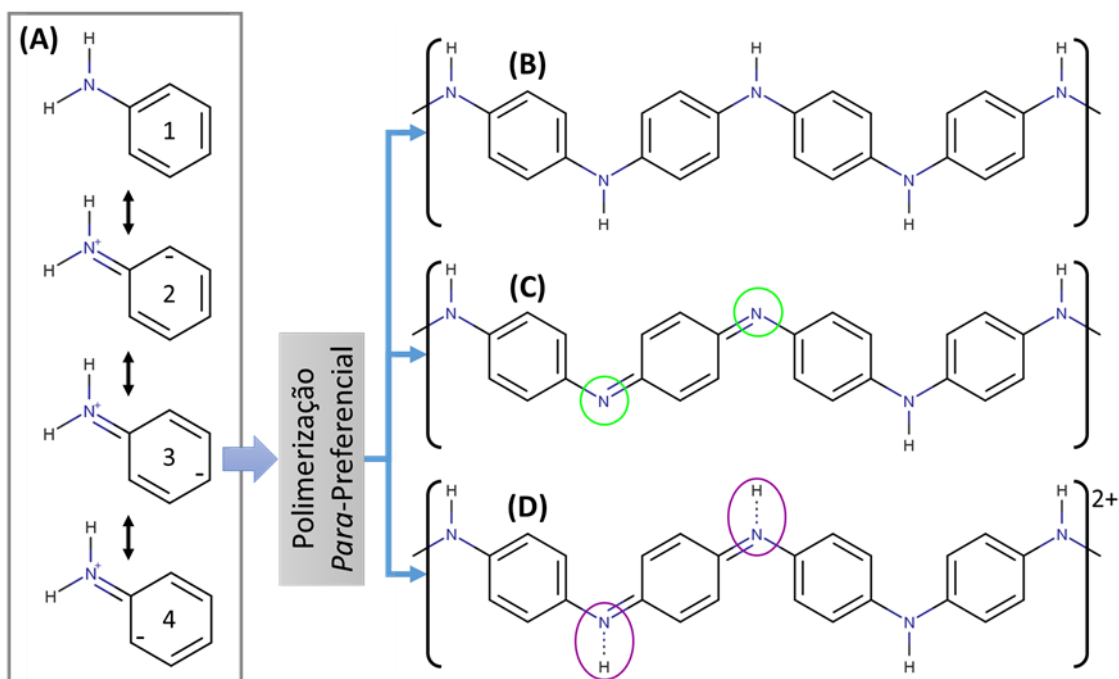


Figura 7. Estruturas ressonantes da MAni (A), com a 3 sendo a melhor para a polimerização *para*-preferencial que gera a PAni nas formas Leucoesmeraldina (B), Base Esmeraldina (C) com nitrogênios protonáveis (círculos verdes), e a Esmeraldina Diprotonada (D) com nitrogênios protonados (círculos roxos).

1.3.3. CE3: Reações de Formação de Derivados da Estefolidina e Isocoripalmina

O estudo teórico do CE3 reporta a análise experimental e teórica do mecanismo reacional de formação de derivados a partir de dois alcaloides precursores, a Estefolidina (Est) e a Isocoripalmina (Isc). Assim como para os LPT's, a análise conformacional precisou ser realizada, mas não com a mesma metodologia, e sim as noções básicas de interações entre CG's polares e apolares. Propriedades relacionadas às distribuições de densidade de cargas elétricas dos compostos mais relevantes foram explorados para garantir um entendimento mais completo sobre as tendências de interação em termos de densidades de carga elétrica, permitindo uma ótima comparação entre as regiões nucleofílicas e eletrofílicas.

Ambos os precursores apresentam o mesmo esqueleto alcaloide (*alcaloid skeleton*, AS), com quatro anéis de seis membros condensados, dois centrais com o mesmo heteroátomo de nitrogênio e dois aromáticos 6-C nas extremidades (Figura 8A). Os dois precursores apresentam grande similaridade, com a Est tendo R1 e R2 igual a H, e a Isc tendo R1 igual -H e R2 igual a -CH₃. As modificações no AS ocorrem de duas maneiras: (1) substituição de -H por -CH₂(C₆H₅) em O2 ou O4; (2) adição de -CH₂(C₆H₅) ao N1. A adição ao N1 pode gerar dois tipos de derivados, dependendo do "lado" onde essa adição ocorre em relação ao plano dos anéis (Figura 8B). Conformações

experimentais da Est^{80,81} e Isc⁸² (**Figura 8C**) foram usadas como base para a estruturação das moléculas desses precursores e dos derivados, além de análogos^{44,83} com o mesmo AS.

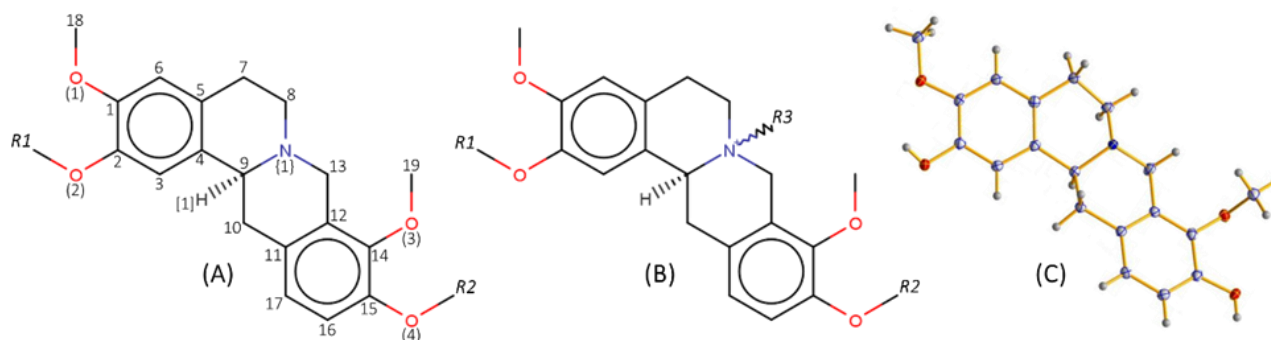


Figura 8. Representação estrutural do AS quando as substituições ocorrem em O1 e O2 (**A**) e quando ocorrem também no N1 (**B**), e identificação dos carbonos (oxigênios entre parênteses, hidrogênio mais importante entre colchetes, e nitrogênio entre chaves), e conformação experimental da Est⁸⁰ (**C**).

O sistema reacional é relativamente simples, mas um conjunto de moléculas deve ser levado em consideração para a análise da energética e do mecanismo de reação. Conforme o trabalho publicado pelo grupo de pesquisa da UFAM que realizou o estudo experimental, a etapa inicial é a desprotonação de hidroxilas dos alcaloides por uma base forte, o NaOH, em solvente inerte *N,N*-Dimetilformamida (DMF). Após isso, o reagente aromático α -Bromo-Tolueno (BrTol) é inserido no sistema reacional, agindo como eletrófilo e fornecendo o CG aromático $-\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ dos derivados. Os ânions dos alcaloides, agora mais ativados por estarem desprotonados, são melhores nucleófilos para a reação com o BrTol.

Fundamentando-se em princípios de cinética, todas as cinco principais reações (as que envolvem as regiões nucleofílicas dos precursores, três delas na Est e duas na Isc) são possíveis no meio reacional, o que sugere que o resultado será uma mistura diversificada de compostos. Considerando a combinação de duas posições para substituição (O2 e O4) e uma para adição (N1), o número de derivados possíveis será de mais de uma dezena. No entanto, o estudo teórico atual do CE3 deu especial atenção às cinco principais reações, ou seja, às cinco possibilidades de reação de uma única molécula de BrTol.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Explorar, por métodos de química teórica computacional, três casos experimentais, separados e independentes, com sistemas químicos contendo compostos orgânicos de diversos tipos e tamanhos, para (1) obtenção de resultados e proposição de teorias que relacionem as características moleculares às propriedades experimentais observadas, e (2) demonstração da qualidade e importância dos métodos de química teórica para a pesquisa em química e solução de problemas de natureza atômica e molecular.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. *Dos Estudos Teóricos do CE1*

- Explorar as conformações de mínimo energético de quatro tipos de grupos orgânicos interessantes da Bet, do BetAc, do Lup e do MelAc;
- Avaliar os impactos dos diferentes grupos orgânicos sobre as propriedades energéticas, geométricas, conformacionais, eletrônicas, espectroscópicas, e as distribuições de densidades de cargas elétricas Bet, do BetAc, do Lup e do MelAc, e de alguns derivados desses quatro compostos;
- Analisar com modelo de solvatação implícita as variações energéticas da Bet, do BetAc, do Lup e do MelAc, e de alguns derivados desses quatro compostos;
- Avaliar se os efeitos das derivações sobre atividades biomoleculares experimentais são reproduzidos por estudos teóricos de acoplamento molecular;
- Simular por dinâmica molecular em nível de mecânica molecular as dinâmicas e estabilidades relativas de clusters moleculares do BetAc e do MelAc em solução aquosa;
- Fundamentar com os resultados a teoria de que os clusters moleculares afetam significativamente a atividade biomolecular dos compostos orgânicos.

2.2.2. *Dos Estudos Teóricos do CE2*

- Analisar as propriedades energéticas, geométricas, conformacionais, eletrônicas, espectroscópicas, e as distribuições de densidades de cargas elétricas da MAni e de três formas da PAni;
- Explorar as interações moleculares decorrentes de deposição da MAni sobre Si(OH), e os efeitos sobre o componente orgânico;

- Explorar as interações moleculares decorrentes de deposição de três formas da PAni sobre Si(OH), e os efeitos sobre o componente orgânico;
- Fundamentar com os resultados a teoria de que a Si(OH) tem grande influência sobre a reação de polimerização da MAni.

2.2.3. *Dos Estudos Teóricos do CE3*

- Analisar as propriedades energéticas, geométricas, conformacionais, eletrônicas, espectroscópicas, as distribuições de densidades de cargas elétricas da Est e Isc e de seus derivados;
- Comparar as variações energéticas de reações de desprotonação dos precursores e de formação dos derivados da Est e Isc;
- Explorar com otimização geométrica as mudanças nos sistemas atômicos contendo Est e Isc e o reagente de entrada em forma neutra e catiônica;
- Fundamentar com os resultados as teorias de que o esqueleto alcaloide explorado apresenta duas conformações naturais, e de que a reação de adição ao nitrogênio é influenciada por fatores geométricos e pela composição do meio reacional.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão tem maior detalhamento para as aplicações de química teórica e para os quatro LPT's. Mas nos itens que se seguem, maior quantidade de referências serão usadas para detalhar de maneira mais aprofundada a natureza dos modelos teóricos baseados na QM. Assim, a maior parte dos trabalhos revisados na elaboração da presente tese envolveram a química teórica, em diversos níveis e aplicações. Ainda assim, uma grande quantidade de trabalhos relacionados à MAni e PAni, nano-compósitos, alcaloides e outros também são citados quando necessário.

3.1. Química Teórica Aplicada

Com o grande avanço na tecnologia computacional, destacando-se a evolução dos modelos e algoritmos e o desenvolvimento de melhores processadores, os estudos teóricos passaram a ser viáveis para diversos tipos e tamanhos de sistemas atômicos. A química teórica tem sido aplicada a estudos de compostos orgânicos⁸⁴⁻⁸⁹ e inorgânicos⁹⁰⁻⁹³, e em estudos com compostos híbridos (caráter orgânico e inorgânico)⁹⁴⁻⁹⁷. Como já destacado, a parte da química teórica direcionada a compostos orgânicos tem sido bem explorada em pesquisas, de tal forma que é possível encontrar publicações revisando os termos usados na química orgânica teórica⁴⁷. Tais estudos têm permitido um entendimento mais amplo das propriedades que diferenciam essas classes de compostos, e um maior domínio sobre os efeitos das funções químicas sobre as propriedades finais de produtos reacionais.

As propriedades geométricas, tão relevantes em diversas perspectivas de estudo, também têm sido muito importantes nas aplicações da química teórica⁹⁸⁻¹⁰⁰. E os resultados para esses tipos de dados têm geralmente erros menores que 5%, considerando valores de Difração de Raios-X (*X-Ray Diffraction*, XRD)¹¹, e são muito úteis em estudos onde existem complicações analíticas de natureza experimental (pouco material, pouco tempo para análise, indisponibilidade de equipamentos). A qualidade dos métodos teóricos, como será demonstrado aqui, está além de comprimentos e ângulos de ligação. As conformações de diferentes CG's e de grandes esqueletos estruturais também são bem modeladas, permitindo entender mais sobre as interações internas, incluindo as repulsões estéricas¹⁰¹⁻¹⁰³.

Outra grande potencialidade da Química Teórica está na simulação de espectros de ressonância magnética nuclear (*nuclear magnetic resonance*, NMR^{104,105}), os quais exibem ótima proximidade em relação a valores experimentais para carbono. As modelagens de NMR estão sofrendo ainda melhorias, e podem se tornar muito úteis pelas mesmas complicações que dificultam estudos de geometria. O mesmo se pode dizer de espectros de frequências vibracionais

(v) de infravermelho (*infra-red*, IR), de ultravioleta-visível (*ultraviolet-visible*, UV-Vis) e de atividade Raman (*raman activity*, RA)^{106–108}. As v são muito importantes para o entendimento da forma como os átomos e CG's vibram nas moléculas, o que pode auxiliar inclusive na previsão de comportamentos associados a reatividade e fragmentações.

A reatividade, estabilidade e seletividade química também são exploráveis pela perspectiva da Química Teórica^{109–111}, a qual permite uma observação mais intrínseca dos processos reacionais e de características relevantes de reagentes e produtos, e dos estados de transição. Esse tipo de estudo se estende a muitos tipos de sistemas, inclusive aqueles onde a reatividade é muito dependente de aspectos eletrônicos, como é o caso de compostos aromáticos. Estudos recentes têm explorado a participação das ligações π -H nos mecanismos reacionais¹¹², e novas propostas coerentes com os resultados experimentais têm emergido das análises teóricas.

As interações moleculares, fator importantíssimo para muitos processos químicos relevantes, ganharam maior detalhamento com a Química Teórica. Estudos recentes descrevem as maneiras como ocorrem essas interações, tanto para espécies orgânicas quanto para inorgânicas^{113–119}, e os novos modelos e abordagens tem contribuído para o entendimento de fenômenos e resultados complicados ou anômalos. A existência de dímeros e trímeros de compostos orgânicos/inorgânicos pôde responder a algumas discrepâncias experimentais, como é o caso de bandas de IR deslocadas¹²⁰.

Deve-se destacar também a aplicação da Química Teórica em estudos que envolvem a atividade biomolecular, onde os modelos teóricos têm auxiliado na seleção de compostos com potencial aplicação farmacológica^{121–123}. Hoje em dia, são conhecidas diversas estruturas químicas, mas nem todas possuem os aspectos mais interessantes para a aplicação como fármacos. A ideia central da Química Teórica nesse campo é a automação de ferramentas de seleção, fazendo uso de algoritmos com parâmetros bem embasados que considerem prioritariamente as exigências moleculares específicas para cada situação-problema farmacológico. Além disso, a teoria de encaixe fármaco-enzima sofreu grande evolução com o desenvolvimento de eficientes softwares descritores de interações entre moléculas e sítios proteicos. Os programas de simulação de acoplamento molecular a macromoléculas (proteínas, enzimas e ácidos nucleicos) auxiliam no entendimento e em propostas de interação fármaco-macromolécula^{124,125}, contando com parâmetros diversificados que reproduzem bem a maioria das interações relevantes para o acoplamento. Seguindo o mesmo princípio, desenvolveu-se novas técnicas para o *design* molecular, o que impulsionou a modelagem de estruturas promissoras na farmacologia, e que em muitos casos exibiram atividades biomoleculares interessantes^{126–129}.

O interesse pelo entendimento da dinâmica química impulsionou o desenvolvimento de teorias que consideram a variável tempo, e assim foram surgindo os métodos de dinâmica molecular, geralmente comparados a dados experimentais para garantir a coerência entre os resultados¹³⁰. Graças a essas novas abordagens dos sistemas moleculares, muitos processos começaram a ser mais bem compreendidos (incluindo sistemas grandes como proteínas¹³¹⁻¹³³), e novas propostas teóricas ganharam espaço em meio aos diversos estudos experimentais. A solubilização, processo antes estudado apenas em nível macroscópico, passou a ter melhor entendimento e fundamentações^{134,135}. A dinâmica de interações moleculares e reações químicas, incluindo reações que ocorrem no interior proteico, agora podem ser acompanhadas para um maior entendimento dos fatores que influenciam nas transformações moleculares¹³⁶.

Os métodos teóricos computacionais, fundamentais ou específicos, têm sido desenvolvidos para a aplicação na medicina, biotecnologia e farmacognosia. Kumar¹³⁷ e Zhang (2015) demonstram as vantagens do uso de Química Teórica conciliada à estudos experimentais, afirmando que os métodos virtuais de visualização e computação de características moleculares têm aumentado a eficiência no desenvolvimento de novas drogas capazes de inibir enzimas e outras moléculas. Essa capacidade de atuar como inibidor bioquímico pode ser estimada com alguns tipos de estudos experimentais, mas apenas com os estudos teóricos se tem um contato mais próximo com a estrutura atômica-molecular e com os fenômenos nesse nível. Os estudos teóricos têm ajudado no desenvolvimento dos chamados descritores moleculares, com os quais se realizam análises estatísticas para a determinação das melhores estruturas a serem utilizadas em algum processo bioquímico. Por exemplo, pode-se utilizar um escaneamento molecular para determinar a estrutura e importância dos grupos para a atividade da substância¹³⁸. Com base nesta técnica, sintetizam-se ou isolam-se na natureza substâncias que possuam as características visualizadas no escaneamento e aplicam-se os mesmos estudos de atividade para verificar se o descritor pode ser empregado com confiabilidade. Com isso, usa-se um modelo descritor para indicar as possíveis atividades de uma substância na interação com uma enzima específica.

Os descritores têm sido muito utilizados em estudos da Relação Estrutura-Atividade (*Structure-Activity Relationship, SAR*), como é o caso na publicação de Bernard¹³⁹ e colaboradores (2001), onde se realizou cálculos com o BetAc em interação com enzimas (**Figura 9**). Estudos de SAR agrupam descritores matemáticos para estimar por métodos computacionais as estabilidades associadas aos acoplamentos entre substratos e enzimas e assim descrever quais moléculas interagem mais intensamente^{139,140}. São técnicas desse tipo que realizam o estudo teórico inicial de várias moléculas em interação com enzimas para descartar as menos prováveis de encaixar de forma

estável no sítio ativo. Esse processo, que possui erros pequenos em muitos casos, diminui o tempo e recursos necessários para a produção de drogas, uma grande vantagem para a indústria de medicamentos. São muito comuns na atualidade laboratórios farmacológicos equipados com computadores de alto desempenho com os quais se podem calcular as propriedades de biomoléculas alvo. Esse procedimento de desenvolvimento de drogas tem aumentado significativamente a eficiência na produção de novos medicamentos^{137,141}.

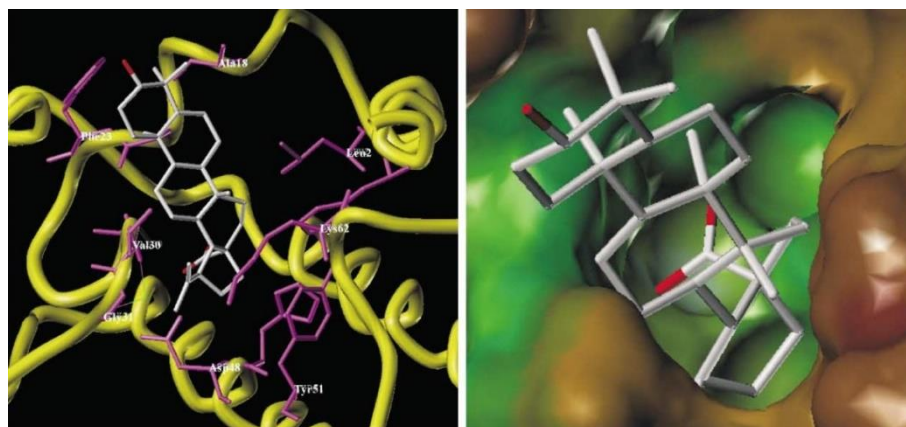


Figura 9. Acoplamento molecular teórico do BetAc sobre a proteína PLA₂, simulado com software Sybyl (imagens obtidas da publicação de Bernard¹³⁹).

Em muitos casos, observa-se que metodologias teóricas específicas e de alta qualidade conseguem reproduzir de forma precisa aspectos experimentais. Esses resultados, em combinação com o avanço tecnológico relacionado a sistemas computacionais, mostram o grande valor dos modelos teóricos, porque confirmam que os métodos são capazes de levar a bons resultados sobre a estrutura molecular sem a aplicação inicial de trabalhosas medidas experimentais, que podem em muitos casos ser imprecisas, difíceis de interpretar ou ainda exigirem muito tempo ou investimento tecnológico e financeiro. Essas vantagens são alguns dos maiores atrativos da química teórica, já que muitos avanços científicos relacionados a tecnologia de materiais estão intimamente relacionados ao entendimento aprofundado da estrutura molecular, bem como de suas propriedades energéticas e dinâmicas, que podem ser obtidas “teoricamente”. Estudos tradicionais sem o uso de softwares de modelagem molecular costumam ser extremamente dispendiosos¹⁴². Estimativas mostram que o gasto para a produção de novos fármacos comercialmente aplicáveis chega a ser entre 800 milhões e 1,5 bilhões de dólares e exige um período de 15 a 25 anos¹⁴²⁻¹⁴⁴. Com base nesses números, fica evidente o porquê da necessidade de evolução e desenvolvimento das tecnologias de produção farmacêutica. Com essa perspectiva percebe-se que a utilização de

tecnologias de apoio (como a modelagem molecular) e melhores metodologias experimentais de pesquisa e produção de medicamentos tendem a ser mais intensamente exploradas a fim de reduzir o tempo e custo, visto que eliminam moléculas que possivelmente não levariam ao resultado desejado.

São numerosos os trabalhos que abordam formas de otimizar a produção de remédios pela engenharia química e molecular, basicamente utilizando a modelagem molecular para a elucidação de estruturas capazes de exibir as propriedades de interesse¹⁴⁵⁻¹⁴⁹. Também nessa linha de pesquisa se observam algumas publicações com novos fármacos ou derivados mais eficientes contra doenças, pela modificação estrutural dos compostos ou pela aplicação de misturas com mais componentes ativos. Muitas ideias são abordadas para tentar combater doenças específicas ou conjuntos de doenças que tenham mecanismos de ação similares, sendo que dentre as mais interessantes estão aquelas que buscam descobrir um composto capaz de inibir o metabolismo do patógeno. Muitos dos trabalhos fazem estudos experimentais e teóricos conciliados para maximização da obtenção de resultados, mais um indicativo da vantagem da utilização da modelagem teórica de compostos químicos¹⁵⁰⁻¹⁵⁹.

Recentemente, muitas publicações têm dado enfoque a estudos de moléculas orgânicas, principalmente com interesse na estrutura e na estabilidade destas substâncias, e na verificação dos possíveis mecanismos de reação para esses compostos. Muitas publicações têm demonstrado que é possível comprovar a acurácia de métodos de cálculos teóricos através da comparação com resultados experimentais de alta precisão e confiabilidade^{154,155,158,160}.

3.2. Bet, BetAc, Lup e MelAc

A Bet foi provavelmente um dos primeiros compostos da classe “produtos naturais” a ser isolado de plantas e ter grande detalhamento de suas propriedades¹⁶¹. Seu ponto de ebulição está na faixa de 250° a 261°, com os valores dependendo das condições e técnicas de medição¹⁶¹. Estudos demonstram a alta estabilidade térmica desse composto, além da baixíssima reatividade das hidroxilas segundo os estudos de cinética. Mesmo assim, condições e técnicas adequadas permitem uma série de modificações químicas nesse composto. Praticamente tudo o que foi apresentado neste parágrafo foi obtido da leitura de artigo de revisão de Hayek¹⁶² e colaboradores (1989), com enfoque no bicentenário da Bet e suas aplicações, mas muitas referências contidas nessa revisão não puderam ser encontradas por serem muito antigas.

Em artigos de revisão mais recentes é possível verificar uma série de aplicações da Bet e de seus derivados¹⁶³⁻¹⁶⁸, com muitas melhorias de suas atividades e em diversos tipos de problemas.

Existem trabalhos apontando sua atividade anti-inflamatória¹⁶⁹, prevenindo o suor excessivo, vermelhidão do tecido, dor e febre¹⁷⁰. Há resultados que apontam para o potencial da Bet contra o diabetes^{171,172}. A Bet também apresentou atividade contra bactérias¹⁷³, micróbios¹⁷⁴, mas inativa contra a malária, e contra vírus^{175,176}, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV)¹⁷⁷.

O BetAc e muitos de seus derivados têm recebido bastante atenção nos últimos anos por conta de suas atividades contra doenças relacionadas, por exemplo, a linhagens de células cancerígenas¹⁷⁸⁻¹⁸³, a doenças virais^{184,185}, incluindo o HIV^{58,186,187}, a doenças causadas por microrganismos nocivos (bactérias, micróbios, protozoários)¹⁸⁸⁻¹⁹⁰, o que inclui a malária¹⁹¹⁻¹⁹³, e também contra vermes¹⁹⁴. Além de tudo isso, encontra-se ainda na literatura atividades do BetAc como agente antialimentar¹⁹⁵, como analgésico e como agente anti-inflamatório¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

Os derivados do BetAc têm, na maioria dos estudos revisados, suas atividades diferenciadas, ou seja, a modificação estrutural desse ácido orgânico faz com que a atividade biomolecular seja diferente. Isso é um indicativo de que as interações com o sítio-ativo proteico podem ser intensificadas ou reduzidas, dependendo do tipo de modificação realizado, e que a relação estrutura-atividade pode trazer mais informações sobre o mecanismo de ação da substância em reações bioquímicas. Os derivados do BetAc podem ser obtidos sinteticamente por meio de reações químicas específicas^{60,199-203} ou por biotransformação^{60,204}, e alguns derivados são produzidos naturalmente²⁰⁵. Além disso, reporta-se o grande aumento na atividade quando é realizada a hidrogenação da ligação dupla C20=C29 nesses compostos, um indicativo de que as características químicas da região onde localiza-se a ligação dupla influenciam bastante no acoplamento ligante-proteína¹⁸⁷.

Bernard¹³⁹ fez uso de simulação de acoplamento molecular ligante-macromolécula, com bioinformática acoplada a bancos de dados farmacológicos da substância, para verificar as características deste fármaco quando em interação com uma enzima específica, a Fosfolipase A₂. Seus resultados mostram que a estabilização relacionada a ligação do BetAc com o sítio ativo da enzima é de aproximadamente $-376,560 \text{ kcal} \times \text{mol}^{-1}$, o que indica que o acoplamento é favorecido. Uma série de análogos e derivados podem ser submetidos aos mesmos estudos, mas no trabalho de Bernard¹³⁹ o MelAc não é citado. Subramanyam²⁰⁶ e colaboradores (2009) realizaram estudos experimentais da interação do BetAc com a Albumina do soro sanguíneo humano, a proteína predominante no sangue, e observaram uma constante de ligação ligante-macromolécula de $1,685 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, um valor que indica uma forte afinidade de ligação entre as duas moléculas. Subramanyam²⁰⁶ também detectou, com o uso de espectrometria de massas, uma espécie química

de massa 65643 Da, correspondente ao complexo ligante-macromolécula, demonstrando a estabilidade do complexo de acoplamento. Cichewicz¹⁹⁵ e Kouzi (2004) publicaram uma revisão onde se dá grande enfoque às diversas propriedades farmacológicas do BetAc.

Estudos experimentais do tipo SAR têm sido muito aplicados ao BetAc com o intuito de verificar o efeito dos grupos funcionais sobre a atividade do fármaco. A importância dos estudos de SAR para as substâncias orgânicas naturais reside na necessidade de se definir as características estruturais mais influentes para a atividade bioquímica. Assim, a produção de fármacos mais ou menos potentes pode ser controlada, dependendo do tipo e intensidade de atuação buscada. Isso é extremamente necessário quando, por exemplo, o aumento da atividade é proporcional ao aumento da toxicidade. Com o conhecimento apropriado, pode-se utilizar derivações que garantam uma diminuição da atividade e da toxicidade, mas que ainda resultem em ação bioquímica suficiente para o tratamento da doença em questão. Ziegler²⁰⁷ e colaboradores (2004) exploraram em sua publicação a relação entre as características químicas dos principais grupos funcionais do BetAc e a interação com sistemas biológicos (membranas celulares). Acredita-se que os grupos funcionais oxigenados estejam desempenhando papel fundamental com a viabilização de formação de ligações de hidrogênio flexíveis para a permeação na região da membrana celular²⁰⁸. Evidentemente, não há muitos estudos que confirmem essa possibilidade, mas essa aproximação é aceitável ao se considerar a natureza das ligações de hidrogênio e a contribuição dessas interações para a formação de estruturas aglomeradas, os *clusters* moleculares.

O Lup corresponde ao LPT de estrutura mais simples dentre os quatro trabalhados (pelo menos em termos de composição e de CG's polares). Ainda assim, ele é citado como tendo muitas aplicações medicinais e biológicas²⁰⁹. No artigo de revisão de Gallo²¹⁰ e Sarachine (2011), e em outros^{211,212}, é possível verificar o grande número de aplicações químicas desse composto, mesmo que em muitos casos as atividades não sejam tão grandes. Os derivados do Lup também têm chamado atenção, apresentando atividades interessante contra doenças relacionadas ao câncer²¹³⁻²¹⁵ e à malária^{56,208}.

O MelAc, embora possua citações, não recebe tanta atenção quanto o BetAc. São difíceis até mesmo trabalhos que citem dados de atividade desse composto. É com base nessa observação que se acredita que o MelAc deva ter demonstrado baixíssima atividade em outros ensaios a que foi submetido. Um trabalho que sugere essa possibilidade é o de Zhao²¹⁶ e colaboradores (2011), onde o MelAc mostra certa atividade contra linhagens de células cancerígenas. A atividade

citotóxica observada é de 21,9% em uma concentração mínima de inibição de 10^{-5} M, mas o LC_{50} ^{VI} é maior que 40 μ M, um valor considerado alto para fins práticos, pois indica que seria necessária uma alta concentração do fármaco para morte de metade dos alvos.

Dos poucos estudos de estrutura associados ao MelAc, encontram-se alguns de interesse para o presente trabalho. Hall²¹⁷ e Maslen (1965) publicaram seus estudos por XRD para um certo derivado sintético do MelAc (o Iodoacetato de Metil-Melaleucato) e com esses resultados se pode fazer uma comparação entre dados teóricos e experimentais para as conformações dos CG's e geometria molecular. Além disso, há algumas publicações onde o MelAc é citado em derivações similares às do BetAc, mas dados comparativos de atividade não são encontrados²¹⁸⁻²²⁰. Algumas outras publicações reportam o isolamento e caracterização da substância em algumas espécies vegetais (*Melaleuca alternifolia*²²¹, *Heteropanax fragrans*²¹⁶ e *Ampelozizyphus amazonicus*²²², dentre outras).

A decisão de trabalhar com esses quatro LPT's e seus derivados teve origem na comparação de atividades experimentais obtidas contra a malária⁵⁶. Essa doença é descrita como uma das piores doenças da humanidade na história. Em 2015, a Organização Mundial de Saúde publicou que essa doença coloca em risco 3,3 bilhões de pessoas, com estimativas de 200 milhões de casos e 600 mil mortes²²³. Embora existam seis plasmódios associados à malária, o *Plasmodium falciparum* é geralmente considerado o mais relevante porque está mais ligado a mortes²²⁴. O agente etiológico da malária grave é o protozoário da classe *Sporozoa*, família *Plasmodiidae*, gênero *Plasmodium* e espécie *Plasmodium falciparum* (ainda que, eventualmente, outras espécies do gênero possam causar quadros graves)^{224,225}. O complexo ciclo de vida do *Plasmodium* depende da expressão de inúmeras proteínas especializadas do hospedeiro, as quais determinam sua sobrevivência intracelular e extracelular, a invasão de vários tipos celulares e a evasão das respostas imunológicas²²⁵.

3.3. Anilina e Seus Polímeros

A MAni é um composto importante na Química Orgânica, e um interessante artigo de revisão sobre suas principais características e aplicações, e em português, foi publicado por Forezi²²⁶ (2011). A revisão citada não apresenta logicamente todas as informações pertinentes ao composto, mas permite se ter uma ideia da sua importância. Embora as aminas sejam consideradas bases orgânicas, com diversas aplicações associadas a esse caráter químico, aquelas com o nitrogênio

^{VI} O LC_{50} indica a concentração letal para 50% dos indivíduos de determinado ensaio bioquímico.

ligado diretamente à carbono que participa de estrutura aromática exibem basicidade baixa. A razão para isso é a ressonância estrutural nesses compostos que conta com a contribuição do par de elétrons não-ligantes do nitrogênio, o que torna esses elétrons menos disponíveis para atuar como base de Lewis^{227,228}.

A conformação do grupo amino da MAni é importante para reatividade química de aminas aromáticas, o que justifica o esforço de estudos experimentais e teóricos para o entendimento dessas cadeias^{68,72}. Já há bastante tempo as geometrias da MAni e derivados têm sido objeto de estudo teórico⁷⁰, e até em trabalhos mais atuais se enfoca na forma desse composto e de seus derivados^{74,229,230}, além de haverem muitos estudos espectroscópicos experimentais em concordância com as modelagens em diferentes níveis de teoria^{69,71,231}.

As cadeias da PAni, em suas diversas variações estruturais, exibem diversas propriedades interessantes em áreas como a Química, Física e Engenharias, como boa estabilidade ambiente, grupos funcionais polares relativamente acessíveis, reversibilidade redox eletroquímica, propriedades de troca iônica^{75,232,233}. No artigo de revisão de Geniès²³⁴ e colaboradores (1990) se resume um grande número de aplicações dos materiais baseados na PAni, além de seu histórico de produção e desenvolvimento tecnológico. Com o passar do tempo, novas técnicas de obtenção e variações estruturais da PAni foram ganhando espaço em meio ao crescente número de polímeros de aplicação tecnológica. Atualmente, muitos trabalhos revisam as diversas formas e propriedades da PAni, e novos métodos de produção^{77,235}.

Embora as cadeias poliméricas da PAni tenham grande importância, não houve grande avanço no aumento da condutividade desses materiais, o que pode ser um reflexo das complicações associadas às irregularidades das cadeias durante a polimerização²³⁶. No entanto, existem melhorias significativas com o uso de substituições e dopagens, além daquelas relacionadas às condições químicas e físicas²³⁷⁻²³⁹. Tais diferenciações nos materiais baseados na PAni afetam também propriedades como o transporte térmico²⁴⁰⁻²⁴⁵. Outra maneira de se aproveitar das características da PAni é na sua aplicação na produção de materiais híbridos, onde as propriedades combinadas são mais interessantes que as dos componentes individuais. Nesse sentido, um grande número de estudos tem demonstrado a qualidade dos materiais obtidos dessa forma^{62,246-249}.

3.4. Est, Isc e os Derivados Desses Alcaloides

Os alcaloides são uma classe de compostos que geralmente apresentam nitrogênio com caráter básico (excluindo aqueles de amidas e de ligações peptídicas). Por essa definição, é possível imaginar muitas espécies químicas naturais e sintéticas nessa classe. Os alcaloides de origem

vegetal, compondo um dos maiores grupos dos produtos naturais, podem ser encontrados em uma diversidade de aproximadamente 12000 compostos²⁵⁰. Em casos estudados experimentalmente com animais, os alcaloides quase sempre mostram atividade fisiológica²⁵¹. O caráter básico é importante por permitir a formação de sais orgânicos (embora os contra íons possam ser inorgânicos), o que garante a cristalização e conservação mais duradoura, aspectos importantes na comercialização e manuseio²⁵².

As atividades dos alcaloides incluem ações contra herbívoros, toxicidade em invertebrados, citotoxicidade, atividade mutagênica ou carcinogênica, bactericida, fungicida e antiviral, o que já comprova a importância dos estudos dessa classe de compostos para o desenvolvimento de fármacos^{250,253}. Muitos deles são suficientemente tóxicos para causar a morte de animais se consumidos, além de poderem ser usados como pesticidas e terem a capacidade de afetar o sistema nervoso^{250,251}.

Estudos de derivados de compostos naturais têm revelado meios eficientes de aumentar as atividades bioquímicas de fármacos²⁵⁴⁻²⁵⁷, o que é válido também para os diversos alcaloides encontrados na natureza^{253,258-260}. Diferentemente de muitos outros compostos orgânicos, os alcaloides possuem ampliadas possibilidades de derivação, favorecidas pelo caráter básico. As derivações podem, por vezes, resultar diversos produtos, o que reflete um caráter ocasional nas reações, principalmente quando há mais de uma possibilidade de mecanismo reacional (como será visto, esse é o caso das reações com a Est e Isc)²⁶¹. As reações químicas que procedem nessas condições tendem a ter como resultado um conjunto de produtos químicos em proporção que normalmente só pode ser prevista com estudos adequados da reação em termos de energética e de dinâmica. Nesse sentido, é importante interpretar mais adequadamente os resultados das reações, para que se possa melhorar o rendimento de compostos específicos e entender mais sobre os mecanismos reacionais.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nessa etapa, realizou-se uma revisão sobre os fundamentos que regem os principais métodos teóricos aplicados no presente trabalho. Existe uma vasta quantidade de citações referentes às origens dos modelos e teorias aplicadas no desenvolvimento desses métodos, o que torna essa parte do texto uma extensão da revisão de literatura. E embora muitos conceitos sejam explorados aqui, a fundamentação teórica apresentada pode ser considerada resumida, uma vez que o objetivo não foi se aprofundar em tudo o que se relaciona aos cálculos desenvolvidos na presente tese.

4.1. Estudos com Mecânica Quântica

O termo “quântica” implica em quantização das propriedades, e por isso a mecânica que se aplica nessa teoria é bem diferente da mecânica clássica aplicada a corpos em escala macroscópica. Na visão clássica da física, os sistemas podem assumir quaisquer valores de energia, continuamente, bastando que se controle as forças atuantes sobre eles²⁶². Com a sugestão de Planck de que a energia deveria ser quantizada, a repercussão foi que o formalismo matemático relacionado à física da época precisava evoluir. Os espectros eletromagnéticos para um corpo negro só poderiam ser explicados por estas considerações, e assim uma série de comportamentos deveriam ser assumidos para o átomo e para as partículas que o compunham. Além disso, era evidente pelos experimentos da época que as partículas atômicas não se comportavam apenas como corpos, pois sofriam, assim como ondas eletromagnéticas, efeitos de difração. Assim, a nova mecânica dos átomos, com grandes contribuições de Schrödinger, Bohr, Planck e outros, deveria considerar tanto a quantização das propriedades quanto a dualidade do comportamento das partículas²⁶³.

Na QM se utiliza a teoria nuclear, onde os átomos são compostos por prótons (de carga positiva) e nêutrons (de carga neutra) em um núcleo denso e de volume relativamente ínfimo. Ao redor destes núcleos, em uma região denominada eletrosfera, estão distribuídos os elétrons, de carga negativa e massa extremamente pequena. Praticamente toda a massa do átomo corresponde aos prótons e nêutrons no núcleo, mas o volume atômico é praticamente todo eletrosfera^{38,264}. Essa era a essência estrutural do modelo de Rutherford, e que explicava o porquê de partículas α atravessarem tão facilmente uma fina chapa de ouro. O modelo expandido de Rutherford proposto por Bohr, nomeado modelo de Rutherford-Bohr, levava em consideração alguns princípios e postulados para resolver problemas de dinâmica clássica⁹. Embora a proposta de Bohr estivesse relacionada à quantização da energia em determinados níveis ou camadas radiais (e elipsoides, pela

contribuição de Sommerfeld^{265,266}), o modelo de Rutherford-Bohr ainda era pobre em termos de QM, e não poderia sozinho explicar muitas propriedades atômicas e moleculares.

A primeira aproximação é a consideração do núcleo atômico como sendo uma carga pontual, ou seja, sem volume, e essa é uma boa aproximação para o estudo de átomos leves. Dessa forma, os elétrons seriam partículas interagindo com uma carga positiva e experimentando, assim, uma força central e radial de atração²⁶⁷. Deve-se sempre recordar que essa interação não ocorre de uma forma convencional, e a dinâmica dos elétrons nos átomos precisa satisfazer alguns critérios. Um critério básico e muito importante para os estudos de Bohr é que o elétron não pode se unir ao núcleo, porque isto resultaria na aniquilação do átomo (ele desmoronaria sobre si mesmo, como efeito da redistribuição de cargas até o equilíbrio). Assim, fica proposto no modelo de Rutherford-Bohr que os elétrons se distribuem na eletrosfera em regiões onde experimentam a atração do núcleo, girando em órbitas bem definidas, mas devido à sua dinâmica quantizada não podem se aproximar do núcleo continuamente e nem se unir ao mesmo. Nestas regiões, os elétrons possuem energias bem definidas, o que é consistente com a QM. A consideração de Bohr é ainda mais importante quando se recorda que, no eletromagnetismo, toda carga em movimento acelerado, como é o caso do elétron girando, irá variar sua energia. A contribuição de Bohr postula um comportamento dinâmico quantizado para os elétrons no átomo. Embora esse modelo seja útil e aplicável para alguns tipos de estudo, ele é limitado e incapaz de explicar alguns outros fenômenos de natureza quântica.

Agora será discutido mais sobre a peculiar dinâmica do elétron. O melhor tratamento conhecido até o momento, e que se considera o fundamento do modelo atômico moderno, foi proposto por Schrödinger³¹, quando começaram a ser aceitas as ideias de quantização e dualidade onda-partícula. Schrödinger elaborou uma expressão que modelava o comportamento de “uma onda dotada de caráter corpuscular”. A expressão obtida (**Equação 1**) seria indicada para um corpo ao qual uma onda estaria associada, ou uma “onda que dinamizava um corpo”.

$$H\Psi = E\Psi$$

Equação 1

Como proposto por De Broglie²⁶⁸ (1924), a todo corpo existe uma onda associada, de forma que não se pode separar um comportamento do outro sem alterar a própria natureza do corpo²⁶³. Agora se tem um modelo de átomo onde o núcleo pontual interage com partículas cuja dinâmica pode ser descrita em termos de uma expressão matemática para seu comportamento dual

partícula-onda. No tratamento de Schrödinger, toda a informação relativa à dinâmica dos corpos está contida na função de onda associada.

Matematicamente, a função de onda em si não fornece muitas informações sobre o sistema quântico estudado. A extração de informações é feita com “operadores” matemáticos específicos, mas nem todas as propriedades podem ser geradas assim. As propriedades que podem ser geradas através de operadores são denominadas “observáveis”, e as funções de onda que podem ser processadas por este operador são as “autofunções” do operador^{263,269}. A equação de Schrödinger é uma equação de autovalores, ou seja, uma equação que deve atender ao seguinte critério: o operador (como o hamiltoniano, H) deve atuar sobre a função de onda e gerar o produto de um número (valor da propriedade) e a mesma função de onda.

Embora infinitas funções de onda possam ser processadas pelos operadores, apenas algumas delas satisfazem o critério estabelecido. Matematicamente, qualquer função que satisfaça os critérios de uma equação de autovalores será solução para esta equação. Dessa forma, pode haver um conjunto de soluções para a equação, definidos aqui como estados possíveis do sistema, porque todos representam uma solução aceitável. Além disso, os sistemas quânticos possuem uma particularidade: enquanto não for feita a observação do sistema quântico, “todas as possibilidades ocorrem mutuamente”²⁶³, o que é a ideia no problema do Gato de Schrödinger. Assim, o problema não são as possibilidades do sistema e sim a melhor maneira de tratar esse sistema quando não há meio experimental para sua análise direta^{38,267,269,270}.

Resolve-se a equação de Schrödinger para um sistema como o átomo de hidrogênio (ou para a molécula H_2 ²⁷¹), e com algumas aproximações específicas baseadas em dados experimentais de extrema precisão é possível resolver a equação de Schrödinger também para átomos como o hélio e lítio^{272,273}. No entanto, em sistemas maiores, onde muitos elétrons estão em constante interação, surge a imensa dificuldade na definição de método suficientemente coerente no tratamento das partículas-onda. O método ou aproximação mais famoso utilizado para a resolução de sistemas de muitos elétrons é baseado no método Hartree-Fock (HF)²⁷⁴. Como o método HF é a base para os métodos semiempíricos (*Semiempirical*, SE) e da teoria do funcional da densidade (*Density Functional Theory*, DFT), maior detalhamento será dado a sua discussão^{274,275}. Mas antes de detalhar um pouco mais sobre essa importante teoria, é preciso descrever duas aproximações muito importantes, sem as quais seria muito difícil resolver o problema quântico para átomos e moléculas.

4.1.1. A Aproximação de Bohr-Oppenheimer

Analisar as dinâmicas combinadas de diversas partículas é um desafio em diversos sentidos, e simplificações devem ser usadas sempre que possível. A aproximação de Bohr-Oppenheimer é fundamental para facilitar o tratamento de sistemas com mais de um átomo, mas pode ser inserida até mesmo no tratamento de sistemas monoatômicos²⁷⁶. Sabe-se que todas as partículas subatômicas (o que acaba por incluir os núcleons) possuem comportamento dual onda-partícula e que as dinâmicas de cada “corpo” no nível subatômico estão correlacionadas (isso decorre da própria natureza ondulatória, já que a interferência de ondas é uma das propriedades mais marcantes). Ao se considerar que a posição dos núcleons é fixa, ou seja, que eles têm coordenadas bem definidas, o problema se resume a entender a dinâmica eletrônica sujeita ao efeito nuclear estático^{38,263}. Isso, como será visto, gera uma série de simplificações nas expressões.

O problema de se trabalhar com núcleos móveis representa uma dificuldade semelhante àquela resultante da interação mútua entre elétrons em um átomo ou molécula. Antes de detalhar um pouco da aproximação de Bohr-Oppenheimer (*Bohr-Oppenheimer Approximation*, BOA), será dado um pouco de atenção às dependências dos operadores na equação de Schrödinger (**Equação 2**).

$$H = T_{\text{cinética}}^{(\text{eletrônica})}(\mathbf{r}) + T_{\text{cinética}}^{(\text{nuclear})}(\mathbf{R}) + V_{\text{potencial}}^{(\text{núcleo-elétron})}(\mathbf{R}, \mathbf{r}) + V_{\text{potencial}}^{(\text{elétron-elétron})}(\mathbf{r}) + V_{\text{potencial}}^{(\text{núcleo-núcleo})}(\mathbf{R})$$

Equação 2

Na equação acima, $T_{\text{cinética}}^{(\text{eletrônica})}(\mathbf{r})$ depende apenas das coordenadas dos elétrons, assim como $T_{\text{cinética}}^{(\text{nuclear})}(\mathbf{R})$ depende apenas das coordenadas dos núcleos. As mesmas dependências de \mathbf{r} e \mathbf{R} estão associadas aos operadores V de energias potenciais. Considerando-se todos os núcleos atômicos de um sistema qualquer fixos, ou seja, com coordenadas fixas uns em relação aos outros, o termo $T_{\text{cinética}}^{(\text{nuclear})}(\mathbf{R})$ será nulo e o termo $V_{\text{potencial}}^{(\text{núcleo-núcleo})}(\mathbf{R})$ será uma constante. Dessa forma, o problema se resume a resolver a equação de Schrödinger para três termos específicos que são dependentes das coordenadas eletrônicas. Separando esses termos, obtém-se uma forma do operador Hamiltoniano (**Equação 3**) que é muito apropriadamente chamada de Hamiltoniano Eletrônico, H_e .

$$H_e = T_{\text{cinética}}^{(\text{eletrônica})}(\mathbf{r}) + V_{\text{potencial}}^{(\text{núcleo-elétron})}(\mathbf{R}, \mathbf{r}) + V_{\text{potencial}}^{(\text{elétron-elétron})}(\mathbf{r})$$

Equação 3

É importante ressaltar que a contribuição nuclear ainda existe, mas ela será nula com relação à dinâmica e constante com relação à repulsão nuclear. No caso de átomos, é evidente que a repulsão nuclear tem valor nulo, mas quando há vários átomos em interação, esse termo deve ser contabilizado.

O fundamento para a BOA está no fato de que os núcleos atômicos são muito mais massivos que a eletrosfera, de forma que, quando os núcleos realizam alguma modificação de sua posição relativa, os elétrons (que são muito mais leves e se movem muito mais rápido) respondem quase que instantaneamente à variação. Assim, considera-se que os elétrons se movem sob efeito de um campo ou potencial nuclear que é constante, porque esses núcleos estão fixos, considerando a ordem de grandeza da dinâmica eletrônica.

4.1.2. A Aproximação da Partícula Independente

Em átomos e moléculas, a “parte dinâmica” dos elétrons pode ser resolvida com o uso de modelos básicos como o empregado na teoria da Combinação Linear de Orbitais Atômicos (*Linear Combination of Atomic Orbitals*, LCAO²⁷⁷), porque a matemática de combinação desses orbitais é relativamente simples quando se definem as funções de onda. O problema essencial está na energia potencial associada à repulsão eletrostática entre os elétrons no ambiente atômico-molecular, que não pode ser simplesmente aproximado por um modelo eletrostático. Tanto em um átomo quanto em uma molécula, a dinâmica eletrônica impossibilita a resolução do problema do potencial eletrônico total, porque o potencial que cada elétron sofre é o resultado da combinação mútua de suas interações. Já que posições definidas seriam necessárias para a formulação dos potenciais de cada elétron individualmente, não há uma forma analítica de resolver a equação de Schrödinger para sistemas que tenham mais de um elétron²⁶³. Isso equivale a dizer que a dinâmica de um elétron está presa à dinâmica de todos os outros, e apenas com a observação direta de seu comportamento seria possível descrever a dinâmica mais correta dessas partículas em interação.

A aproximação que ajuda a resolver esse problema é a consideração de que cada partícula se encontra em um estado quântico (ou orbital) próprio e independente. Como cada elétron estará em um orbital diferente, haverá para n elétrons n respectivos orbitais. Assim, a função de onda resulta do produto das funções de onda dos elétrons (**Equação 4**).

$$\Phi_{(r_1, r_2, r_3, \dots, r_n)} = n_1(r_1) \times n_2(r_2) \times n_3(r_3) \times \dots \times n_n(r_n)$$

Equação 4

Nessa última equação, que define a aproximação das partículas independentes (*Independent Particles Approximation*, IPA), o sistema possui n elétrons em determinadas coordenadas r , e n orbitais, um para cada elétron. A IPA indica que a dinâmica dos elétrons não é correlacionada mutuamente, ou seja, o efeito da interação eletrônica não interfere na sua dinâmica. Essa aproximação é, logicamente, inapropriada para a descrição de sistemas quânticos porque a influência das interações eletrônicas sobre a dinâmica dessas partículas não é de forma alguma desprezível. A IPA é aplicada de forma combinada a outros termos de ajuste que visam compensar os efeitos de correlação eletrônica, existentes e efetivos em sistemas atômicos reais. Como na IPA as interações eletrônicas não influenciam na dinâmica e energia das partículas individuais, o problema de muitos elétrons é resolvido da mesma forma que é feito para sistemas hidrogenoides. Para aplicá-la e obter valores satisfatórios, deve-se inserir de alguma maneira os efeitos interativos associados aos elétrons^{11,263}.

4.1.3. O Método Hartree-Fock

A ideia de Hartree se baseia no entendimento de que a distribuição de elétrons em um sistema atômico tende a gerar uma espécie de campo médio, resultante das dinâmicas de todos esses elétrons. Para representar aproximadamente esse campo, Hartree usou funções de onda de partida que, em teoria, gerariam um campo melhorado, e posteriormente essas funções levariam também ao melhor orbital atômico (*Atomic Orbital*, AO) ou molecular (*Molecular Orbital*, MO). Já que os primeiros trabalhos com a teoria de Hartree foram aplicados a átomos, os AO's resultantes foram denominados AO_H's (ou Orbitais Atômicos de Hartree, melhorados de acordo com essa teoria). Unida a métodos variacionais em campo auto-consistente (*Self-Consistent Field*, SCF), a teoria de Hartree permitiu o desenvolvimento de um esqueleto computacional muito importante para o desenvolvimento de outras abordagens para o estudo dos sistemas atômicos^{278,279}. Essa estratégia, partindo da BOA e unida à IPA, aproximava o comportamento mútuo dos elétrons, e “contornava” o problema da correlação eletrônica. Uma descrição mais detalhada da teoria de Hartree pode ser encontrada na dissertação de mestrado do autor da presente tese²⁸⁰. Abaixo será feita uma descrição mais resumida, mas importante para o entendimento de alguns aspectos metodológicos.

Considerando a IPA, Hartree propôs que a função de onda para um sistema pode ser descrita pelo “produto de Hartree”, um produto das funções de onda individuais dos elétrons. Na construção desse produto, postula-se que quaisquer dois elétrons que tiverem os mesmos números quânticos principal (n), secundário (l) e magnético de momento angular (m_l), terão os números

quânticos magnéticos de spin (m_s) diferentes. Dessa forma, o princípio da exclusão de Pauli é satisfeito, mas o produto de Hartree em si não leva em consideração as propriedades de spin dos elétrons. No método de Hartree, o Hamiltoniano eletrônico, H_e (**Equação 5**), é dividido em hamiltonianos individuais para cada elétron. Depois se usa somatórios dos hamiltonianos equivalentes da energia cinética dos elétrons (**Equação 6**) e das energias potenciais núcleo-elétron (**Equação 7**) e elétron-elétron (**Equação 8**). Isso significa que os resultados dos Hamiltonianos que operam de forma matemática equivalente serão todos somados, gerando a contribuição de cada elétron do sistema (não esquecendo que as contribuições dos núcleos também existem).

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Ne}$$

Equação 5

$$\hat{T}_e = \sum_i^n \frac{-\nabla_i^2}{2}$$

Equação 6

$$\hat{V}_{Ne} = \sum_i^n \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}}$$

Equação 7

$$\hat{V}_{ee} = \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} = \hat{g}_{ij}$$

Equação 8

A função de onda é obtida com o produto de funções de onda monoelétrônicas definidas de alguma forma (assume-se alguma “suposição” de como esses orbitais são). Assim, tem-se a função de onda do sistema e o Hamiltoniano para gerar a energia desse sistema. Os AO’s assumidos são ajustados de acordo com as interações mútuas entre elétrons, resultando em AO’s modificados para átomos ou MO’s para moléculas ou outros tipos de sistemas de mais de um átomo. Assumindo que os elétrons se movem em meio a um campo médio criado pelos outros elétrons, Hartree contorna o problema da correlação eletrônica e obtém uma solução mais aproximada para o sistema multieletrônico²⁶⁴.

Na teoria de Hartree, e em muitas outras, usam-se funções pré-definidas em um conjunto de funções de base (*Set of Basis Functions*, SBF). O uso de SBF's é uma estratégia extremamente necessária porque existe um número gigantesco de contribuições para as funções de onda de sistemas reais, o que torna impossível realizar o tratamento computacional exato. Há duas formas básicas de reproduzir funções de onda e orbitais (**Figura 10**): (1) usando funções de Slater (*Slater-Type Orbital*, STO); (2) usando funções gaussianas (*Gaussian-Type Orbital*, GTO). O SBF de nome STO-3G usa 3 funções gaussianas primitivas (daí o termo 3G) e faz um tratamento matemático que aproxima os STO's com GTO's. Para sistemas pequenos, os STO's têm notável acurácia e são melhores na descrição de funções de onda do que uma mesma quantidade de GTOs²⁸¹. O problema dos STO's é a descrição simplória da natureza quântica, o que leva a perda da acurácia para sistemas maiores que moléculas diatômicas. Por esta razão, o uso dos GTO's se tornou mais difundido e preferencial para a maioria dos estudos de sistemas atômicos^{38,263,264}.

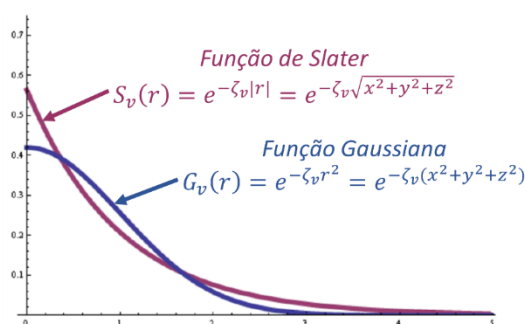


Figura 10. Comparação, em duas dimensões, entre funções do tipo Slater e do tipo Gaussiana.

Como a reprodução de funções de onda fica melhor à medida que se aumenta o número de contribuições, é natural que o uso de SBF's maiores e mais complexas melhore a qualidade das reproduções^{282,283} (**Figura 11**). Computacionalmente, isso é feito com a inserção de mais funções de base na descrição de orbitais específicos. Como exemplo, tem-se a SBF de valência dividida, a 3-21G, que usa mais funções de base para a descrição dos orbitais atômicos de valência³⁸. A 3-21G, indicada para elementos desde o hidrogênio até o xenônio, usa uma expansão de três primitivas para os orbitais do caroço (por isso o 3 no começo) e então divide os orbitais de valência em duas funções de base (daí o termo "valência dividida"), sendo a primeira função uma contração de duas GTO's (por isso o 2) e a segunda função apenas uma primitiva (por isso 1 no final). Seguindo o mesmo raciocínio, o SBF de valência dividida 6-31G descreve orbitais do caroço com seis primitivas e os orbitais de valência são divididos em duas funções de base, sendo a primeira uma contração de três GTO's e a segunda uma primitiva. Os SBF's podem ter acréscimo de funções de base de maior

momento angular (p , d e até f), o que permite a polarização dos orbitais (esse efeito é importante para sobreposições de orbitais “ s ” em direções específicas). Os SBF’s podem ter acréscimo de funções de base difusas que aumentam o tamanho dos orbitais, o que permite que os elétrons se distribuam em regiões mais distantes do núcleo (isso melhora a descrição de íons, estados excitados e interações intermoleculares)^{263,267}.

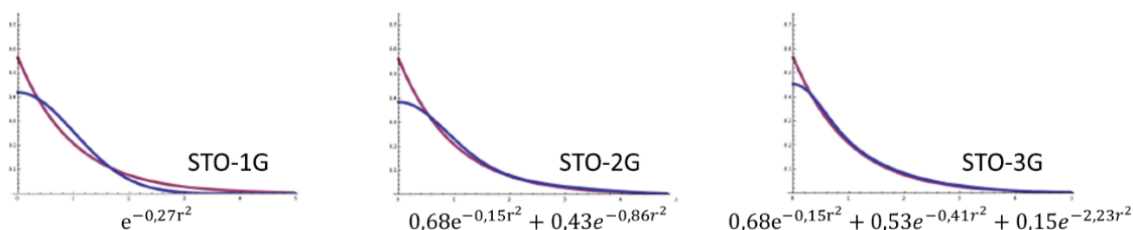


Figura 11. Melhoria na reprodução de funções de Slater com o uso de SBF’s com mais GTO’s.

Com o SBF definido são obtidos os primeiros campos médios, os quais permitem o ajuste de Hartree para o Hamiltoniano. Após isso, o H_e é usado para gerar uma energia associada ao SBF, que até o momento não foi modificado, e essa energia será comparada a energia do próximo ciclo iterativo. O SBF é modificado parametricamente com o objetivo de diminuir a energia. O H_e atua novamente e, se a energia for reduzida, os novos spin-orbitais (provenientes dos ajustes no SBF) são usados para redefinir o H_e (redefine-se os campos médios associados a cada novo spin-orbital). Isso ocorre ciclicamente até que os critérios de convergência sejam satisfeitos²⁶³. No final, tem-se os AO_H ’s aproximados para o sistema multieletrônico e o H_e de Hartree mais ajustado. O processo de modificação dos spins-orbitais é repetido até que o campo associado a atrações núcleo-elétron e repulsões elétron-elétron se torne auto-consistente, ou seja, até que nem o campo e nem a energia sofram variações significativas. Nessa condição, os spin-orbitais estarão “otimizados” e os OA_H ’s são considerados orbitais auto-consistentes²⁶⁷. Isso não significa que o sistema em si está otimizado, mas que as funções de base foram ajustadas até a melhor e mais estável estrutura eletrônica de Hartree. Segundo essa teoria, e considerando o método variacional na teoria SCF, os spin-orbitais que levam aos menores valores de energia são as mais próximas do comportamento do sistema multieletrônico^{39,278,284}.

Juntando a teoria de Hartree com os métodos variacionais, obtém-se funções de onda e operadores melhorados. Comparado aos métodos da LCAO pura, o tratamento de Hartree leva a resultados bem mais próximos de dados experimentais, o que indica que os AO_H ’s são melhores para a descrição do sistema atômico do que os orbitais monoelétrônicos. A teoria de Hartree é muito útil em uma primeira análise do problema de muitos elétrons e fornece uma boa base de

como tratar o problema de forma numérica e aproximada. As contribuições de Fock e de Slater auxiliaram na expansão dessa ideia. O intuito dessas contribuições era inserir no modelo de Hartree os conceitos de indistinguibilidade e de spin eletrônico²⁶⁷. Já que um elétron não pode ser simplesmente diferenciado de outro e não pode ocupar o mesmo estado quântico que outro elétron no mesmo sistema, algum ajuste das funções de onda deveria ser realizado para que os comportamentos dos férmions fossem respeitados. Esses comportamentos não podem ser ignorados porque o efeito da correlação eletrônica tem implicações na energia do sistema e na forma como a estrutura eletrônica responde a estímulos externos. Já que o modelo de Hartree contornava a correlação eletrônica para resolver o problema, o efeito desse fenômeno eletrônico não era contabilizado. Embora se saiba que em alguns casos a correlação eletrônica tem impacto negligenciável (e isso depende do tipo de estudo que se realiza), é importante que um modelo apropriado de estrutura atômica contenha todo esse formalismo^{38,270}.

Em um sistema de muitos elétrons, Hartree impôs que os elétrons de mesma coordenada espacial deveriam ter spins opostos. Isso significa que se um elétron tiver sua coordenada alterada para a coordenada de qualquer outro elétron, seus spins deverão ser opostos. Slater associou essa necessidade às propriedades dos determinantes³⁹. Um determinante é zero se duas colunas ou duas linhas forem iguais e seu sinal muda toda vez que duas colunas são trocadas de posição. Essas duas características são muito importantes nas contribuições de Fock e Slater e através do tratamento matricial o princípio da exclusão de Pauli pode ser acomodado na teoria de Hartree, mantendo inclusive seu formalismo matemático^{278,284}.

O tratamento matemático sugerido por Slater leva à combinação antissimétrica das funções de onda e não permite a combinação simétrica (isso é uma característica dos determinantes). Como resultado, as únicas combinações permitidas são aquelas para as quais os elétrons com mesmas coordenadas espaciais terão coordenadas de spin opostas. Essa característica dos determinantes garante que o princípio proibitivo de Pauli seja satisfeito para qualquer sistema multieletrônico. A combinação simétrica, ainda que possível, levaria ao aumento da energia do sistema por conta da existência de dois elétrons no mesmo estado quântico definido em termos de spin-orbitais. Esse aumento de energia, fruto de uma repulsão máxima entre essas partículas-ondas, não será natural, já que sistemas atômicos buscam sempre o menor nível de energia.

O determinante de Slater pode ser representado de forma simplificada pelo produto dos elementos diagonais e pela expressão que gera as permutas dos elétrons do sistema. A estrutura do determinante mostra que um elétron pode ocupar qualquer coordenada espacial e de spin e por isso a indistinguibilidade é mantida. Agora que as considerações de spin e indistinguibilidade estão

inseridas de maneira mais apropriada, a teoria de Hartree com contribuição de Fock pode ser aplicada com maior fundamento e qualidade (mas sem esquecer da grande contribuição de Slater)²⁷⁸.

As funções de onda de HF são antissimétricas perante a permuta de quaisquer dois elétrons i e j do sistema, aspecto necessário porque nenhum elétron do sistema pode ser definido em um spin-orbital específico. O termo usado para descrever o efeito das interações elétron-elétron é a integral de Coulomb, J_{ij} (**Equação 9**), e nos casos em que há mais de um elétron, o impacto negativo resulta de contribuições dobradas desnecessárias (auto interações $i \leftrightarrow i$ e $j \leftrightarrow j$). Para compensar isso, usa-se a integral de troca, K_{ij} (**Equação 10**), que opera de maneira muito similar à J_{ij} . Essa correção é importante para compensar a interação entre dois elétrons de mesmo estado quântico (auto interação). Nos casos em que i é igual à j , J_{ij} e K_{ij} se cancelam e a auto interação não interfere nos valores de energia.

$$J_{ij} = \int \phi_i(1)\phi_j(2) |g_{ij}| \phi_i(1)\phi_j(2) d\tau$$

Equação 9

$$K_{ij} = \int \phi_i(1)\phi_j(2) |g_{ij}| \phi_i(2)\phi_j(1) d\tau$$

Equação 10

Com todas essas considerações, um átomo como o hélio, com os elétrons i e j , teria um operador H_e da forma da **Equação 11**. Os dois primeiros termos estão relacionados aos operadores dependentes das coordenadas de um elétron. O termo J_{ij} faz uso das equações de Hartree para gerar as energias potenciais eletrostáticas associadas às interações médias entre i e j . O termo K_{ij} realiza a permuta das coordenadas de cada par eletrônico possível e cancela o efeito de auto interação. Note que o termo K_{ij} pode assumir, matematicamente, o sinal positivo ou negativo. No entanto, a forma positiva leva à um incremento na energia do sistema, uma vez que considera a interação entre elétrons de mesmo spin em um mesmo orbital. A forma negativa é a preferencial/favorecida na natureza porque diminui a energia do sistema.

$$\hat{H}_{He} = \hat{h}_i + \hat{h}_j + J_{ij} \pm K_{ij}$$

Equação 11

O termo K_{ij} não possui um análogo clássico, ou seja, não se pode explicar de maneira simples o seu significado quando atuando no tratamento HF. No entanto, os físicos costumam dizer que K_{ij} faz a correlação dos movimentos de dois elétrons que permutam suas coordenadas de spin-orbitais. Embora isso tenha bastante sentido no universo quântico, porque a correlação eletrônica é um fenômeno natural, é muito difícil explicar a origem de uma energia associada à efeitos correlacionados de troca de coordenadas eletrônicas.

Embora o spin eletrônico seja inserido de forma simplificada no tratamento HF, as explicações para essa propriedade são complexas e não serão exploradas aqui, pois surgem na análise da QM relativística, a qual requer todo um formalismo matemático e relativamente abstrato para este nível de estudo. Assim, embora não seja possível explicar o spin eletrônico com base na equação de Schrödinger não-relativística, ele está inserido na expressão aqui trabalhada como um postulado e garante a natureza de férmions dos elétrons.

O método HF consegue ajustar as funções de base ao sistema multieletrônico de interesse e gerar as novas funções que garantem um mínimo de energia. É essa combinação do SCF ao método variacional que garante que as novas funções de base do sistema sejam mais ajustadas para o sistema multieletrônico, e levam à energia mais próxima do estado estacionário. Quando o sistema atômico possui dois elétrons por spin-orbital, descreve-se o sistema em termos de spin-orbitais duplamente ocupados (camada fechada, *closed shell*). Nessa situação, a integral de Coulomb, J_{ij} , pode ser simplesmente multiplicada por dois sem nenhuma complicação (**Equação 12**), pois a energia $i \leftrightarrow j$ é igual à energia $j \leftrightarrow i$. Computacionalmente, deve-se indicar que o cálculo é de camada fechada, usando-se o termo HF restrito (*Restricted Hartree-Fock*, RHF).

$$\hat{F}_i = \hat{h}_i + \sum_j^n (2 \times \hat{J}_j + \hat{K}_j)$$

Equação 12

Quando o sistema de estudo possui elétrons desemparelhados é mais apropriado descrever as funções de onda de forma individual (camada aberta, *open shell*). Posteriormente, os cálculos irão resultar nas melhores ocupações de spin-orbitais, e os orbitais que puderem ser duplamente preenchidos receberão elétrons com as mesmas coordenadas de orbitais, mais diferentes coordenadas de spin. Esse tratamento satisfaz as rigorosas regras de preenchimento

impostas pela QM, e garante que a distribuição de menor energia seja alcançada. Tal tipo de cálculo é denominado HF não-restrito (*Unrestricted Hartree-Fock*, UHF).

A energia para um sistema multieletrônico descrito por um determinante de Slater será dada pelas considerações de todos os termos discutidos até o momento para a teoria HF. A expressão para essa energia (**Equação 13**) é consistente com o fato de existirem nos sistemas de estudos energias de repulsão nuclear, energias associadas a um elétron (sua dinâmica e sua atração com relação ao núcleo), e energias associadas às interações de cada dois elétrons, os quais aproximam a correlação eletrônica pela inserção dos termos J e K. Note que a correlação eletrônica não está sendo descrita e sim substituída por termos que visam compensar essa natureza eletrônica.

$$E_{\text{HF}} = \sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} + \left(\sum_i^n \frac{-\nabla_i^2}{2} + \sum_i^n \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}} \right) + \sum_i^n \sum_j^n (J_{ij} - K_{ij})$$

Equação 13

Na teoria HF, usa-se métodos variacionais em SCF e SBF's para solucionar problemas de muitos elétrons, considerando termos matemáticos representativos das diversas interações relevantes para a dinâmica eletrônica. Embora seja uma teoria muito bem construída, seu grande problema é justamente a não descrição de uma correlação eletrônica e sim a consideração de termos de interações médias. Mesmo assim, praticamente todas as teorias que se baseiam na QM partem do esqueleto computacional da teoria HF, e se diferenciam basicamente pela forma como reproduzem aspectos quânticos complexos. A teoria HF é um dos métodos computacionais *ab initio* mais comuns em programas de cálculo de estrutura eletrônica, e é a base para métodos importantes como os SE e da DFT.

4.1.4. Os Métodos Semiempíricos

Os métodos SE começam com formalismo *ab initio* e depois, como estratégia de simplificação, introduzem suposições com o intuito de reduzir eficientemente as exigências computacionais. Essas suposições, ou aproximações, são normalmente desconsiderações/negligências de termos menos importantes nas expressões²⁸⁵. O lado negativo é que essas aproximações trazem erros evidentes, e por isso são utilizados parâmetros empíricos, definidos com base em dados experimentais ou teóricos de referência.

Os métodos SE combinam três esquemas de simplificação (**Figura 12**): (1) desconsideração dos elétrons internos (do core); (2) uso de número mínimo de funções de base; (3)

redução do número de integrais de dois elétrons. Os elétrons do core são desconsiderados, mas sua contribuição é importante nos cálculos, e há duas maneiras básicas de aproximar o comportamento deles. A primeira é considerando uma carga nuclear reduzida (previamente calculada ou estimada com base em dados experimentais), entendida como a carga que o núcleo exerce sobre os elétrons de valência devido aos efeitos dos elétrons do core. A segunda maneira é usando uma função de base específica, construída para reproduzir o comportamento interativo combinado de um núcleo em ambiente eletrônico específico. Nesse último caso, pode haver muitos elétrons no caroço, mas toda essa complicação será substituída por uma única função de base.

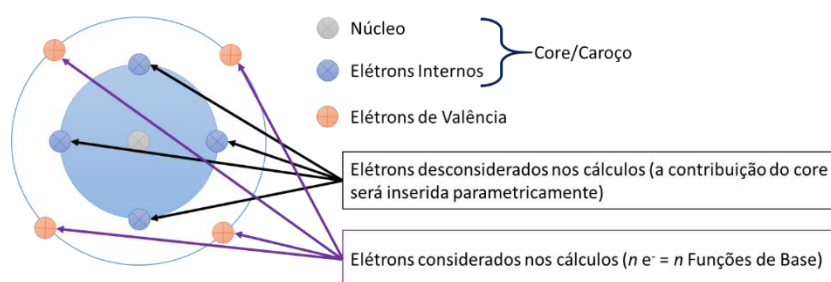


Figura 12. Representação dos sistemas atômicos na simplificação dos métodos SE.

Um aspecto central nos métodos SE é que eles negligenciam (no sentido de que desconsideram) os produtos de funções de base que dependem das mesmas coordenadas eletrônicas quando elas se encontram em átomos distintos (fenômeno associado a combinação de funções de base). Isso se resume na aproximação da sobreposição diferencial zero (*Zero Differential Overlap*, ZDO)³⁸. Quando se geram as integrais de recobrimento, S_{ij} , parte delas corresponde ao recobrimento entre spin-orbitais com dependência de coordenadas eletrônicas que são equivalentes, mas com centro de referência diferentes (estados quânticos iguais em átomos diferentes). Assim, a integral opera sobre um produto de funções iguais e esse produto será nulo. Como consequência, a matriz de sobreposição S_{ij} será reduzida a uma matriz unitária. Para compensar os efeitos dessas aproximações, as integrais de sobreposição restantes são ajustadas parametricamente. A forma como as parametrizações são realizadas e o número de integrais que são negligenciadas são os principais aspectos que diferenciam os métodos SE²⁶⁴.

Os métodos SE costumam descrever bem as geometrias e outras propriedades de moléculas simples, geralmente as que contém átomos dos primeiros três períodos da tabela periódica. Com o avanço das técnicas experimentais e obtenção de dados mais precisos, e desenvolvimento de melhores algoritmos e descritores quânticos, houve grande evolução dos métodos SE e seus resultados passaram a se aproximar daqueles obtidos com HF e DFT^{286–289}. Essa

característica é especialmente útil quando se estuda sistemas grandes, que teriam altíssima exigência computacional com métodos HF e DFT²⁸⁵. Assim, os métodos SE têm sido muito aplicados como suporte em cálculos específicos, fornecendo estruturas satisfatórias. Os cálculos posteriores podem então ser iniciados sem o risco de erros grosseiros associados a geometrias muito incorretas^{39,270}.

4.1.5. Os Métodos da Teoria do Funcional de Densidade

A DFT surge como proposta de contorno às dificuldades computacionais associadas ao tratamento de funções de onda (mesmo que a teoria HF simplifique esse tratamento). Ainda que a DFT possua a mesma estrutura operacional do HF, as funções de base iniciais não são ajustadas apenas com respeito a melhor combinação de orbitais e sim com o uso de um termo que se relaciona à energia eletrônica do estado estacionário. Esse termo é um funcional da densidade eletrônica e sua utilização leva à diminuição substancial da complexidade computacional dos cálculos.

As bases para a aplicação da DFT, demonstradas pelos teoremas de Hohenberg²⁹⁰ e Kohn (1964), estão na verificação de que a energia eletrônica do estado estacionário pode ser completamente determinada pelo uso da densidade eletrônica, ρ (**Equação 14**), o que significa dizer que existe uma relação direta entre a densidade eletrônica de um sistema e a sua energia. Como principais argumentos, tem-se que a integral sobre a densidade eletrônica do sistema define o número de elétrons, e que as extremidades ou limites dessa densidade definem a posição dos núcleos atômicos.

$$\rho_{(r)} = N \int \dots \int [\Psi_{(x_1, x_2, x_3, \dots, x_N)}]^2 d_{(x_1)}, d_{(x_2)}, d_{(x_3)}, \dots, d_{(x_N)}$$

Equação 14

Na equação acima, o subscrito (r) corresponde às coordenadas de espaço e de spin dos elétrons no sistema. Cada coordenada possível é definida por x, que vai de 1 até N, o número total de elétrons no sistema. A forma da densidade eletrônica é equivalente à densidade de probabilidade de encontrar os elétrons em uma região infinitesimal definida pelo produto dos termos d_x . É evidente que a densidade eletrônica na expressão deve ser definida em termos de funções de onda, mas a densidade eletrônica também é uma propriedade mensurável experimentalmente (práticas comuns envolvem Raios-X²⁹¹⁻²⁹³). É por essa razão que se acredita ser possível descrever a energia do sistema em termos de densidades eletrônicas.

A função de onda para um sistema de n elétrons possui $4 \times n$ variáveis, sendo três de coordenadas espaciais e uma de coordenada de spin. A densidade eletrônica corresponde ao quadrado da função de onda, integrada sobre as coordenadas de $[n - 1]$ elétrons, e qualquer densidade de spin depende apenas das três coordenadas espaciais, independentemente da quantidade de elétrons no sistema. A função de onda tem sua complexidade aumentada exponencialmente à medida que aumenta o número de elétrons no sistema, porque o número de coordenadas necessárias aumenta, mas a densidade eletrônica tem o mesmo número de variáveis independentemente do tamanho do sistema. O problema é que, embora se saiba que cada diferente densidade eletrônica leva a diferentes energias de estado estacionário, a forma geral do funcional que conecta a densidade eletrônica à energia não é conhecida. Assim, no uso apropriado dos métodos da DFT se faz necessária a definição ou desenvolvimento dos funcionais apropriados, capazes de correlacionar a densidade eletrônica e a energia²⁷⁰.

Deve ficar claro que algumas propriedades nos sistemas quânticos são, por definição, funcionais. Isso poderia ter sido explicado quando discutida a energia na teoria HF, mas será feita essa discussão aqui, já que o tópico principal na DFT é justamente o estudo de funcionais. Uma função é uma estrutura matemática que produz um número a partir de variáveis, como é o caso das funções de onda. Um funcional é uma estrutura matemática que produz um número a partir de funções. A energia obtida a partir de funções de onda e de densidades eletrônicas é um funcional dessas funções. Essas definições são importantes para algumas conclusões e argumentos aplicados em QM, principalmente no que diz respeito a forma como a DFT consegue simplificar o tratamento computacional dos sistemas multieletrônicos.

Na abordagem da DFT, usa-se funcionais de densidade para melhor ajustar as funções de base no tratamento variacional. Essa abordagem dá a ideia de que os funcionais são entidades que definem ou descrevem as funções de base (ou os spin-orbitais), mas esta concepção é incorreta. Usam-se os funcionais porque isso reduz tempo computacional e melhora a qualidade dos resultados, visto que ajustes experimentais serão de certa forma considerados. Ainda assim, as funções de onda ou spin-orbitais obtidas pela DFT são ainda mais irrealistas que as obtidas pelo método HF. Isso porque nessa teoria se considera que propriedades de origem eletrônica são mais bem descritas por distribuições eletrônicas (densidades), que tornam os resultados mais coerentes. Mas na verdade é a densidade eletrônica que resulta da função de onda do sistema atômico.

Os modelos iniciais e puros da DFT tentam expressar todos os componentes da energia como funcionais da densidade eletrônica, mas estes métodos são pobres em sua performance, o que leva a escolha preferencial dos modelos que fazem uso das funções de onda. O grande sucesso

no uso da DFT moderna está relacionado às sugestões de Kohn²⁹⁴ e Sham (1965), segundo as quais a energia cinética dos elétrons deveria ser calculada a partir de conjuntos auxiliares de orbitais, os quais seriam usados na definição aproximada da densidade eletrônica. A energia associada às integrais de troca e de correlação (embora possa ser uma fração menor da energia total) correspondem a dificuldade da teoria, pois esses funcionais não são conhecidos. São as aproximações desses termos que viabilizam a aplicação da DFT, e a escolha adequada pode levar à dados tão precisos (e até melhores) quanto aqueles obtidos pela teoria HF.

As metodologias DFT conseguem descrever bem muitas propriedades moleculares e com custo computacional menor que o HF. Esse aspecto torna a DFT atrativa para a realização de cálculos de propriedades que são difíceis de obter pela metodologia HF e que são reproduzidas de maneira insatisfatória por metodologias SE. Há muitos funcionais desenvolvidos para cálculos específicos, e em alguns casos para átomos específicos. Dados experimentais de extrema precisão são utilizados para a elaboração dos funcionais e constituem uma fonte para a confirmação e ajustes nesses modelos.

4.1.6. Solvatação Implícita com Campo de Reação Auto-Consistente

Nos estudos realizados na presente tese, não se usaram métodos com solvente explícito (moléculas de solvente inseridas no sistema) devido ao elevado aumento do custo computacional associado. Os cálculos teóricos que desconsideram qualquer forma de solvatação do sistema têm proximidade de meio em estado gasoso (*gas phase*, GP), e são geralmente bem menos exigentes em termos computacionais. Ainda assim, estudos com solvatação são muito atraentes, uma vez que na maioria dos casos reais, existe a contribuição de um meio de solvatação para os sistemas atômicos. Os efeitos da solvatação foram considerados de forma implícita com a teoria do Campo de Reação Auto-Consistente (*Self-Consistent Reaction Field*, SCRF), usando-se o Modelo de Contínuo Polarizável (*Polarizable Continuum Model*, PCM)^{295,296}. Modelos como esse são capazes de reproduzir a solvatação sem inserir explicitamente moléculas de solventes, característica que deu origem ao termo “modelos de solvatação implícita”. Os modelos quânticos contínuos são baseados na descrição do meio líquido como um fluido dielétrico não estruturado, mas acrescentam a esse fluido uma descrição detalhada da QM do soluto²⁹⁷. O PCM se baseia na definição de uma distribuição de carga aparente na superfície da cavidade. Essa carga superficial é dada diretamente pelo componente normal do campo elétrico gerado pela distribuição de carga molecular. A função de onda molecular é, portanto, usada diretamente, sem redução a cargas atômicas ou expansões multipolares.

No PCM de Tomasi^{297,298}, uma cavidade virtual é definida com base nos volumes atômicos (**Figura 13**). A união dos volumes sobrepostos das esferas gera a cavidade onde a estrutura será submetida ao campo SCRF. As dimensões dos átomos são definidas com base em ajustes parametrizados ou após cálculos que envolvem a estrutura eletrônica do sistema (sendo esse último o caso da aproximação de Tomasi). Em ambos os casos, é definida a superfície que envolve a molécula, e a energia de interação entre o sistema e a cavidade pode ser então obtida. Toda a região externa ao volume molecular terá a constante dielétrica definida no PCM¹¹.

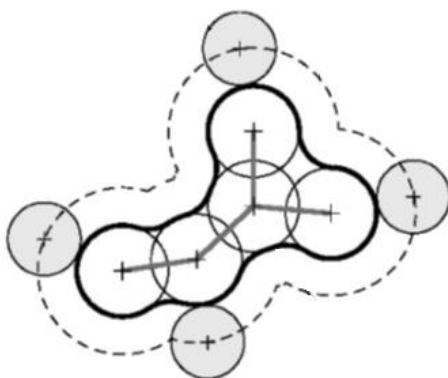


Figura 13. Região da cavidade do PCM gerada pelo volume molecular (imagem adaptada²⁹⁸).

Nos estudos da presente tese, usou-se apenas o Formalismo de Equação Integral no PCM (*Integral Equation Formalism on Polarizable Continuum Model*, IEF-PCM)²⁹⁹. No IEF-PCM, o campo elétrico molecular na superfície é substituído pelo potencial eletrostático. Essa formulação é, em termos formais, completamente equivalente à definição padrão de cargas superficiais aparentes, mas computacionalmente é mais rápida. O espaço fora da cavidade modela os solventes ajustando vários parâmetros internos, incluindo o momento do dipolo magnético (μ) e a constante dielétrica (ϵ). Os solventes considerados foram o CHCl_3 (Clorofórmio ou Triclorometano) e o $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (DMSO ou Dimetilsulfóxido), ambos escolhidos devido a suas citações como solventes em estudos de atividade bioquímica e de propriedades como NMR^{56,200,300–302}.

4.2. Estudos com Mecânica Molecular

Embora a QM tenha se tornado a maneira mais adequada e avançada de estudo de sistemas atômicos, os métodos baseados na mecânica clássica trouxeram um importante campo de estudos. Dentre muitas teorias baseadas na mecânica clássica, a de maior destaque é a mecânica molecular (*molecular mechanics*, MM), que utiliza conceitos e expressões mais simples que a QM, sendo natural que apresente menor custo computacional e, em contrapartida, menor qualidade na

reprodução de algumas propriedades dos sistemas atômicos (geralmente aquelas muito dependentes da natureza quântica das partículas)³⁸.

Na MM, a energia é definida como uma função paramétrica das coordenadas nucleares, e os parâmetros são ajustados de acordo com dados experimentais ou com dados computacionais de maior nível (HF ou DFT). Assim, com o desenvolvimento de melhores estudos experimentais e teóricos, e com grande avanço dos algoritmos, as ferramentas de MM se tornaram versáteis e de grande qualidade no estudo de sistemas grandes e muito exigentes. A essência do fundamento da MM é a observação de unidades que apresentam propriedades similares em diferentes sistemas atômicos. As ligações C–H em diferentes moléculas ocorrem com comprimentos de ligação similares (1,06 a 1,10 Å), e com vibrações de estiramento também similares (2900 a 3300 cm⁻¹). Esse fundamento se estende às análises teóricas usadas na Química Orgânica, onde as moléculas são compostas por unidades estruturais com propriedades similares em diferentes moléculas³⁸.

Os blocos construtores em estudos com MM são os átomos (elétrons não são considerados como partículas individuais), o que significa que as informações sobre as ligações químicas devem ser fornecidas explicitamente. Na MM, os sistemas atômicos são considerados conjuntos de partículas que estão unidas por forças harmônicas ou elásticas^{303,304}. Tais forças são definidas em termos de funções de energia potencial dependentes das coordenadas internas do sistema, e geram o que se denomina aqui campo de força de mecânica molecular (*Force Field of Molecular Mechanics*, FF_{MM}). Com o tempo, diversos complementos e melhorias nos FF_{MM} permitiram cálculos de diversas propriedades, para diversas classes de compostos, havendo muitos estudos voltados para os compostos orgânicos^{304,305}.

Na MM, os descritores das propriedades moleculares geralmente consideram as distorções de posições atômicas em relação a uma geometria idealizada³⁰⁶. A qualidade dos modelos de MM depende da qualidade de transferência^{VII} dos parâmetros geométricos entre moléculas diferentes, ou seja, do quão próximos são os valores quando se compara um conjunto extenso de estruturas. Nesse sentido, os FF_{MM} devem ser capazes de ajustar os parâmetros geométricos de tal forma que os valores calculados estejam dentro dos intervalos aceitáveis para aqueles tipos de moléculas. Embora a teoria pareça ser parametrizada, existe uma enorme diferença. As geometrias e outras propriedades irão refletir mais dos que dados bem definidos para átomos e ligações específicas. A energia do FF_{MM} (**Equação 15**) na MM é descrita em termos de contribuições das variações geométricas, junto com a contribuição das interações de van der Waals

^{VII} O termo vem do inglês “*transferability*”, que representa aqui a capacidade de um parâmetro (geométrico ou de qualquer outro tipo) de ser usado em moléculas diferentes.

e de Coulomb, e a de combinação^{306,307}. Essa última contribuição, o sexto termo na equação apresentada, considera a possibilidade de combinação entre os outros termos, o que pode ocorrer por alguma necessidade geométrica. A variação de um ângulo de ligação, por exemplo, pode aproximar átomos, o que será compensado pelo aumento de comprimentos de ligação envolvidos.

$$E_{FF} = E_{\text{estiramento}} + E_{\text{dobramento}} + E_{\text{torção}} + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{Coulomb}} + E_{\text{combinação}}$$

Equação 15

O AutoDock é um pacote de softwares de acoplamento molecular (*Molecular Docking*, MDK) que é distribuído gratuitamente desde 1990. Ele oferece uma variedade de algoritmos de busca para explorar um determinado problema de acoplamento ligante-proteína. O AutoDock 3 e versões posteriores usam um modelo de energia livre linear baseado em MM. O Vina³⁰⁸ é uma extensão para os métodos com software AutoDock Tools³⁰⁹. Estudos teóricos com o AutoDock Tools têm sido muito usados na análise de interações entre compostos e macromoléculas como proteínas, e o AutoDock Vina (ADVina) ganhou espaço por conta de sua qualidade na descrição dessas interações. O *ADVina* se fundamenta na MM, e mesmo assim mostra bons resultados e os efeitos interativos são mais acurados em comparação a outros métodos de MM. Além disso, o custo computacional para estudos com o *ADVina* é baixo, enquanto os métodos baseados na CQC teriam enorme exigência se aplicados a macromoléculas (sendo inviáveis, para a maioria dos computadores).

5. RECURSOS COMPUTACIONAIS E METODOLOGIAS

Os procedimentos teóricos, desde a revisão sobre as moléculas até a conclusão dos cálculos, foram realizados com recursos e equipamentos acadêmicos do Laboratório de Química Teórica e Computacional da Universidade Federal do Amazonas. Os dados experimentais utilizados no desenvolvimento da presente tese foram obtidos de publicações científicas e estão adequadamente citadas, não sendo necessário o detalhamento completo de metodologias de obtenção de tais dados.

Os cálculos de maior exigência computacional foram realizados em computadores com microprocessadores de oito núcleos Intel® Core™ i7-4790 CPU (3,60 GHz), 16 GB de memória RAM, sistema operacional Debian 7 (Versão 7.3.0, Wheezy, 64Bits). Os pacotes de programas de cálculo e softwares de suporte de interface, assim como os procedimentos realizados com essas ferramentas computacionais, são citados mais à frente.

5.1. Descrição Generalizada dos Procedimentos Computacionais

Essa parte do texto descreve de forma mais geral, e com algumas simplificações, a maneira como foram usados os programas e seus recursos. Não serão ainda descritas as metodologias específicas de cada estudo de caso experimental, pois isso traria (na opinião do autor) muitas recorrências de termos e descrições, além de várias especificidades metodológicas que poderiam talvez ser entendidas como procedimentos utilizados em todos os estudos.

5.1.1. Procedimentos com MarvinSketch

O *MarvinSketch* 2017 (Versão 20.15.0³¹⁰) é uma ótima ferramenta para “desenhar” e detalhar estruturas químicas em duas dimensões (essa é uma etapa importante na maioria dos estudos teóricos e experimentais), mas possui algoritmos ajustados para gerar estruturas tridimensionais simplificadas. O algoritmo que gera as estruturas em três dimensões não realiza um cálculo em si (é puramente parametrizado), mas as informações geométricas são baseadas em estudos adequados. Assim, o *MarvinSketch* pode ser visto como o primeiro programa usado na presente tese para obtenção de estrutura tridimensional dos sistemas químicos.

O *MarvinSketch* foi usado também por sua capacidade de gerar algumas propriedades interessantes, como os coeficientes de partição (LogP) e de distribuição (LogD), solubilidade em água (*water solubility*, Sol_w) e estruturas tautoméricas. Assim como para a geometria, essas propriedades são puramente parametrizadas, mas permitem uma ideia aproximada do comportamento molecular em condições difíceis de reproduzir por meios teóricos.

O LogP é uma propriedade que se relaciona à transição de uma molécula de um meio polar para um meio apolar^{311,312}. Essa propriedade é importante porque, em sistemas biológicos, existe a necessidade de migração entre meios com diferentes propriedades de solvatação. Os aspectos intrínsecos ao fenômeno são mais difíceis de reproduzir por métodos baseados na QM, mesmo com os diversos e poderosos recursos computacionais modernos.

O LogD é uma propriedade que se relaciona à distribuição de espécies químicas ionizáveis entre um meio polar e outro apolar, tendo contribuição do LogP e do grau de ionização das espécies. Essa propriedade, geralmente apresentada em gráfico com potencial hidrogeniônico (pH) na abscissa (**Figura 14**), descreve como as diferentes espécies químicas em equilíbrio de ionização se distribuem em diferentes condições de pH. Assim, é possível se ter uma base de como o equilíbrio e proporções relativas entre espécies químicas afetaria as propriedades de interesse (em um sistema biológico, por exemplo).

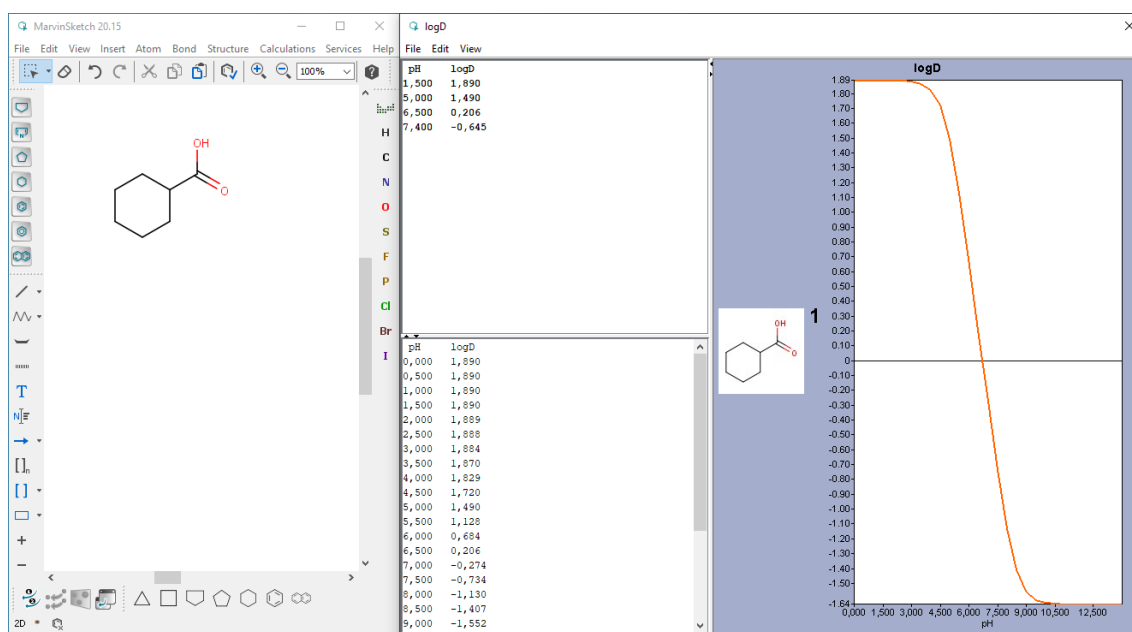


Figura 14. LogD obtido rapidamente com método puramente parametrizado no *MarvinSketch*.

Estruturas tautoméricas são o resultado de um equilíbrio dinâmico natural, onde uma única espécie química desse equilíbrio não é encontrada, mas sim uma distribuição de estruturas^{313,314}. Em compostos orgânicos, o caso mais comum envolve a migração de hidrogênio (tautomerismo prototrópico), o que resulta em outra função. A predição dessa propriedade é importante tanto para a análise populacional do sistema, como para o estudo adequado das conformações.

5.1.2. Procedimentos com GaussView e Gaussian

O *GaussView* 6 (Versão 6.0.16³¹⁵) é um suporte de interface gráfica que, além de ser capaz de criar e editar arquivos para cálculos, pode ler diversos tipos de arquivos contendo dados de sistemas atômicos (mesmo que esses arquivos sejam provenientes de outros programas). Esse software é importante tanto na criação e edição dos arquivos de cálculo quanto na interpretação e processamento dos resultados. A maioria dos programas de cálculo apresenta interface pouco amigável, mas o *GaussView* é uma interface mais interativa e autoexplicativa, com diversos recursos auxiliares para sua utilização. As estruturas na tela do *GaussView* são facilmente convertidas em formato com designações atômicas, coordenadas espaciais e ligações específicas, e os outros aspectos e definições importantes nos cálculos são inseridos facilmente através de painéis interativos.

O *Gaussian* 09 (Revisão A.02³¹⁶) é, na verdade, um pacote contendo vários softwares específicos para diversos tipos de cálculos, representações atômicas e moleculares, conjuntos de funções de base, e diversos protocolos e designações metodológicas (além de arquivos para exemplificação e exercício). As informações necessárias aos cálculos (definições metodológicas, informações atômicas e moleculares) são inseridas manualmente ou pela leitura de um arquivo de trabalho (input) criado em outro software, como o *GaussView*. Inserir os dados de entrada manualmente pode ser complicado, uma vez que a interface do *Gaussian* é bastante robusta (**Figura 15**), o que justifica a existência de diversos programas capazes de criar os inputs.

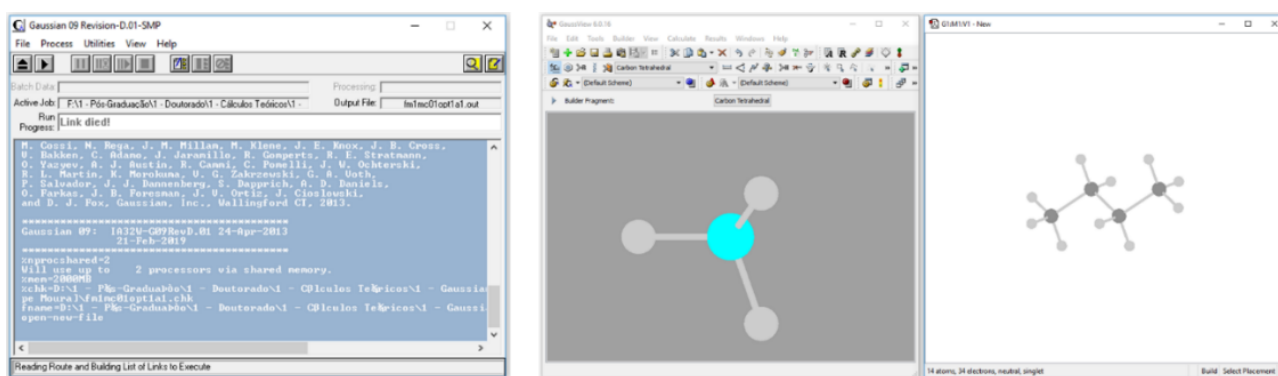


Figura 15. Interfaces do *Gaussian* 09³¹⁶ (Esquerda) e do *GaussView* 6³¹⁵ (Direita).

Após iniciar os cálculos, o *Gaussian* automaticamente realiza as operações computacionais e de maneira sistemática, com automatização interna projetada para gerar os operadores de cálculo específicos. Os resultados são salvos em arquivo de saída (output) e todas as informações podem ser acessadas diretamente nas matrizes numéricas e textos, ou com o auxílio

de suportes de interface. O uso de suportes de interface para análise dos resultados é incentivado (até mesmo para os mais experientes), porque os dados no output são editáveis, e o uso de leitores de texto podem abrir brechas para modificações indesejadas nos resultados.

5.1.2.1. *Energia Total de Estado Estacionário (Single-Point)*

A energia total de um sistema atômico (E_T) descrito pela CQC corresponde à energia resultante de uma configuração atômica em equilíbrio de forças (atrativas e repulsivas) envolvendo os elétrons e núcleos desse sistema. Tal energia está associada a um estado específico em que o sistema atômico é considerado estacionário em um único ponto energético e por isso a energia é dita de ponto-único (*Single-Point*, SP) em estado estacionário. No decorrer do texto, a sigla SP será usada para descrever os cálculos desse tipo, mas a energia SP não pode ser entendida como “a menor energia do sistema” exatamente (a não ser que o sistema esteja no mínimo global). Nos cálculos de energia SP, as melhores combinações de spin-orbitais são realizadas para uma disposição nuclear específica, de forma que os elétrons irão minimizar a força repulsiva entre núcleos e garantir que a energia nessas condições seja a menor em relação aos átomos isolados³⁸.

Embora átomos não possuam uma energia associada a repulsão nuclear, eles possuem uma energia associada à distribuição eletrônica. Nos átomos, os cálculos de energia de estado estacionário são negativos porque os átomos serão mais estáveis do que um núcleo positivo isolado de elétrons. Existe, tanto para átomos isolados quanto para moléculas, uma repulsão eletrônica, a qual contribui positivamente para a energia, mas quando os spin-orbitais são considerados e dão aos elétrons a possibilidade de ocupar os estados quânticos mais estáveis nos sistemas, a energia tenderá sempre a um mínimo, porque a distribuição quântica de elétrons em um átomo é a forma mais estável de organizar a estrutura eletrônica, segundo a QM^{39,267,270}. Em moléculas, a descrição quântica de uma ligação química envolve a forma como os orbitais atômicos se combinam para diminuir a energia do sistema atômico. As melhores combinações de orbitais levam a sobreposições mais efetivas e o resultado é justamente a menor energia para o sistema.

Todos os sistemas com coordenadas atômicas definidas podem ter sua energia de estado estacionário calculada. A necessidade das coordenadas atômicas definidas surge da importância em saber como os spin-orbitais serão combinados e quais as possibilidades para esse processo. Não é necessário que um sistema atômico tenha núcleos nas melhores posições possíveis para que se calcule a energia SP, pois para esse tipo de cálculo o mais importante é haver átomos em posições definidas. A otimização geométrica, que será detalhada a frente, é um processo que precisa de cálculos de SP para alcançar seu objetivo, mas os cálculos SP em si podem ser realizados

independentemente. A energia do estado estacionário pode ser vista como a energia mínima calculada para uma distribuição eletrônica específica em um sistema molecular de configuração nuclear definida²⁶⁴.

5.1.2.2. *Otimização Geométrica e Frequências Vibracionais*

A otimização geométrica (OPT) é um processo de variações de coordenadas atômicas que geralmente tem como objetivo a convergência para geometrias de menor energia (embora outros tipos de otimizações sejam possíveis^{VIII})³¹⁷. O algoritmo de OPT da geometria de Berny é baseado em um programa anterior desenvolvido por Schlegel³¹⁸ (2007). Durante a OPT, são feitos pequenos ajustes geométricos nas posições dos átomos (variando comprimentos e ângulos de ligação) e a cada novo conjunto de coordenadas é realizado um cálculo SP simplificado (isso informa o novo nível energético). O mínimo de energia potencial é alcançado segundo alguns critérios de convergência, que se baseiam nos componentes de força do sistema. Em teoria, as forças de repulsão devem ser equilibradas pelas forças de atração para que o sistema seja estável. Quando a variação dos componentes de força estiver abaixo de um valor pré-definido, considera-se que as partículas no sistema se atraem aproximadamente com a mesma intensidade com que se repelem, o que configura um equilíbrio de forças.

Além de comparar as forças na geometria anterior e na atual, o algoritmo também faz algumas comparações com geometrias posteriores, para verificar se as modificações sucessivas da estrutura levarão a uma mudança realmente pequena, abaixo dos valores pré-definidos^{11,263}. A raiz-média-quadrática (*Root-Mean-Square*, RMS) dos componentes de força e das modificações futuras também são computadas e devem ser inferiores a outros valores pré-definidos nos critérios¹¹. De forma simplificada, o algoritmo analisa a derivada da energia em função das coordenadas atômicas, o que gera a inclinação da curva associada à variação estrutural. Quando essa inclinação é inferior aos valores dos critérios de convergência, a diminuição de energia é muito pequena e a otimização não prossegue.

Quando os chamados critérios de convergência são alcançados, o cálculo de otimização termina e a molécula é dita convergida para uma geometria de energia mínima. Isso não significa que a energia do sistema molecular é a menor possível, e sim que o processo de otimização alcançou uma configuração geométrica que é um mínimo de energia em relação às modificações geométricas que podem ser realizadas a partir dali¹¹. Para explicar isso, deve-se lembrar que há barreiras

^{VIII} Em otimizações para mínimos energéticos, para estados de transição e para pontos de sela de maior ordem, o algoritmo padrão é o de Berny usando GEDIIS em coordenadas internas redundantes.

naturais em sistemas atômicos que às vezes impedem que uma conformação seja convertida em outra. A determinação do mínimo global (significando a conformação com a menor energia de todas) envolve a exploração de todas as possibilidades geométricas e mínimos locais do sistema, o que pode ser muito difícil para estruturas grandes, e com muitos graus de liberdade.

As frequências com que os núcleos vibram em sistemas atômicos são aproximadas na QM após a definição do efeito das distribuições eletrônicas. A carga nuclear efetiva, Z_{ef} , é utilizada para definir os componentes de força que se associam aos movimentos nucleares permitidos^{267,319}. Com base nessa aproximação, os núcleos se acomodam em regiões vibracionais que satisfazem critérios da QM e que permitem que a distribuição eletrônica atue como um tensor ou mola. Isso permite que os núcleos se afastem e se aproximem em uma condição de equilíbrio, sem que as combinações de funções sejam destruídas no processo^{11,38,264,269}. O controle da intensidade de oscilação faz o papel de uma excitação externa dos níveis de vibração e permite que diferentes tipos de sinais vibracionais sejam gerados.

As frequências vibracionais também são importantes porque permitem verificar se a otimização procedeu corretamente, bastando para isso que a OPT seja feita junto com o cálculo de frequência. Ao final da otimização, e mesmo que os critérios de convergência tenham sido alcançados, faz-se a verificação para confirmar que não há frequências vibracionais imaginárias (valores negativos). As frequências imaginárias sugerem que a otimização não concluiu a convergência para um mínimo global ou local, e que os cálculos devem ser refeitos com os ajustes necessários para contornar o problema. Por esse motivo, e pela importância de espectros vibracionais, todas as OPT com o *Gaussian* foram realizadas juntamente com cálculos de frequências vibracionais.

Em teoria, todas as vibrações de um sistema atômico ocorrem ao mesmo tempo, combinadas e mutuamente influenciadas pela natureza nuclear e eletrônica do sistema³⁸. Usando parâmetros internos, são geradas curvas combinando os vários sinais teóricos, o que reflete aproximadamente o comportamento dos espectros experimentais. Esses espectros teóricos são, nitidamente, mais “limpos” que os experimentais, porque na maioria dos casos existem muitas contribuições nos estudos experimentais que não são consideradas no estudo teórico.

5.1.2.3. *Cargas Atômicas, Superfícies de Potencial Eletrostático Molecular e Momentos de Dipolo Magnético*

As cargas atômicas não são propriedades calculadas diretamente pela QM, pois não são observáveis dentro dessa teoria. Essa impossibilidade se baseia no fato de que as densidades de

carga nas regiões atômicas para um sistema de muitos núcleos são distribuídas de uma maneira que só pode ser analisada probabilisticamente. Como a carga seria definida em função da presença ou ausência de elétrons nas proximidades de um certo núcleo, o modelo quântico não pode ser aplicado, já que os elétrons não estão em uma posição definida em relação ao núcleo. Assim, outros modelos devem ser utilizados para o cálculo dessa propriedade, e o *Gaussian* tem como padrão o cálculo pela teoria de Mulliken³²⁰. Nessa teoria, realiza-se uma análise populacional com base nas densidades eletrônicas do SCF, e a partir disso se faz uma partição da carga elétrica total do sistema entre os átomos^{320,321}.

Embora a teoria de Mulliken ainda seja muito aplicada para o cálculo das cargas atômicas em sistemas moleculares, ela apresenta algumas limitações, como a dificuldade em refletir efeitos indutivos em moléculas muito grandes. Tais limitações geram certas incoerências para alguns estudos específicos e outras metodologias costumam ser aplicadas nesses casos, mas todas acabam por reter parte das limitações gerais da teoria de Mulliken^{320–322}.

Usando-se as densidades eletrônicas SCF, também é possível gerar as distribuições de densidade de cargas elétricas ao longo do espaço. O mapeamento dessas distribuições permite obter as superfícies de potencial eletrostático molecular (*molecular electrostatic potential surface*, MEPS) dos sistemas atômicos. As superfícies geradas criam um volume sobre o sistema atômico e as distribuições de densidade de carga elétrica são ajustadas segundo escalas de cargas elétricas. As MEPS's permitem se ter uma ideia de onde estão as regiões de predominante polaridade (caráter nucleofílico ou eletrofílico, ou ambos), assim como regiões de predominante apolaridade.

A separação da densidade eletrônica entre os átomos permite uma série de análises para o sistema molecular. A deformação que a densidade eletrônica do átomo isolado sofre com relação ao átomo no sistema molecular também pode ser usada no cálculo da magnitude de redistribuição de cargas e momentos de dipolo magnético. Os momentos de dipolo são obtidos pelo cálculo do vetor que representa a distribuição de cargas no sistema³⁸. Esse vetor leva em conta a distribuição numérica de cargas e pode ser entendido como uma entidade que define o direcionamento das cargas ao longo da estrutura tridimensional do sistema molecular. Os valores numéricos de carga podem estar distribuídos na estrutura de forma não homogênea e assimétrica, de maneira que há um componente vetorial diferente de zero indicando a direção da distribuição assimétrica das cargas (normalmente, sinalizada no sentido da região negativa para a positiva)³²². Quanto melhor o método utilizado para descrever a estrutura eletrônica do sistema, melhor a aproximação das cargas nucleares e, também, melhor a descrição do momento de dipolo magnético do sistema (embora a qualidade na descrição de uma propriedade não seja proporcional à da outra).

5.1.2.4. Ressonância Magnética Nuclear

Pacotes de programas como o *Gaussian* são capazes de calcular os tensores de blindagem apropriados para a NMR, fazendo uso do HF, dos muitos métodos DFT e de métodos perturbativos^{11,264}. Os tensores de blindagem são aproximados pela suposição de efeitos magnéticos sobre os núcleos do sistema atômico. Na QQC, todos os núcleos podem ser facilmente estudados por NMR (hidrogênio e carbono são apenas os principais, principalmente com relação a compostos orgânicos). O efeito da estrutura sobre os tensores de blindagem (e, assim, sobre os sinais de deslocamento) é reproduzido com base na distribuição eletrônica do sistema após a otimização das combinações de funções de onda. Assim, geralmente se utilizam abordagens mais rigorosas para a descrição desses fenômenos.

Na presente tese, usou-se para reprodução dos tensores de blindagem nuclear e das susceptibilidades magnéticas o modelo de conjunto contínuo de transformações de *gauge* (*continuous set of gauge transformations, CSGT*)^{11,269}. Nesse modelo, os valores de campo tensorial são variados continuamente até que as constantes de blindagem mais apropriadas sejam definidas com relação a alguns parâmetros internos. A tensão nuclear ou resistência ao torque causada por um campo externo é então calculada e os espectros podem ser gerados, utilizando-se valores teóricos para núcleos específicos padronizados^{11,267}. Os espectros de NMR foram gerados segundo os parâmetros internos do *Gaussian* e *GaussView*, com referência aos valores do Tetrametilsilano (TMS) obtidos com abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p).

5.1.2.5. Parâmetros Eletrônicos e Orbitais Moleculares

Os OM's são obtidos após a combinação linear de orbitais atômicos. Essa combinação depende do nível de teoria e das funções de base utilizadas na descrição dos spin-orbitais (e, assim, na descrição das funções de onda)³⁸. Os ajustes paramétricos utilizados em alguns métodos SE geralmente fazem com que tais combinações sejam boas para a descrição de sistemas simples, como moléculas orgânicas com poucos átomos de elementos diferentes de hidrogênio e oxigênio. Na DFT, encontram-se situações em que a aplicação dos ajustes e simplificações acabam por causar impacto negativo e substancial na maneira como são gerados os OM's. Com o B3LYP (funcional que será detalhado em outro momento), por exemplo, alguns problemas são detectados para a formação tridimensional dos orbitais, mesmo quando os dados de energia e de otimização estão aceitáveis e coerentes¹¹. Ainda assim, os OM's tridimensionais gerados com abordagens SE e DFT são muito úteis e tem sido cada vez mais usadas em análises de sistemas atômicos.

As funções de base utilizadas para átomos são combinadas pelo uso de abordagens matemáticas que garantem que as propriedades quânticas sejam mantidas. Os OM's são soluções para as expressões quânticas e são também processáveis pelo Hamiltoniano e outros operadores. Os resultados indicam que a formação dos OM's gera estados quânticos de menor energia que podem ser ocupados pelos elétrons^{38,264,267}. Por razões de simetria matemática, são gerados também estados de maior energia correspondentes e ocupáveis que são também soluções para o sistema. Tais estados são denominados orbitais moleculares antiligantes (OM's antiligantes, comumente representados por OM*'s) e, quando ocupados, indicam que o sistema está tendo a contribuição de uma combinação de orbitais atômicos “desestabilizante”.

Os resultados obtidos com o *Gaussian* contêm diversos dados importantes para a análise das propriedades dos OM's, como sua representação tridimensional e suas energias. Com o *GaussView*, pode-se visualizar com praticidade as representações tridimensionais dos OM's e os diagramas de energia, com todos os OM's e OM*'s calculados. Esse aspecto teórico é de muita importância, pois apenas pelo uso de CQC é possível estudar com qualidade os aspectos eletrônicos intrínsecos que levam aos resultados experimentais observados por diferentes técnicas.

5.1.2.6. Varredura Diédrica Relaxada

Os CG's podem apresentar liberdades rotacionais, o que implica em diversas possibilidades conformacionais. Essas conformações podem ser analisadas pela rotação diédrica de uma sequência de átomos que permita esse tipo de rotação sem causar distorções inadequadas na estrutura (a ligação central a ser rotacionada não pode ser múltipla, e nem fazer parte de um anel de qualquer tipo). A análise conformacional dos CG's procedeu com varredura diédrica relaxada (*relaxed dihedral scan*, RS_{ϕ}), onde uma sequência de quatro átomos foi usada para definir um ângulo diédrico específico (A_{ϕ}), o qual foi rotacionado completamente (ou seja, em 360°) para verificação da energia em cada orientação dos CG's.

A abordagem relaxada permite ajustes geométricos que minimizam a E_T (basicamente os mesmos procedimentos da OPT regular com algoritmo de Berny). Dessa forma, a RS_{ϕ} pode ser entendida como uma OPT especial, mantendo-se um valor de A_{ϕ} especificado (o cálculo não irá modificar esse A_{ϕ} mesmo que seja prevista uma energia menor no processo). Usou-se variação de ângulo diédrico (ΔA_{ϕ}) em intervalos de 5° a partir da conformação de menor energia dos CG's. A menor E_T (da conformação mais estável) foi subtraída das E_T 's de cada etapa de rotação, gerando a variação energética da varredura diédrica (ΔE_{scan}), todas com valores iguais ou maiores que zero. A ΔE_{scan} é importante por permitir a comparação entre as energéticas de rotação de diferentes CG's.

5.1.2.7. Descrição e Notação dos Trabalhos Realizados com Gaussian

O *Gaussian* foi o principal programa usado na presente tese, e por isso no decorrer dos estudos teóricos apresentados haverá muitas menções às suas metodologias e abordagens. O detalhamento sobre os cálculos realizados pode ser simplificado de diversas formas, pois na maioria dos casos a informação relevante retém a mesma estrutura. A notação adotada para simplificar o detalhamento dos diversos cálculos realizados com o *Gaussian* segue os modelos do **Quadro 1**.

Quadro 1. Notação geral para todos os cálculos com *Gaussian* (procedimentos mais complexos serão descritos mais adequadamente quando necessário), e exemplos com detalhamento de seu significado.

Formato Geral: [Cálculo 2]{Solvente}//[Cálculo 1]{Solvente}>[Abordagem 2]//[Abordagem 1]	
Exemplos	Detalhamento do Cálculo
OPT>AM1/ZDO ^a	{OPT com abordagem AM1/ZDO}
SP//OPT>AM1/ZDO ^b	{SP com abordagem AM1/ZDO} após {OPT com abordagem AM1/ZDO}
SP//OPT>HF/STO-3G//AM1/ZDO	{SP com abordagem HF/STO-3G} após {OPT com abordagem AM1/ZDO}
SP//OPT(H ₂ O)>HF/STO-3G//AM1/ZDO ^c	{SP com abordagem HF/STO-3G} após {OPT usando IEF-PCM/H ₂ O com abordagem AM1/ZDO}
SP(H ₂ O)//OPT(H ₂ O)>HF/STO-3G//AM1/ZDO	{SP usando IEF-PCM/H ₂ O com abordagem HF/STO-3G} após {OPT usando IEF-PCM/H ₂ O com abordagem AM1/ZDO}

^aPara um único tipo de cálculo, apenas uma abordagem. ^bPara dois tipos de cálculo com exatamente a mesma abordagem, insere-se essa abordagem apenas uma vez. ^cCálculos com solvatação IEF-PCM apresentam o solvente usado entre parênteses (se foram usados os dois solventes, apresenta-se o termo “Solv”), e os sem solvatação não apresentam essa informação.

Embora essa notação consiga resumir bem o tipo de cálculo e abordagem aplicados, muitos outros aspectos são importantes para a obtenção e análise dos resultados. Quando necessário, será dado um maior detalhamento sobre cada procedimento realizado, aumentando assim a reprodutibilidade de cada estudo teórico. Em alguns casos, trechos do texto terão um formato mais característico de metodologia, mas estarão em resultados e discussões. Isso foi feito para que o entendimento sobre cada estudo de caso experimental ficasse mais coeso, sem a necessidade de retorno à metodologia.

5.1.3. Procedimentos com Discovery Studio Visualizer

O *Discovery Studio Visualizer* (DSV, Versão v19.1.0.18287³²³) facilita a análise tridimensional de arquivos contendo estruturas pequenas ou grandes como proteínas. Existem

diversas vantagens em seu uso, destacando-se as facilidades na manipulação de fragmentos proteicos, aminoácidos, moléculas de água, ligantes e cofatores. O software também possui parâmetros internos capazes de sinalizar ligações de hidrogênios, interações polares e apolares, e outras interações importantes.

Outras duas ferramentas inclusas no software são o cálculo do desvio da raiz-média-quadrática (*root-mean-square deviation*, RMSD) entre átomos, e a técnica “*superimpose by tether*” para maximização de superposição estrutural. Essa maximização da superposição aproxima mutuamente átomos correspondentes de diferentes estruturas, levando ao menor RMSD. Quanto mais próximo de zero o RMSD, mais próximas são as estruturas comparadas. O RMSD não diz exatamente a proximidade dos comprimentos e ângulos da ligação, mas indica a proximidade geométrica entre as estruturas comparadas. Essas duas ferramentas computacionais foram usadas tanto para análises de MDk quanto para comparações de estruturas orgânicas de interesse, pois não discriminam os tipos de moléculas.

5.1.4. Procedimentos com ADVina

Para os estudos de MDk com ADVina, usou-se estruturas de banco de dados de proteínas (*Protein Data Bank Structure*, PDBS) de site tido como referência para esses dados, o *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank*³²⁴. Essas estruturas foram devidamente editadas de acordo com a necessidade dos cálculos (**Figura 16**), mas sem nenhuma otimização estrutural (isso significa que as coordenadas atômicas nas proteínas não sofreram alteração). As únicas mudanças geométricas ocorreram no redocking e apenas para os ligantes originais, que são as moléculas que já estavam ligadas às proteínas. As coordenadas de centralização das caixas de grade (*grid box*) foram definidas com base na posição dos ligantes originais, bem como pela exploração de outras regiões onde o *ADVina* mostrasse possibilidade de acoplamento interessante. Os resultados principais são os modos de encaixe e a energia da afinidade do acoplamento ligante-proteína (*Energy of Molecular Docking Affinity*, $E_{MDk-Aff}$). Além disso, os parâmetros internos do *DSV* indicam interações moleculares compatíveis com ligações de hidrogênio e interações de London, além de atribuir valores de intensidade.

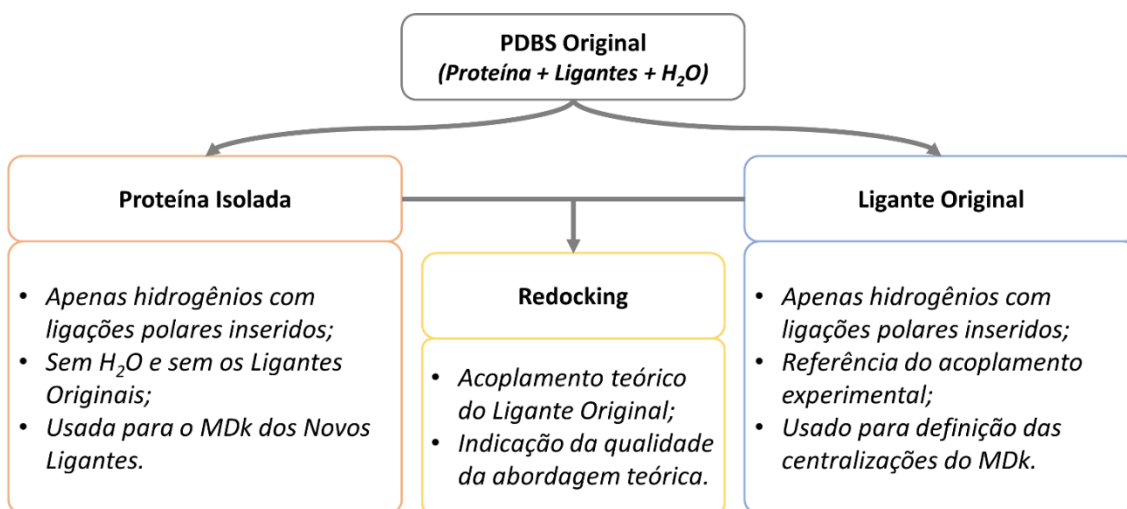


Figura 16. Esquema da edição e uso das PDBs's no MDK.

No MDK, define-se um espaço tridimensional que envolve a região/cavidade proteica considerada como sítio ativo (em termos teóricos, sítio de ligação, porque o conceito de sítio ativo tem outros significados)²⁶⁹. A molécula selecionada como ligante (o ligante original no caso do redocking, ou o novo ligante) será colocada nesse espaço tridimensional, e deverá se ajustar segundo o modelo de MM para ter as melhores interações com a cavidade proteica. O espaço tridimensional geralmente é subdividido em partes menores com um volume especificado, e os átomos ficam localizados em partes específicas conforme a configuração estrutural da proteína e do ligante. Cada subdivisão naturalmente irá conter algum número de pontos de carga (átomos), e sua interação com outras subdivisões será computada de acordo com o ambiente experimental^{38,269}. As moléculas inseridas na região também serão computadas, e em várias configurações posicionais possíveis, até que sejam adquiridas as menores energias relativas. Os melhores acoplamentos correspondem às situações em que os pontos de carga têm atrações maximizadas e repulsões minimizadas (o reflexo é a menor energia).

Embora o modelo da MM para a distribuição eletrônica e interações entre átomos não seja o mais adequado para a descrição de sistemas moleculares, ela ainda é aplicável nos casos de sistemas onde efeitos térmicos podem influenciar na natureza molecular. Quando se consideram essas condições, as propriedades moleculares podem ser afetadas de tal forma que o modelo da MM se torna mais próximo. Lidando com macromoléculas como enzimas e o pouco controle térmico de alguns ensaios bioquímicos, espera-se que um modelo de MM apresente boa qualidade^{38,264}, o que se confirma pelo grande número de publicações relatando ótima sobreposição de estruturas experimentais e teóricas (muitos valores de RMSD menores que 2).

5.1.5. *Procedimentos com MollInspiration Online*

Embora não tenham sido descritas separadamente, as metodologias puramente parametrizadas são bastante comuns em meio aos métodos de química teórica. A plataforma online *MollInspiration*³²⁵ dá acesso à programa que faz uso desse tipo de tratamento para sistemas atômicos. Nesse programa, o mais relevante é identificar átomos e a quem esses átomos estão ligados. Isso é possível porque as propriedades são obtidas em bancos de dados que retornam valores com base em átomos e grupos de átomos (os parâmetros selecionam valores bem definidos). Não é necessário um cálculo com base em disposição de átomos, o que reduz drasticamente o curso computacional. Assim, há uma rapidez impressionante para obtenção de resultados por esses métodos, mas junto a isso há também uma negligência significativa de propriedades do sistema.

Não havendo necessidade de geometria para o uso desse programa, obteve-se códigos em formato *Simplified Molecular-Input Line-Entry System* (SMILES) com *MarvinSketch* (no site, é possível usar arquivos em formato “.mol”, que contém informações de geometria, mas isso não afeta os resultados obtidos). Os códigos SMILES foram usados para gerar o volume molecular (V_{Mol}). O amplo banco de dados se baseia em resultados experimentais e teóricos, definidos após estudos de grande quantidade de moléculas.

5.1.6. *Procedimentos com GROMACS*

O *GROMACS* (versão 2019^{326–329}) é um pacote de programas versátil de MD, usado para simular a dinâmica (segundo equações newtonianas) de sistemas com centenas ou até milhões de partículas. Ele foi projetado principalmente para biomoléculas como proteínas, lipídios e ácidos nucléicos onde há muitas interações envolvendo átomos ligados entre si^{IX}, o que gera maior complexidade. No entanto, como o *GROMACS* é extremamente rápido no cálculo de interações intra e intermoleculares (que são simulações mais comuns), muitas pesquisas têm focado em sistemas não biológicos, como polímeros³³⁰.

Uma das mais atraentes potencialidades desse software é a possibilidade de salvar em formato de vídeo todo o processo dinâmico definido, o que permite uma observação adequada das interações que ocorrem no sistema atômico.

^{IX} Embora seja comum discriminar ligações químicas e interações moleculares, na MD os átomos ligados apresentam (além da conexão) o efeito de interações entre si (daí o termo em inglês “bonded interactions”) que afetam sua dinâmica e a mecânica total do sistema.

5.2. Metodologias Específicas dos Estudos Teóricos de Casos Experimentais

Agora que a base geral dos procedimentos com os programas foi descrita, serão inseridas as metodologias de estudo aplicadas a cada caso experimental. Se houver necessidade, alguns aspectos metodológicos serão mais bem descritos ou até revistos na apresentação dos resultados.

5.2.1. Descrição Metodológica dos Estudos Teóricos do CE1

A conformação inicial do LS foi baseada em conformação experimental do BetAc³³¹ (**Figura 17A**), mas outras publicações foram usadas para comparação com os outros LPT's. Otimizações preliminares (OPT>PM6/ZDO) foram realizadas para facilitar o processamento por abordagens mais exigentes. Para facilitar as discussões, o C3 marca o lado esquerdo do LS, e o C17 marca o lado direito (**Figura 17B**). No plano de pequena curvatura formado pelos anéis, o C27 marca o lado de trás do LS, e o C28 marca o lado da frente (**Figura 17C**).

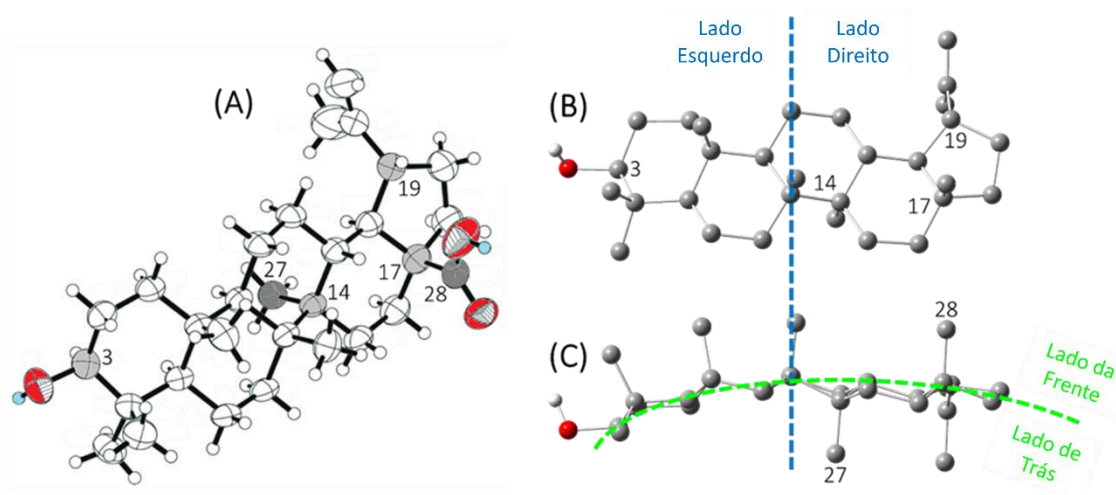


Figura 17. Conformação experimental do BetAc³³¹ (A), e perspectivas que mostram os lados esquerdo e direito (B), e lados de trás e da frente (C).

5.2.1.1. Metodologia da Análise Conformacional

Usou-se RS_φ//OPT>B3LYP/3-21G para análise dos CG's mais interessantes, os quais ocorrem em quatro posições, designadas como A (C3), B (C14), C (C17) e D (C19) para melhor diferenciar as conformações encontradas (**Figura 18**). As conformações de mínimo (C_{Min}) e máximo (C_{Max}) energético foram nomeadas com C_{Min}-W# ou C_{Max}-W# (onde W é a designação da posição, e o # é um número discriminante). Outras conformações interessantes que apareceram nas curvas como inflexões (pontos onde parecia que se formaria uma C_{Min} ou C_{Max}) são nomeadas com C_{Inf}-W#. Há também conformações inconsistentes que são resultantes de problemas de convergência. Isso

não sugere um erro na RS_ϕ , mas que os ajustes geométricos durante a rotação levaram a uma conformação que a OPT foi incapaz de reverter. As conformações inconsistentes obtidas devido a esses problemas são marcadas com asterisco (C_{Min}^* e C_{Max}^*). Como a RS_ϕ partiu das conformações de menores energias, a primeira conformação é sempre identificada como C_{Min}^{W1} , e a ΔE_{Scan} de qualquer conformação é obtida em comparação a E_T da C_{Min}^{W1} .

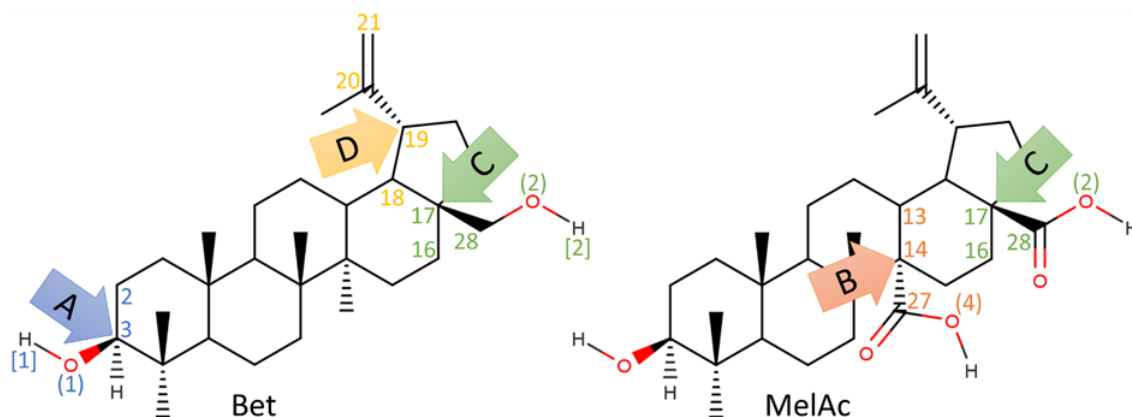


Figura 18. Sequências atômicas selecionadas para a RS_ϕ , resumidas em dois compostos, com as setas coloridas indicando as designações das posições (o C17–C28H₂OH do Bet tem dois ângulos diédricos importantes, e por isso cinco átomos fazem parte de sua sequência).

As sequências C2C3O1H1 (do C3–O1H) e C18C19C20C29 (do C19–C20(CH₃)=CH₂) ocorrem em todos os LPT's. A sequência C16C17C28O2 corresponde à hidroxila no Bet, e carboxila no BetAc e no MelAc. A sequência C13C14C27O4 ocorre apenas no MelAc, o único com CG interessante na região B. Os CG's C3–O1H, C14–C27OOH, C17–C28OOH e C19–C20(CH₃)=CH₂ têm apenas um ângulo diédrico interessante. O C17–C28H₂OH no Bet, por outro lado, tem dois ângulos diédricos exploráveis (o C16C17C28O2 e o C17C28O2H2), o que justifica seu distinto estudo.

5.2.1.2. Metodologia dos Cálculos Mais Exigentes

Os LPT's e derivados em suas conformações de menor energia (após RS_ϕ) foram submetidos à SP//OPT>B3LYP/6-311G(2d,p), seguida de SP(Solv)>B3LYP/6-311G(2d,p) (com CHCl₃ e (CH₃)₂SO). A OPT procedeu sem IEF-PCM porque um estudo comparativo demonstrou um grande aumento de custo computacional com pequeno impacto geométrico e energético. Como descrito, todas as OPT's procederam junto com cálculo de frequências vibracionais, e os espectros foram também obtidos. Em alguns casos, propriedades importantes resultantes de cálculos menos exigentes foram usadas, mas geralmente para verificação da qualidade dos níveis de teoria.

5.2.1.3. Metodologia de Estudo de Acoplamento Molecular Ligante-Proteína

As estruturas dos LPT's e derivados (obtidas após OPT>B3LYP/6-311G(2d,p)) foram editadas no DS, fazendo-se a remoção dos hidrogênios apolares (todos aqueles ligados à carbono). Além disso, os parâmetros internos do DSV usam como referência de meio um pH básico (próximo do biológico), o que remove hidrogênios ácidos do sistema atômico, e assim as carboxilas do BetAc e MelAc foram desprotonadas.

Os LPT's e derivados foram submetidos à MDk com *ADVina*, com caixas de grade de dimensões cúbicas de 30×30×30 Å, e centralizações de caixa (*Box Centralization*, BC) baseadas^x nas regiões dos ligantes originais (*original ligand*, OL). O redocking procedeu com expansão das dimensões de caixa (*Box Dimensions*, BD). As PDBS's selecionadas estão associadas ao carregamento biológico (*Human Serum Albumin*, 2BXD³³²), à atividade antimalárica (*Enoyl-Acyl Carrier Reductase*, 1NHW³³³), e à atividade da cloroquina como desativador proteico (*Plasmodium falciparum lactate dehydrogenase*, 1CET³³⁴). Os códigos usados são os mesmos dos arquivos no bando de dados online, para facilitar a reprodução desses resultados. As PDBS's foram editadas, com remoção de moléculas de água e dos hidrogênios desnecessários (os apolares e os ácidos).

5.2.1.4. Metodologia de Estudo de Dinâmica Molecular dos Clusters

Para explorar a estabilidade e flexibilidade conformacional (global e local) dos sistemas 2M, 3M e 24M do BetAc e MelAc (os nomes ficam como segue no **Quadro 2**) em meio aquoso, foram realizadas simulações de MD com campo de força CHARMM36³³⁵ do site "The Official CHARMM General Force Field Server" (CGenFF)³³⁶, e para água foi utilizado o modelo TIP3P³³⁷. Em todos os casos se usou caixa cúbica para as simulações. Para o cálculo das interações iônicas de longo alcance foi usado o método Ewald de Malha de Partículas (*Particle Mesh Ewald*, PME)³³⁸. As ligações covalentes em que átomos de hidrogênio estão presentes foram restritas com Solucionador de Restrição Linear (*Linear Constraint Solver*, LINCS)³³⁹. Para cada sistema, uma minimização de 50000 etapas foi usada, seguida de corrida de equilíbrio em etapas cujos tamanhos variaram de 100 ps a 2 fs. A pressão de referência (1 bar) foi controlada utilizando o método Berendsen³⁴⁰ com um acoplamento a cada 2 ps, e a temperatura foi controlada com termostato de Berendsen modificado³⁴¹, com acoplamento a cada 0,1 ps.

^x Alguns resultados foram obtidos com a mesma centralização de *redocking*, mas em outros casos os estudos preliminares mostraram regiões próximas com melhores valores de E_{MDk-Aff}.

Quadro 2. Sistemas estudados por MD em nível de MM, com identificações usadas e número total de átomos nos sistemas (o total de átomos inclui as moléculas de solvente).

Sistema	Identificação	Total de Átomos
Duas Moléculas de BetAc	2M-BetAc	12216
Três Moléculas de BetAc	3M-BetAc	16191
Vinte e Quatro Moléculas de BetAc	24M-BetAc	64056
Duas Moléculas de MelAc	2M-MelAc	12141
Três Moléculas de MelAc	3M-MelAc	16074
Vinte e Quatro Moléculas de MelAc	24M-MelAc	64020

Diversos resultados foram obtidos para análise de estabilidade e aspectos mecânicos das interações nos sistemas. Obteve-se o RMSD ao longo de todo o período, assim como a flutuação da raiz-média quadrada (*root-mean-square fluctuation*, RMSF), que mensura a flutuação das posições atômicas em relação aos valores médios. Os valores de RMSD e RMSF são gerados pelo programa em nanômetros (nm), equivalente a $10 \times \text{Å}$. Também foram obtidos os raios de giração (R_g), frequência de ligações de hidrogênio, e a energia de interação de curto alcance (*short range interaction energy*, E_I), decomposta em termos de Coulomb (E_{I-C}) e Lennard-Jones^{342,343} (E_{I-L}).

5.2.2. Descrição Metodológica dos Estudos Teóricos do CE2

A primeira etapa do estudo teórico focou em estruturas baseadas na MAni, generalizadas aqui como componente orgânico (*organic component*, OC). Depois de busca em banco de dados/arquivos de cristalografia^{344,345}, encontrou-se estruturas interessantes para a produção da superfície de nano-SiO₂, o componente inorgânico (*inorganic component*, IC). Após análise dos componentes separados, realizou-se estudo das interações entre eles. A seguir se descreve mais sobre os cálculos realizados, mas em nenhum deles se utilizou solvatação.

5.2.2.1. Metodologia de Estudo da MAni e de Seus Polímeros

Analisou-se comparativamente a unidade monomérica em relação à extensão e tipos de cadeia. Mas um outro aspecto interessante foi a análise comparativa das extremidades das cadeias poliméricas. Em princípio, a estequiometria impõe que uma extremidade termina com grupo $-\text{NH}_2$, enquanto a outra extremidade terá apenas hidrogênio ligado ao C-*para*. No entanto, em uma cadeia polimérica grande, de dezenas ou mais unidades monoméricas, é possível imaginar que um modelo mais representativo da cadeia polimérica tenha nitrogênio ligado à cada C-*para* (essa aproximação

pode ser entendida como uma “expansão mais regular”^{XI} do sistema). Assim, os OC’s também foram diferenciados por terminações de cadeia. Com isso, os sistemas atômicos de estudo se tornaram mais diversificados, o que exigiu uma organização sistemática. As principais distinções são explicitadas nos nomes por:

- 1) Tamanhos de Cadeia:** Identificadas por um número logo ao final do nome básico do OC, e que representa a quantidade de unidades monoméricas. A MAni, sendo a unidade monomérica inicial, não apresenta essa distinção. Os OC’s com duas, três e quatro unidades monoméricas recebem o nome geral PAni2, PAni3 e PAni4, respectivamente.
- 2) Tipos de Cadeia:** Identificadas por uma letra maiúscula separada por hífen ao final do nome geral. Os OC’s de uma, duas e três unidades monoméricas foram estudados em forma mais simples, representando a Leucoesmeraldina, e assim todos recebem a letra A. Os OC’s de quatro unidades monoméricas foram estudados em todas as três formas, recebendo a letra “A” (para Leucoesmeraldina), “B” (para Base Esmeraldina) e “C” (para Esmeraldina Diprotonada).
- 3) Terminações de Cadeia:** Identificadas pelos números 1 (quando apenas uma extremidade apresenta –NH₂) e 2 (quando as duas extremidades apresentam –NH₂). Para garantir que as comparações fossem mais adequadas, até mesmo o OC com uma única unidade monomérica (a MAni) foi estruturado dessas duas formas.

Após toda essa organização, estruturou-se os doze OC’s, e as identificações de cada átomo relevante puderam ser feitas de forma padronizada (**Figura 19**). Todos esses OC’s foram submetidos à análise preliminar com SP//OPT>B3LYP/3-21//PM6/ZDO (mas cujos resultados também foram importantes), e posteriormente se realizou cálculo SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31(d), para obtenção de diversas propriedades.

^{XI} A aproximação é impactante em termos químicos, mas, como será visto, os efeitos sobre os resultados são interessantes, e sugerem (no entendimento do presente autor) que muitos polímeros deveriam ser trabalhados dessa maneira em estudos teóricos.

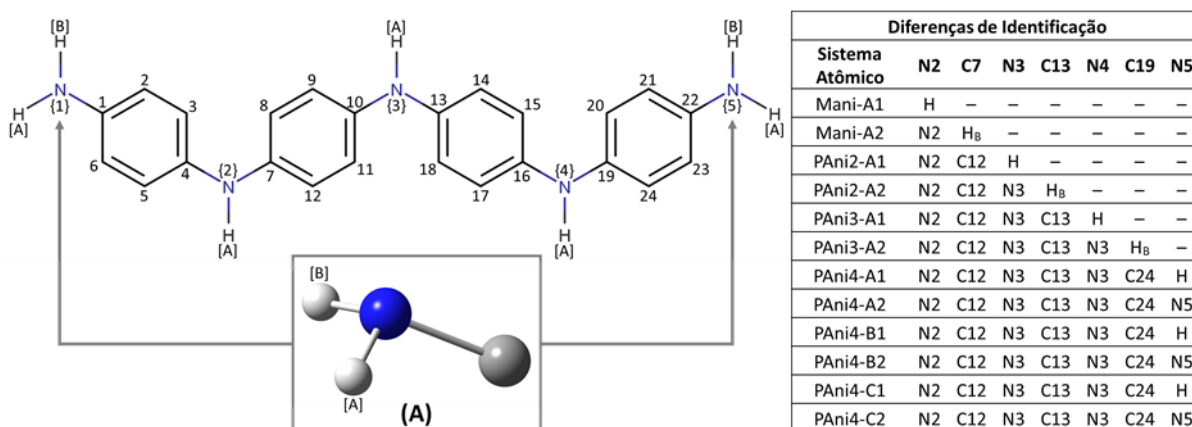


Figura 19. Identificação dos átomos mais relevantes, com quadro ilustrando as diferenças decorrentes da comparação entre sistemas atômicos variados, e orientação geométrica usada para definição dos hidrogênios de extremidade H_A e H_B (A).

As cadeias da PAni4-B1 e da PAni4-B2 foram assumidas da forma como são ilustradas em diversos artigos e livros, com os nitrogênios básicos ligados a um mesmo anel aromático (rever a **Figura 7C**), e as estruturas poliméricas estudadas nessa forma foram discriminadas pela letra grega α (PAni4-B1 α e PAni4-B2 α). No entanto, essa representação é apenas uma base, e por isso se decidiu explorar as outras estruturas com disposições diferentes dos nitrogênios básicos, discriminadas pela letra grega β (PAni4-B1 β e PAni4-B2 β). A explicação para o mecanismo pelo qual ocorrem as mudanças nas posições dos nitrogênios básicos é complexa, mas pode ser entendida como um tautomerismo prototrópico acompanhado por separação de cargas na estrutura.

Como houve comparação direta entre valores de E_T obtidos após abordagens de OPT diferentes, realizou-se um estudo comparativo da MAni-A1 com as principais abordagens SE, DFT e HF (vinte e sete abordagens no total). As conformações teóricas e experimentais dos OC's foram comparadas para demonstração da qualidade da abordagem principal de OPT.

5.2.2.2. Metodologia de Estudo da Superfície SiO₂

A superfície inorgânica de SiO₂ foi completamente baseada em estruturas experimentais^{346,347}. Após análise das camadas, obteve-se um grande fragmento que forma o plano nomeado Si₁₃₀(OH), com 633 átomos, composição Si₁₃₀O₃₄₁H₁₆₂ e massa molar de 9270,19 g×mol⁻¹. Essa grande superfície possui oxigênios de fronteira com valência incompleta, e a melhor forma de realizar estudos teóricos nessa condição seria pela consideração de oxigênios em forma -O⁻, significando valências completas em todos os átomos. No entanto, isso levaria a um sistema atômico com grande carga negativa, proporcional ao número de oxigênios de extremidade. Esse tratamento

se mostrou inadequado, porque uma carga tão negativa distribuída sobre a superfície teria grande impacto sobre as interações, e não refletiria adequadamente a energética dos sistemas estudados. Para que os cálculos procedessem com carga zero, considerou-se que as fronteiras da superfície SiO_2 possuem hidroxilas^{348–351}. Assim, realizou-se um único ajuste, a adição de hidrogênio aos oxigênios de fronteira (os oxigênios mais internos têm valência correta).

Após análise da MEPS dessa superfície maior (obtido com SP//OPT>B3LYP/3-21G//UFF/ZDO), gerou-se uma superfície plana menor, com área de aproximadamente 150 \AA^2 . Ressalta-se que os nomes escolhidos não refletem proporções de nenhum tipo, sendo apenas uma simplificação para facilitar a descrição dos IC's. Com isso se obteve uma estrutura representativa do IC, nomeada $\text{Si}_{21}\text{O}_2(\text{OH})$ (**Figura 20**), com 138 átomos, composição $\text{Si}_{21}\text{O}_{61}\text{H}_{38}$ e massa molar de $1604,11 \text{ g}\times\text{mol}^{-1}$.

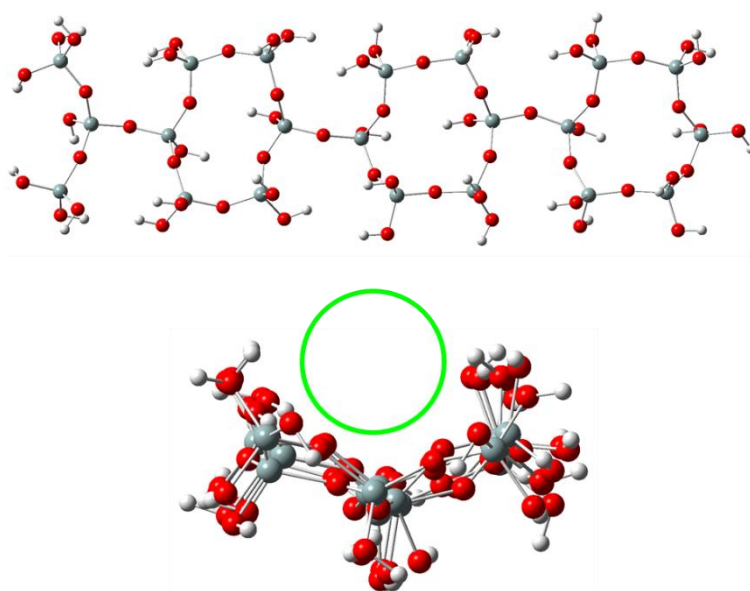


Figura 20. Superfície plana representativa do SiO_2 , nomeada aqui como $\text{Si}_{21}\text{O}_2(\text{OH})$ por ter hidrogênios nos oxigênios de extremidade (o círculo verde representa a região selecionada para deposição das estruturas).

Assumindo uma grande rigidez estrutural, e considerando por aproximação que uma OPT completa teria impacto negativo nos estudos, utilizou-se no *GaussView* recurso de “congelamento” de todos os átomos de silício e de oxigênio internos. Os oxigênios internos são aqueles que, obrigatoriamente, ligam-se a dois átomos de silício, o que exclui os oxigênios de fronteira, que ficaram livres para serem otimizados. No congelamento, as posições relativas de um conjunto de átomos selecionados são mantidas constantes, e nem a OPT ou qualquer outro tipo de cálculo é capaz de modificá-las. Dessa forma, apenas os átomos das hidroxilas de fronteira (não congelados) podem se ajustar ao ambiente, o que garante que não haverá mudanças intensas na geometria

geral, e permite uma redução do custo computacional. Aplicou-se ao IC abordagem SP//OPT>B3LYP/3-21G//Dreiding/ZDO, que combina dois níveis de teoria distintos: a MM para a OPT, e a DFT para o SP. As razões para o uso dessa metodologia combinando níveis tão distintos, incomum em estudos de rotina, serão mais bem descritas nos resultados e discussões.

5.2.2.3. Estudos da Interação Entre Componentes Orgânico e Inorgânico

Para garantir uma reprodução mais adequada das estruturas orgânicas em interação com a Si₂₁O₂(OH), abordagens em nível de QM precisam ser utilizadas, mas isso traria um imenso custo computacional, ou erros de OPT. Assim, optou-se por aplicar abordagens combinadas envolvendo MM e QM durante um mesmo cálculo. Para isso, usou-se o ONIOM (procedimento chave nessa etapa de estudo)³⁵²⁻³⁵⁵, com o qual se separa o sistema atômico em partes (ou camadas), e se define o tipo de abordagem para cada parte. As OPT's com ONIOM usam micro-iterações para trabalhar com os átomos nos diversos níveis selecionados, mas geralmente um dos níveis é o de MM (como será o caso aqui), pois não seria necessário o emprego desse procedimento se não houvesse a necessidade de uma redução tão grande da exigência computacional.

A OPT>UFF/ZDO, menos exigente, foi aplicada ao IC, e lembrando que os átomos de Si e O estão congelados (o que significa que apenas os hidrogênios puderam se ajustar). A OPT>PM6/ZDO, comparativamente mais exigente^{xii}, foi aplicada aos OC's, para melhor descrever os ajustes estruturais durante as interações com a superfície inorgânica. Após a OPT com essas abordagens, os sistemas atômicos como um todo foram submetidos à SP>B3LYP/3-21G. A variação energética de interação (ΔE_{Int}) foi mensurada com expressão combinando as energias dos componentes inorgânico e orgânico quando separados e quando em interação (**Equação 16**).

$$\Delta E_{Int} = \left\{ E_T^{(IC+OC)} \right\}_{\text{Com Interação}} - \left\{ E_T^{(IC)} + E_T^{(OC)} \right\}_{\text{Sem Interação}}$$

Equação 16

Na expressão acima, $E_T^{(IC+OC)}$ é a E_T após OPT de sistema atômico com IC e OC's em interação (reproduz o efeito de deposição). A $E_T^{(IC)}$ e a $E_T^{(OC)}$ são as E_T após OPT do IC e OC's em arquivos de input separados, sem nenhuma interação.

^{xii} Na comparação específica com a UFF/ZDO, mas sempre ressaltando que todas as abordagens SE são extremamente rápidas (e de qualidade inquestionável em termos de propriedades moleculares).

5.2.3. Descrição Metodológica dos Estudos Teóricos do CE3

Embora o estudo que deu origem a esse caso experimental tenha reportado um conjunto maior de compostos^{356,357}, apenas os alcaloides precursores e os derivados de etapas iniciais foram explorados aqui. Esses compostos são a EstNR e EstNS e seus derivados (**Figura 21**), e a IscNR e IscNS e seus derivados (**Figura 22**). É importante ressaltar que os termos das derivações (D1, D2 e D3) usadas no presente estudo de caso não têm nenhuma relação com aqueles do CE1. A conformação de partida do AS se baseou em estruturas publicadas^{44,80-83}.

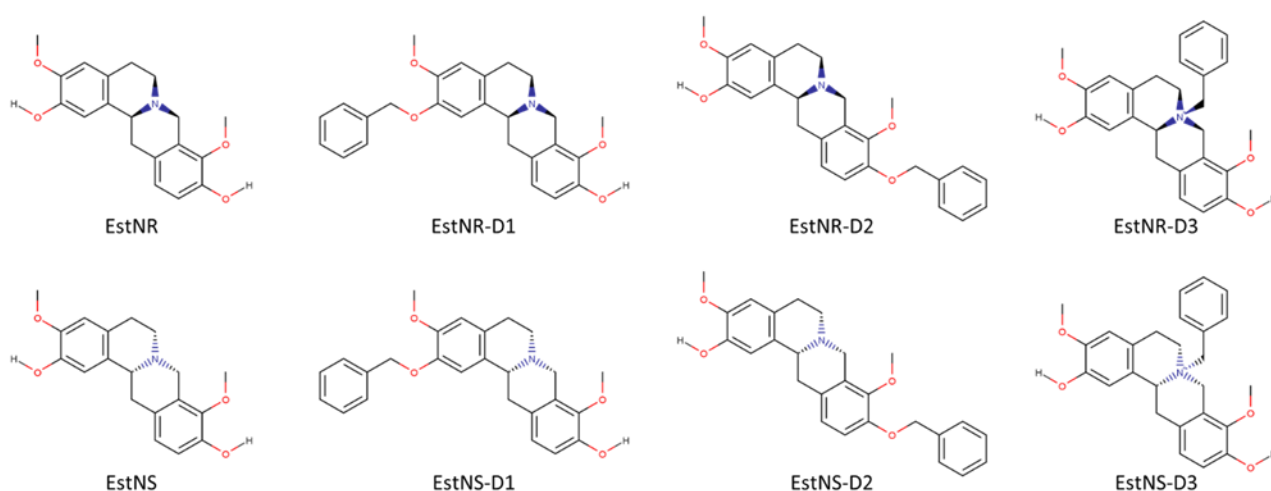


Figura 21. Estrutura em duas dimensões da EstNR e EstNS e dos derivados explorados na presente tese (a derivação corresponde à substituição ou adição de grupo Tolueno ao AS).

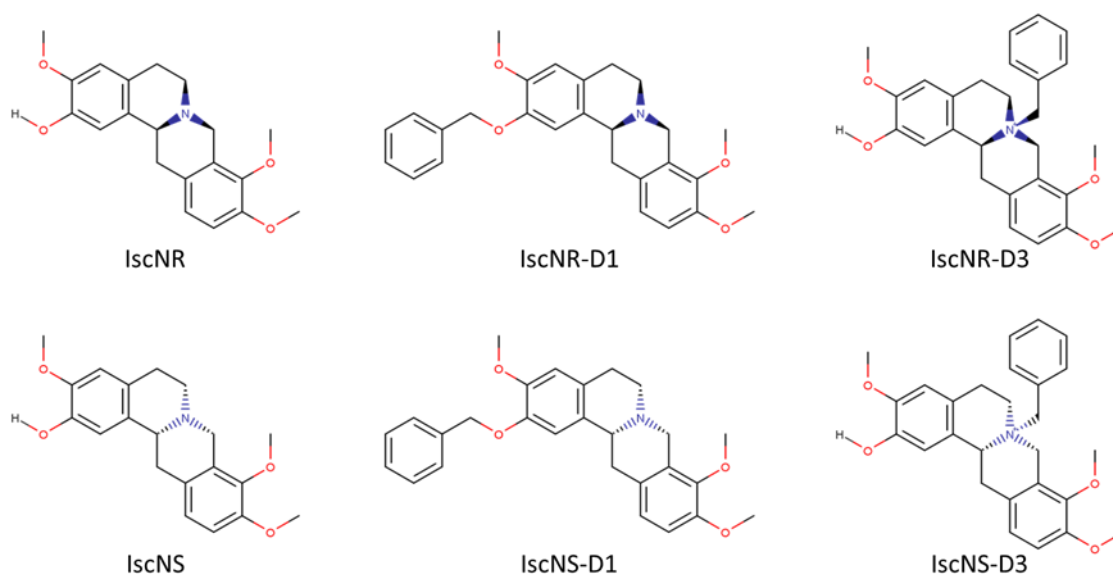


Figura 22. Estrutura em duas dimensões da IscNR e IscNS e dos derivados explorados na presente tese (a derivação corresponde à substituição ou adição de grupo Tolueno ao AS).

5.2.3.1. Análise Conformacional do AS e dos Principais CG's

A primeira etapa da análise das conformações possíveis para esses compostos foi a definição do comportamento do AS em relação à conformação do N1. As duas conformações, NR e NS, foram usadas como base para os derivados, o que dobrou o número de compostos estudados.

As regiões com metoxilas e hidroxilas dos alcaloides precursores foram submetidas à análise conformacional, mas não por RS_φ. Isso porque os tipos de CG's presentes e as características estruturais levam a conformações mais previsíveis, o que tornou desnecessário uma análise tão exigente de todos os níveis energéticos das conformações durante as rotações diédricas. As principais conformações, baseando-se em noções de repulsão estérica e em ligações de hidrogênio, foram submetidas à SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/3-21G. Os resultados permitiram um resumo das principais conformações, usando-se ainda a notação C_{Min} já mencionada, mas sem necessidade de C_{Max}. Além disso, as regiões agora são E (O1CH₃ e O2R1) e F (O3CH₃ e O4R2) (**Figura 23**), para que fiquem diferenciadas das regiões exploradas no CE1 (notar também que, no CE3, as conformações das regiões E e F combinam conformações de pares de CG's ligados aos anéis aromáticos, o que levaria à grande complexidade em estudos de RS_φ).

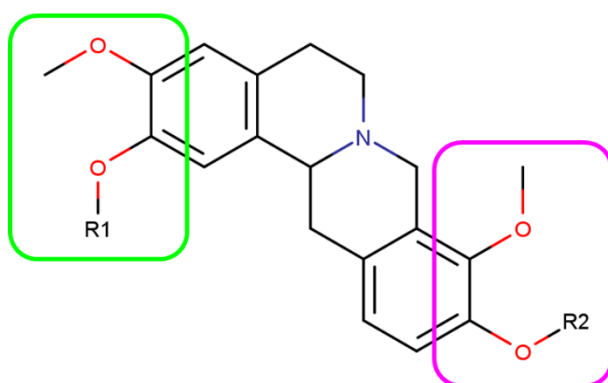


Figura 23. Regiões E (destaque verde) e F (destaque rosa) selecionadas para análise conformacional.

5.2.3.2. Valores de E_T e de μ , e MEPS's dos Alcaloides Neutros e em Forma Aniônica

A Est e Isc, em forma NR e NS, e os dez derivados provenientes desses alcaloides precursores foram submetidos à SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G. Com esses cálculos se obteve os valores de E_T e μ . Essa mesma abordagem foi aplicada aos principais reagentes e produtos teóricos das reações no sistema experimental, o que inclui sais orgânicos e inorgânicos e produtos laterais (maior detalhamento sobre eles será apresentado nos resultados e discussões, quando as equações para as reações forem mais bem descritas).

Ainda com os resultados dos cálculos descritos acima, gerou-se as MEPS's da Est e Isc (NR e NS) em formas neutra e aniônica, considerando-se apenas uma desprotonação de hidroxila (o que significa que a carga dos ânions explorados é -1 em todos os casos). Os parâmetros que definem as tonalidades das cores sofreram mínimos ajustes em alguns casos, mas apenas para melhorar o contraste e facilitar a percepção das diferenças na distribuição de densidades de cargas das formas aniônicas.

5.2.3.3. *Reação de Derivação Durante a OPT*

Após análise inicial, teorizou-se que as condições e propriedades moleculares seriam favoráveis à interação dos alcaloides com o reagente BrTol. Com isso, montou-se sistemas de estudo contendo as espécies em condições ajustadas que viabilizassem a interações entre as regiões nucleofílicas e eletrofílicas. A OPT>B3LYP/6-31+G desses sistemas levou aos produtos de reação investigados na presente tese, e a mesma abordagem demonstrou também como algumas reações laterais poderiam afetar o rendimento de reação.

5.2.3.4. *Energética de Formação dos Derivados*

Para verificar o impacto energético total das reações, usou-se as E_T 's para calcular as variações energéticas de reação, tendo como base o mesmo formalismo termodinâmico aplicado em estudos experimentais. Assim, a subtração das energias de produtos das energias dos reagentes foi usada para o cálculo da diferença energética de reação (ΔE_R), propriedades que mede se os sistemas finais têm menor energia ou não.

Como os valores de E_T foram obtidos com CQC em GP, os resultados de ΔE_R são apenas uma base para avaliar as tendências de reação, e em termos de energia apenas (fatores como a cinética e o efeito da solvatação são importantes para um entendimento mais amplo dos processos, mas não foram explorados na presente tese).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos teóricos desenvolvidos na presente tese foram separados por caso experimental. Dessa forma, cada particularidade pôde ser explorada sem o risco de confusão com as discussões. Naturalmente, o CE1 teve maior quantidade de resultados, pois apenas na parte final do desenvolvimento dos estudos foram explorados os outros dois casos experimentais. Ainda assim, uma grande quantidade de dados pôde ser obtida.

6.1. Resultados para o CE1: LPT's e Seus Derivados, e MD do BetAc e MelAc

A obtenção de conformação geométrica de menor energia pode representar o mais exaustivo e exigente estudo de química teórica, pois à medida que mais átomos e CG's são inseridos, mais combinações são possíveis. Esse tipo de análise, mais completa e geralmente demorada, não foi o objetivo no estudo do CE1, pois a conformação de partida se baseou em estrutura experimental, e reproduzir as propriedades com base nessa conformação era o principal interesse. Assim, mesmo que haja uma conformação de menor energia para o LS, a análise conformacional se limitou aos CG's mais interessantes fora dos anéis.

Os cálculos de $RS_{\phi}/OPT>B3LYP/3-21G$ permitiram uma boa análise dos impactos geométricos e energéticos da rotação diédrica dos CG's. Não se usou abordagem SE, mais rápida, para evitar problemas relacionados ao tratamento simplificado do carço dos átomos, e não se usou abordagens DFT ou HF mais rigorosas e complexas porque cada uma das oito rotações diédricas de 360° em intervalos de 5° equivale à setenta e dois cálculos de OPT. Além disso, os resultados da análise conformacional com abordagem simplificada forneceu C_{Min} 's que foram exploradas posteriormente com abordagem mais rigorosa, além de servirem de base para a estruturação dos derivados.

Como será visto, os CG's têm pequeno impacto sobre o LS, mas apenas quando uma conformação específica é assumida, a conformação de menor energia. Quando esses diferentes CG's sofrem alguma mudança conformacional, como o caso de uma rotação diédrica, o LS passa por evidentes ajustes, os quais podem ser mais ou menos intensos dependendo do tipo de CG rotacionado e de sua posição no LS. A explicação para diferentes conformações requer um entendimento amplo e adequado sobre os principais fatores que regem as geometrias de sistemas atômicos. E embora a análise superficial de efeitos estéricos, mesmo com uma ótima noção de geometria molecular, seja suficiente em vários casos, a desconsideração de todos os ajustes geométricos pode afetar o entendimento apropriado das conformações e suas diferenças energéticas.

6.1.1. Análise Conformacional dos Principais CG's dos LPT's

Para facilitar a discussão, os resultados das análises conformacionais foram separados por CG's. No entanto, esses valores de ΔE_{Scan} para os diferentes CG's podem ser comparados diretamente, já que se tratam com diferenças com relação a um valor mínimo. Assim, quando na comparação entre CG's diferentes, a interpretação que se faz é a de como as rotações diédricas afetam energeticamente os sistemas atômicos, partindo-se do menor nível energético deles.

6.1.1.1. C3–O1H em Todos os LPT's

Essa hidroxila é posicionada no lado esquerdo do LS. Como a conformação da estrutura é rígida e esse CG está distante das posições onde ocorrem os outros CG's (C14 e C17), era esperado que o comportamento do C3–O1H fosse similares em todos os LPT's, pelo menos em termos de rotação diédrica. Essa suposição se confirma pelas curvas de RS_{ϕ} , as quais são praticamente superpostas (**Figura 24**). As principais propriedades das C_{Min} e C_{Max} desse CG são exibidas nos anexos (**Tabela A6**). Demonstrando como o ΔE_{Scan} é interessante para comparação, note que as curvas são praticamente iguais em todos os LPT's, mesmo que suas energias e outras propriedades absolutas sejam tão distintas. O MelAc mostrou os maiores desvios de ΔE_{Scan} em relação aos outros LPT's, mas com diferenças de menos de $0,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. As oscilações dos valores são tão pequenas que a justificativa com base na diferença estrutural entre os compostos seria arriscada, no sentido de que as diferenças nos dados não permitem uma análise tão confiável. Os resultados sugerem que as transições passando pela terceira colina do gráfico são energeticamente desfavorecidas, ou seja, há um impedimento para as transições $C_{\text{Min}}\text{-A1} \leftrightarrow C_{\text{Min}}\text{-A3}$, então a mudança de uma conformação para outra deve passar pela $C_{\text{Min}}\text{-A2}$. Considerando o efeito estérico em uma análise inicial simplificada, as C_{Min} 's ocorrem com a ligação O1–H1 alternada em relação aos ligantes do C3 (H3, C2H₂ e C4(CH₃)₂), e as C_{Max} 's ocorrem com a ligação O1–H1 eclipsada em relação a esses mesmos ligantes, o que resulta nas seis conformações principais observadas na curva de RS_{ϕ} . Ainda com base em análise simplificada, a C_{Min} de menor energia seria aquela onde o H1 polar fica mais distanciado da região mais repulsiva, mas essa suposição não se confirma aqui, e a resposta para essa observação se fundamenta na análise detalhada de como a estrutura se ajusta às orientações desse CG.

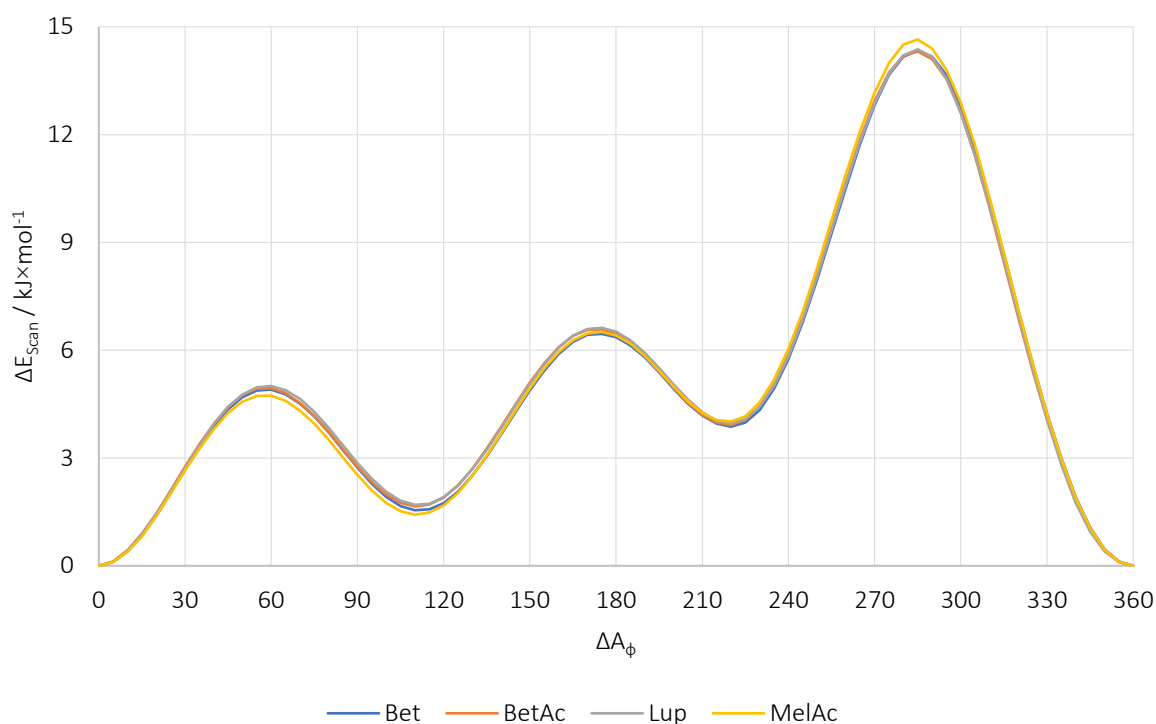


Figura 24. RS_{ϕ} do C3–O1H, com rotação completa do ângulo diédrico C2C3O1H1 em intervalos de 5°.

As conformações da hidroxila da Bet, sem nenhum motivo especial, serão usadas nessa etapa da discussão, tendo sido observado que as energias e conformações são bastante similares em todos os LPT's. A visualização aproximadamente alinhada à ligação C3O1 mostra as seis orientações da ligação O1–H1 que levam as C_{Min} e C_{Max} (**Figura 25**). Embora seja mais evidente com valores numéricos, a observação minuciosa mostra que, à medida que o H1 se distancia de regiões repulsivas e forma as C_{Min} , ocorrem ajustes no ângulo diretamente oposto que obrigam o O1 a se aproximar das regiões repulsivas (atentar para as pequenas setas verdes na figura). Esse ajuste ocorre porque o H1, em qualquer orientação da ligação O1H1, sente algum efeito repulsivo que causa o suave aumento do ângulo C3O1H1. Acompanhando e equilibrando esse aumento, o ângulo diretamente oposto, o $RC3O1$ (com R podendo ser H3, C2 ou C4), sofre uma suave redução, e com isso o O1 se aproxima de alguma das regiões repulsivas (ele sentirá maior ou menor efeito repulsivo, dependendo da orientação). O $C4(CH_3)_2$, com as metilas $C23H_3$ e $C24H_3$, forma a região mais repulsiva. Na C_{Min-A1} , o H1 não está tão distante do $C4(CH_3)_2$, mas isso é compensado porque o O1 se aproxima de uma região menos repulsiva com o H3 apenas. Na C_{Min-A2} , o H1 está mais distante do $C4(CH_3)_2$, mas com isso é o O1 que se aproxima dessa região mais repulsiva, e essa interação repulsiva tem um grande impacto na energia. Essa combinação na C_{Min-A1} , com o H1 um pouco distante do $C4(CH_3)_2$ e o O1 mais próximo do H3 (região menos repulsiva), resulta em menor energia do que a combinação na C_{Min-A2} , com o H1 bem mais distante do $C4(CH_3)_2$ e o O1 bem mais próximo

dessa região mais repulsiva. A combinação na $C_{\text{Min}}\text{-A3}$, com o H1 um pouco distante do $C4(\text{CH}_3)_2$ e o O1 bem próximo do C2H_2 , leva às maiores interações repulsivas (comparada à $C_{\text{Min}}\text{-A1}$ e $C_{\text{Min}}\text{-A2}$), e resulta na maior energia das três C_{Min} 's do C3-O1H .

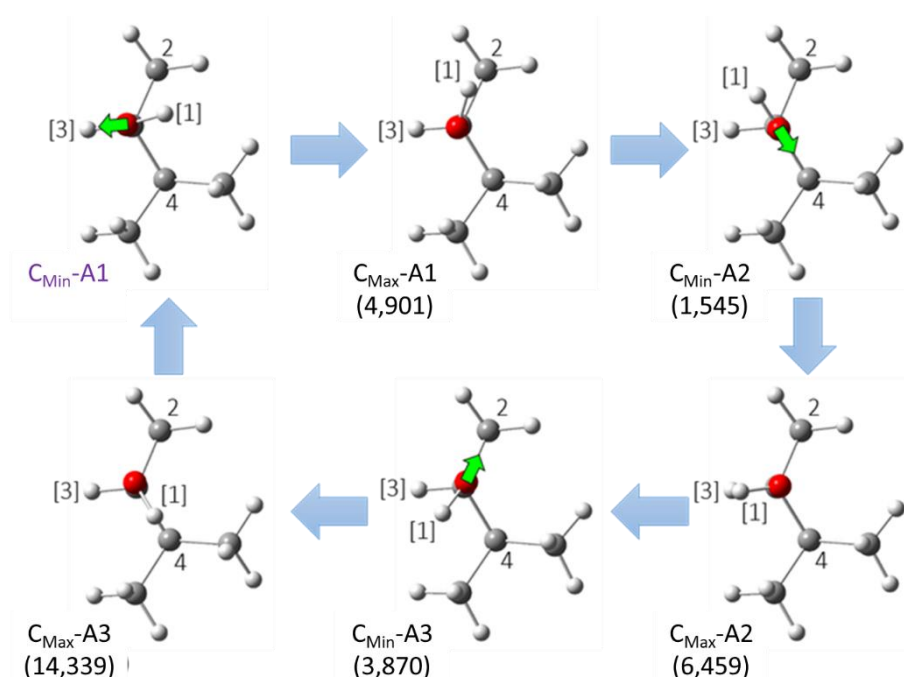


Figura 25. Principais conformações do C3-O1H na Bet, muito similar em todos os LPT's, com a setas azuis indicando o percurso RS_ϕ a partir da $C_{\text{Min}}\text{-A1}$ (nome roxo), e sutis ajustes que fazem o O1 se aproximar de regiões repulsivas (pequenas setas verdes).

Na conformação experimental usada aqui como referência para as estruturas³⁵⁸, e em outros estudos experimentais^{209,359}, a ligação O1H1 é orientada para o lado de trás do LS, diferentemente da $C_{\text{Min}}\text{-A1}$ (e teoricamente mais estável). Essa observação não torna o presente estudo incorreto, porque há um fator muito relevante em estudos experimentais que não foi considerado, as interações intermoleculares, que são importantes para a estabilidade de sólidos. A literatura mostra que alguns triterpenos pentacíclicos usam o C3-O1H em interações intermoleculares (**Figura 26**)^{209,359}.

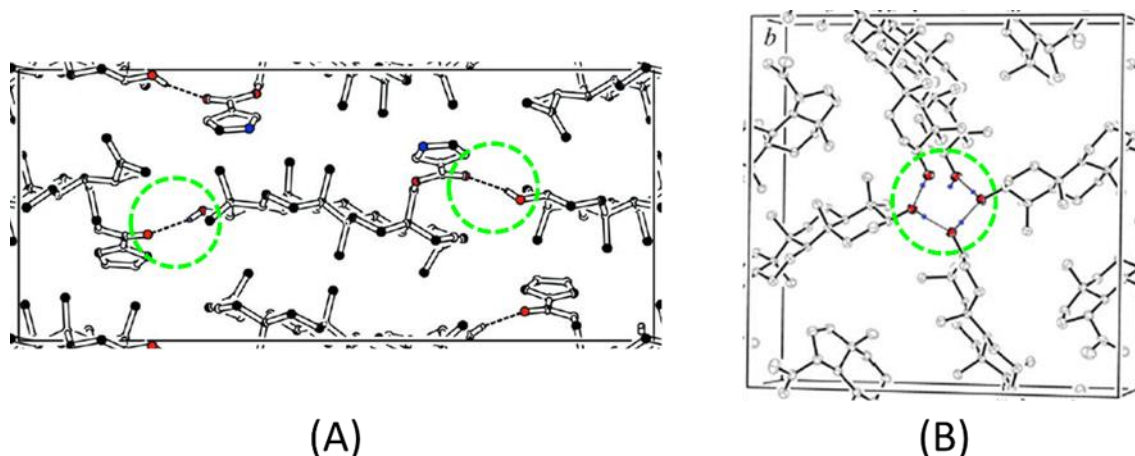


Figura 26. Conformações experimentais de derivados da Bet (A)³⁵⁹, e do Lup (B)²⁰⁹, ambos apresentando a ligação O1H1 orientada para o lado de trás do LS devido a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares (destacadas nos círculos vermelhos).

A $C_{\text{Min-A1}}$ do C3–O1H foi obtida aqui como a conformação de menor energia em moléculas isoladas, mas quando há a possibilidade de interações intermoleculares em sistemas reais, a estabilização pode ser tão grande que o CG irá passar por ajustes. Isso é esperado no caso de intensas ligações de hidrogênio, o que foi observado nos estudos anteriores pela significativa redução energética devido a interações intermoleculares entre CG's polares em agrupamentos moleculares do BetAc e do MelAc⁵⁵. Em adição a essas considerações, as transições que passam pelas primeiras duas colinas do gráfico não envolvem energias tão altas, e levam a conformações próximas daquelas verificadas experimentalmente. Assim, as moléculas podem convergir para conformações de maior energia individual se há uma redução da energia do sistema como um todo.

6.1.1.2. C14–C27OOH no MelAc

A rotação diédrica da carboxila em C14 no MelAc, ao contrário do que se observou para o C3–O1H, tem impacto significativo no LS, e a curva de RS_{ϕ} (**Figura 27**) se tornou mais complexa do que o esperado para esse CG em condições estruturais mais simples. As principais propriedades das C_{Min} 's e C_{Max} 's desse CG são exibidas nos anexos (**Tabela A7**). Na sequência de rotação diédrica até $\Delta A_{\phi}=45^{\circ}$, parecia que a primeira colina seria formada, mas nesse ponto ocorre uma inflexão. A partir da inflexão, a curva é ascendente e com grande inclinação, mas em $\Delta A_{\phi}=95^{\circ}$ se inicia a redução da inclinação até a $C_{\text{Max-C1}}$ em $\Delta A_{\phi}=110^{\circ}$. Após isso, a curva seguiu regularidade, e até houve formação de uma segunda colina com pico em $\Delta A_{\phi}=220^{\circ}$. Mas em $\Delta A_{\phi}=290^{\circ}$, a mudança da inclinação de ascendente para descendente é tão abrupta que um pico muito pontiagudo se forma. Devido ao comportamento da curva depois desse pico, o $\Delta A=295^{\circ}$ é considerado outra inflexão.

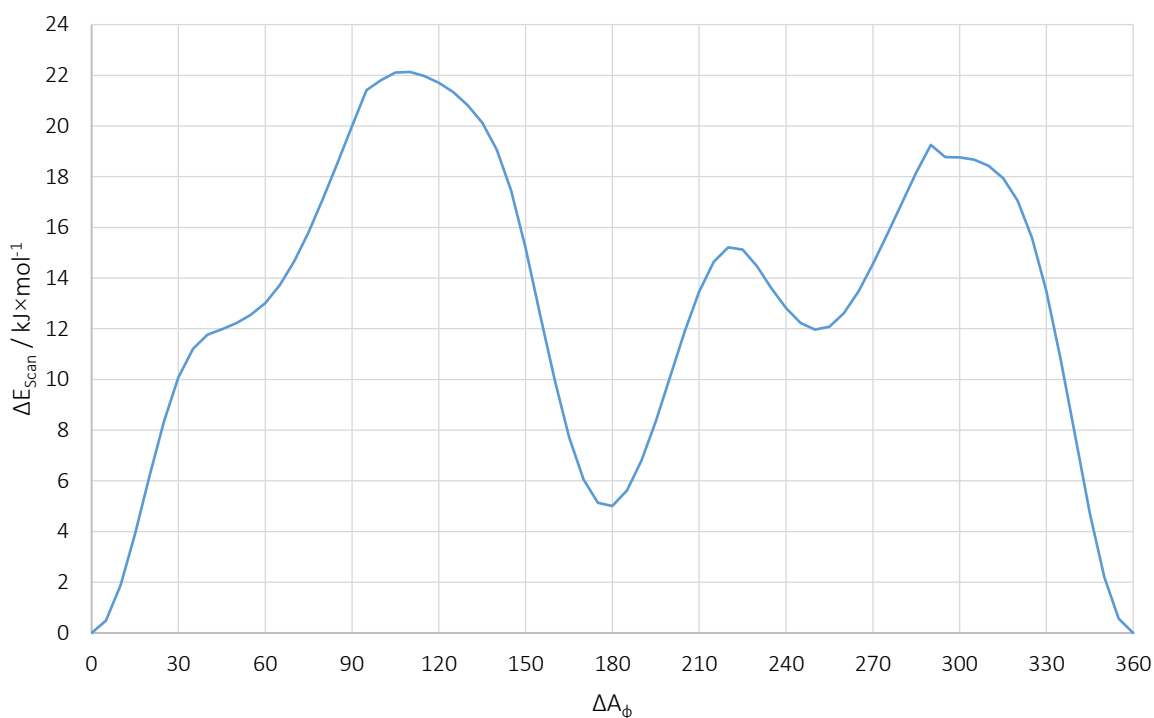


Figura 27. RS_ϕ do C3–O1H no MeIAc, com rotação completa do ângulo diédrico C13C14C27O4 em intervalos de 5°.

No C14–C27OOH, as partes que interagem com as regiões repulsivas são o O4H e o O5 (opositivos no C27). Já que o C14 se liga ao C8H, ao C13H e ao C15H₂, as ligações C27–O4H e C27=O5 deveriam se revezar em formas alternadas e eclipsadas, gerando três pares C_{Min}/C_{Max} . No entanto, as interações com essas regiões repulsivas são ofuscadas pelo impacto da rotação sobre o LS, que sofre evidentes distorções. Para entender o comportamento da curva, dois aspectos devem ser levados em consideração (**Figura 28**): (1) a posição mais centralizada do C14–C27OOH no LS; (2) a maior repulsão entre os CG's no lado da frente do LS. Os outros CG's estudados são menos centralizados, tendo assim rotações diédricas de impacto mais local, mas a rotação do C14–C27OOH afeta significativamente o LS inteiro. A curvatura é côncava para o lado de trás do LS porque há três metilas e uma carboxila se repelindo no lado da frente. A metila C30H₃ do C9–C(CH₃)=CH₂ não está tão perto do C14–C27OOH como a figura sugere, mas a rotação causa distorção até nessa região.

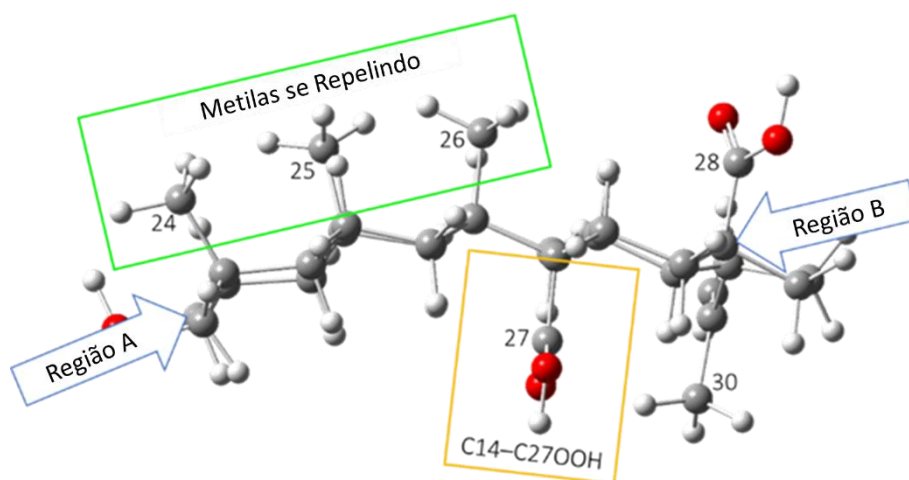


Figura 28. O plano dos anéis no MelAc, com região de intensa repulsão entre metilas causando a curvatura com concavidade para o lado de trás do LS, onde está o C14–C27OOH, o CG mais centralizado comparado aos outros avaliados nos lados esquerdo e direito.

As conformações com menores ΔE_{scan} orientam o O4H (na $C_{\text{Min-B1}}$) ou O5 (na $C_{\text{Min-B2}}$) o mais distante possível das regiões repulsivas C7H, C9H, C12H, C16H e C18H (**Figura 29**). Porém, nessas duas principais C_{Min} 's, a ligação C27–O4H não é alternada, e conseqüentemente a ligação C27=O5 não é eclipsada, mas nas duas conformações o comportamento pode ser visto como intermediário. Esse comportamento ocorre porque qualquer outra configuração diédrica distorce o LS, causando no processo a aproximação entre os CG's no lado da frente (isso leva a aumento energético). A primeira colina corresponde exatamente à $\Delta A_{\phi}=180^{\circ}$, o que basicamente troca as posições do O4H e do O5. A energia da $C_{\text{Min-B1}}$ é menor porque o O4H, mais volumoso que o O5, experimenta maior repulsão quando está próximo de C9H, C12H e C18H (essa proximidade ocorre na $C_{\text{Min-B2}}$).

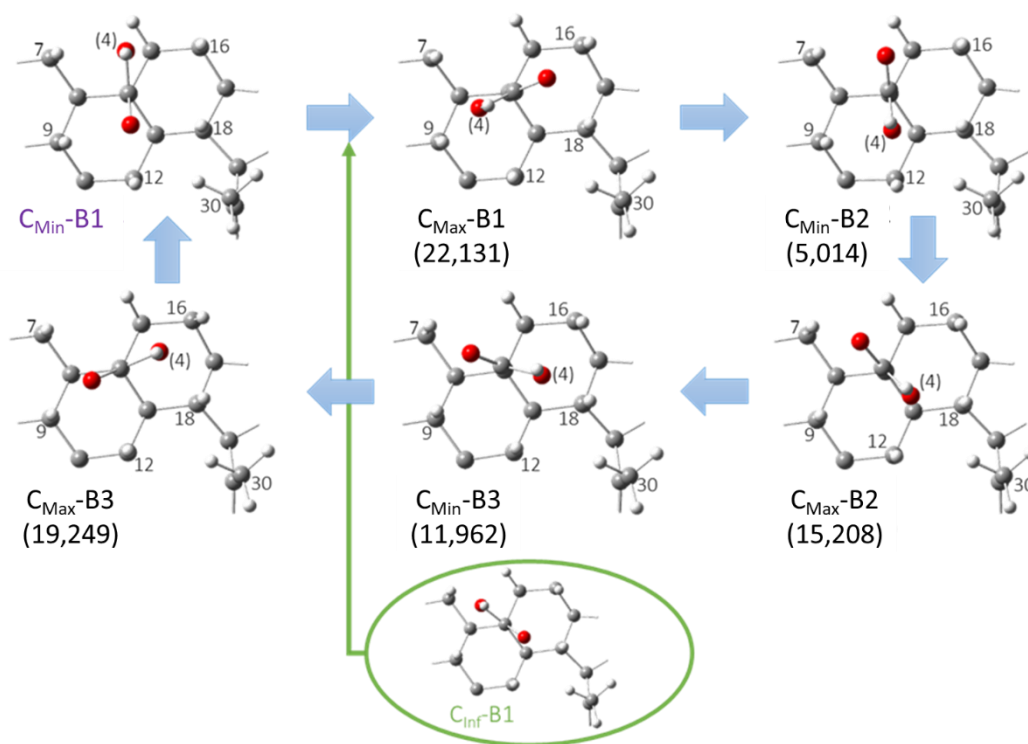


Figura 29. Principais conformações do C14–C27OOH no MelAc, com setas indicando o curso a partir da $C_{\text{Min-B1}}$ (nome roxo) e destaque para a $C_{\text{Inf-B1}}$ formada durante a transição $C_{\text{Max-B3}} \rightarrow C_{\text{Min-B1}}$.

Com base nessa discussão inicial, era esperado que a curva de RS_{ϕ} tivesse apenas duas colinas expressivas, correspondendo à primeira e terceira observadas no gráfico, que estão em consistência com as duas condições de menores repulsões. Comparando as energias e conformações na região da inflexão e da segunda colina (com pico em $\Delta A_{\phi} = 220^{\circ}$), supõe-se que a inflexão precederia o pico anterior à uma C_{Min} que não ocorreu. A melhor maneira de fundamentar essa suposição é pela comparação entre a $C_{\text{Max-B2}}$ e a $C_{\text{Inf-B1}}$, que são basicamente uma troca entre as posições do O4H e O5. Essa observação permitiu sugerir que a curva estava prestes a iniciar a descendência, mas o O4H, ao passar pelo lado esquerdo do LS (quando ocorre a $C_{\text{Inf-B1}}$), começa a sentir uma repulsão maior que a experimentada pelo O5 passando por esse mesmo lado (quando ocorre a $C_{\text{Max-B2}}$). A explicação tem relação com a intensificação da repulsão nos lados por onde o O4H passa. Na primeira metade da rotação, o O4H passa pelo lado esquerdo que apresenta mais CG's se repelindo (nos lados da frente e de trás do LS), o que intensifica tanto a repulsão que acaba impedindo a formação da C_{Min} esperada. Na segunda metade da rotação, o O4H passa pelo lado direito com menos CG's se repelindo, o que permite ajustes geométricos suficientes para formar a $C_{\text{Min-B2}}$.

A consistência dos resultados teóricos pode ser parcialmente confirmada pela comparação com um derivado do MelAc³⁶⁰, que tem o CG iodo-acetato no C3, e metilas no lugar

dos hidrogênios ácidos H2 e H4. Embora sejam estruturas bem diferentes, em CG's e em tamanho, o importante é que o C14–C27OOCH₃ tem conformação experimental próxima da C_{Min}-B2. A troca entre O4H e O5 corresponde à C_{Min}-B1, que é a forma de menor energia (**Figura 30**). Além disso, o estudo teórico do MelAc com DFT/B3LYP prediz que as conformações que combinam as ligações C27–O4H alternada e C27=O5 eclipsada não tem a menor energia, como em casos comuns, e se confirma ainda a existência de conformações intermediárias (observadas aqui como C_{Min}-B1 e C_{Min}-B2).

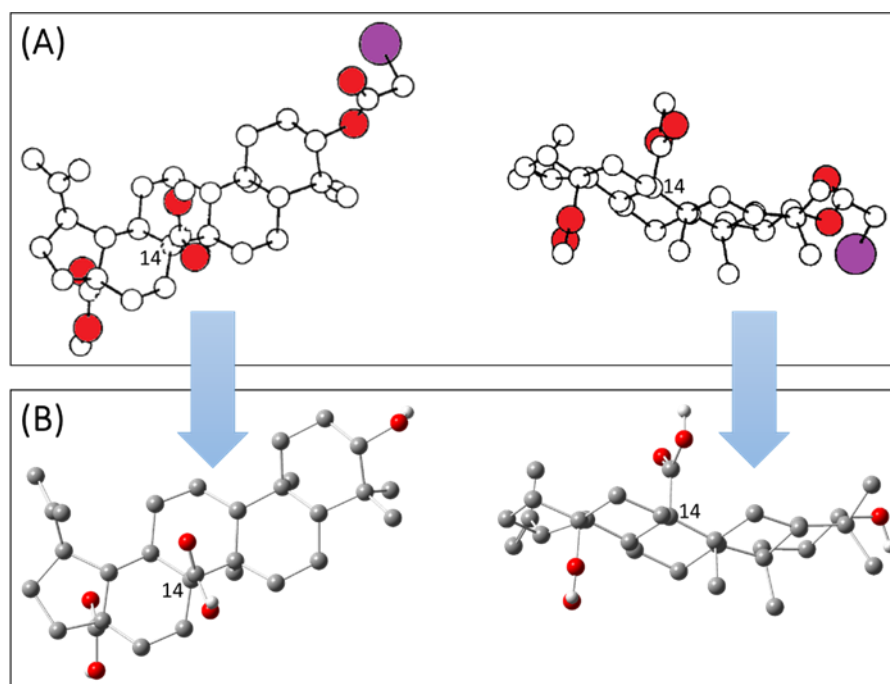


Figura 30. Conformação experimental do C14–C27OOH em um derivado do MelAc (**A**)³⁶⁰, consistente com a C_{Min}-B2 no MelAc (**B**) onde as ligações C27–O4H e C27=O5 estão longe de serem alternada e eclipsada, respectivamente (hidrogênios não polares omitidos para clareza na imagem).

6.1.1.3. C17–C28H₂OH na Bet

Os ângulos diédricos desse CG foram analisados em dois estágios, totalizando quatro cálculos de RS_φ. O cálculo primário forneceu a rotação diédrica da sequência C16C17C28O2, iniciando na conformação de menor energia (**Figura 31**). As principais propriedades das C_{Min}'s e C_{Max}'s desse CG são exibidas nos anexos (**Tabela A8**). Como esperado, a curva apresenta três pares C_{Min}/C_{Max}, consistentes com as possibilidades alternadas e eclipsadas. Após a rotação completa, a estrutura não convergiu para a conformação inicial, C_{Min}-C1, o que implicou na obtenção de conformações inconsistentes.

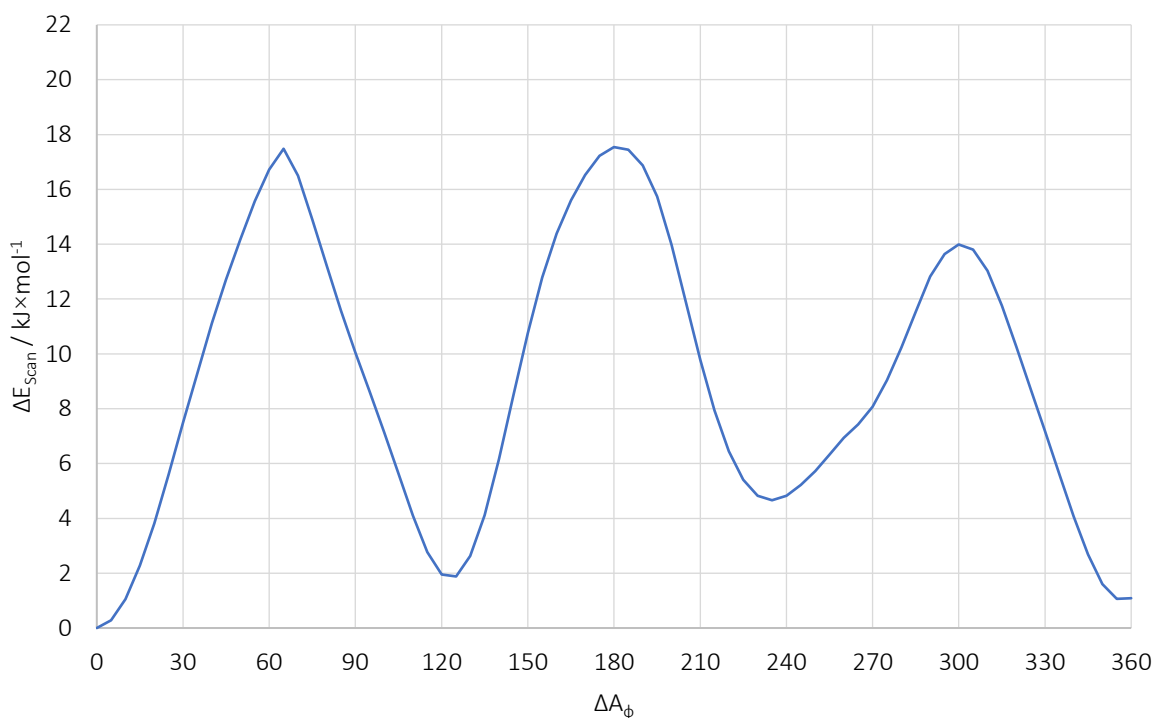


Figura 31. RS_{ϕ} primária do C17–C28H₂OH na Bet, com rotação completa do ângulo diédrico C16C17C28O2 em intervalos de 5°.

Na C_{Min-C1} , o O2H está próximo de região repulsiva formada por C13H e C14H, e em adição a isso há a influência das metilas C25H₃ e C26H₃ (**Figura 32**). Esse resultado foi inesperado, já que a C_{Min-C2} tem o O2H próximo de região menor repulsiva e, mesmo assim, sua energia é 1,886 kJ×mol⁻¹ maior que a da C_{Min-C1} . Embora a diferença não seja grande, ela é inconsistente, mas isso foi muito importante para a seleção da abordagem mais complexa de OPT. Assim, todas as C_{Min} 's (de todos os CG's) foram submetidas à SP//OPT>B3LYP/6-311G(2d,p), o que resultou em ordem energética consistente com aquela obtida na RS_{ϕ} em quase todos os casos. Apenas o C17–C28H₂OH apresentou uma ordem energética inconsistente, e os cálculos mais rigorosos demonstraram que a correta ordem energética ascendente é: $C_{Min-C2} < C_{Min-C1} < C_{Min-C3}$. Essa é a ordem mais apropriada, com o O2H na C_{Min-C2} mais distante das regiões repulsivas, apresentando assim a menor energia.

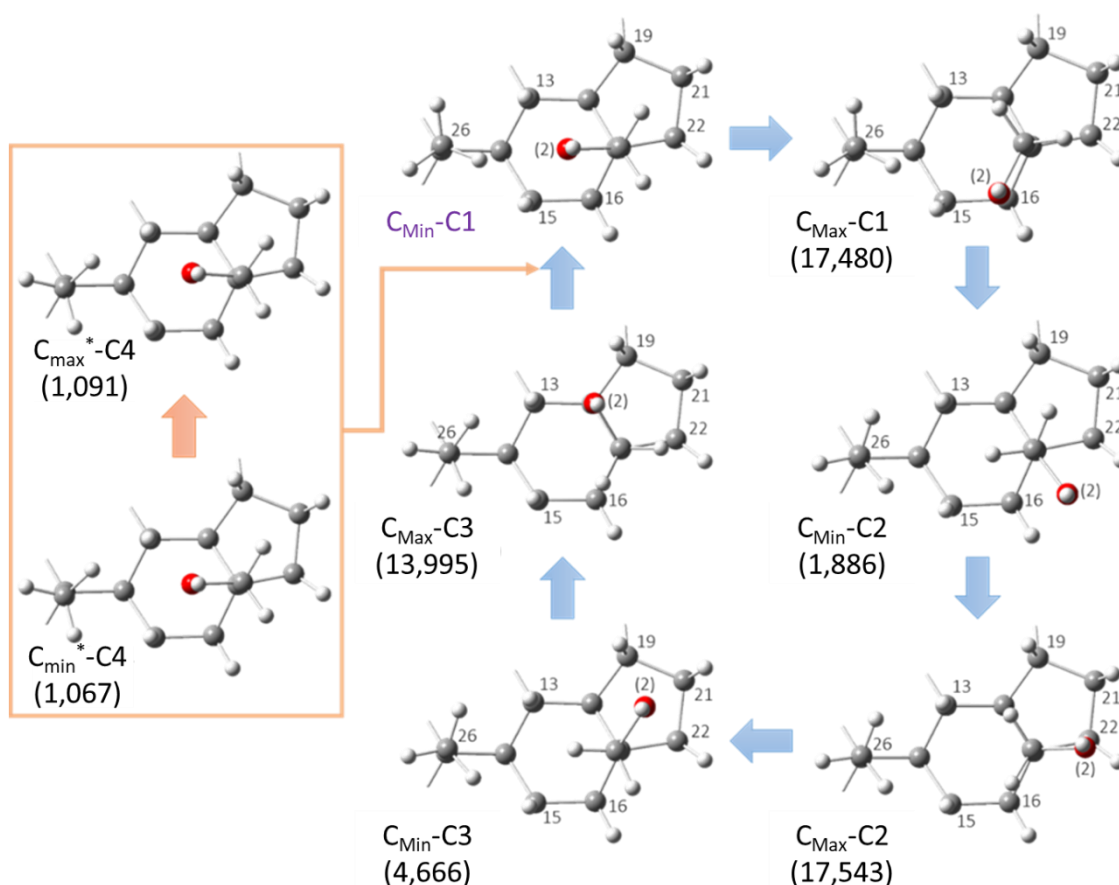


Figura 32. Principais conformações após RS_ϕ primária do C17–C28H₂OH na Bet, setas indicando o curso a partir da C_{Min-C1} (nome roxo), relevantes ΔE_{scan} entre parênteses (em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), e conformações inconsistentes próximas da C_{Min-C1} .

As três C_{Min} 's da RS_ϕ primária foram usadas em três cálculos secundários (**Figura 33**), todos envolvendo a sequência C17C28O2H₂, mas em diferentes orientações da ligação C28–O2 alternada. As principais propriedades das C_{Min} 's e C_{Max} 's desse CG são exibidas nos anexos (**Tabela A9**). A orientação α (da C_{Min-C1} , com C28–O2 alternada entre C16 e C18) apresentou as mesmas complicações de OPT que a RS_ϕ primária, formando um par C_{Min}^*/C_{Max}^* inconsistente. A orientação β (da C_{Min-C2} , com C28O2 alternada entre C16 e C22) e a orientação γ (da C_{Min-C2} , com C28O2 alternada entre C18 e C22) retornam para a conformação inicial, o que é o comportamento esperado. Para essas RS_ϕ secundárias, as conformações são nomeadas $C_{Min-Ck\#}$ ou $C_{Max-Ck\#}$ (com o K sendo o símbolo da orientação da ligação C28O2). As curvas de RS_ϕ das três orientações tem um aspecto comum: uma colina maior devido à ligação O2H2 eclipsada se orientar diretamente para o LS, e duas colinas menores devido à ligação O2H2 eclipsada se orientar para próximo de hidrogênios. As ΔE_{scan} das orientações α , β e γ , embora ocorram no mesmo CG, só podem ser comparadas como

variações energéticas relativas, porque cada C_{Min} específica tem sua própria E_T (significa que as energias de partida são diferentes, mesmo que no gráfico todas iniciem em um ponto zero).

Na orientação α , a $C_{Min}-C_{\alpha 1}$ tem o H2 mais afastado do LS (**Figura 34**). Seguindo a mesma ideia do C3-O1H, quando o O2 se aproxima de regiões repulsivas há um aumento significativo na energia, mesmo que haja uma redução com o H2 se afastando dessas regiões. Isso demonstra novamente a inconsistência da $RS_{\phi}/OPT>B3LYP/3-21G$ na descrição desse CG da Bet. A diferença de energia entre a $C_{Min}-C_{\alpha 2}$ e a $C_{Min}-C_{\alpha 3}$ é pequena e se relaciona a ajustes no C26H₃. Na $C_{Min}-C_{\alpha 2}$, o C26H₃ tem apenas um hidrogênio próximo do C13H e do C15H. Na $C_{Min}-C_{\alpha 3}$, o C26H₃ tem dois hidrogênios próximos do C13H e do C15H, o que causa maior repulsão.

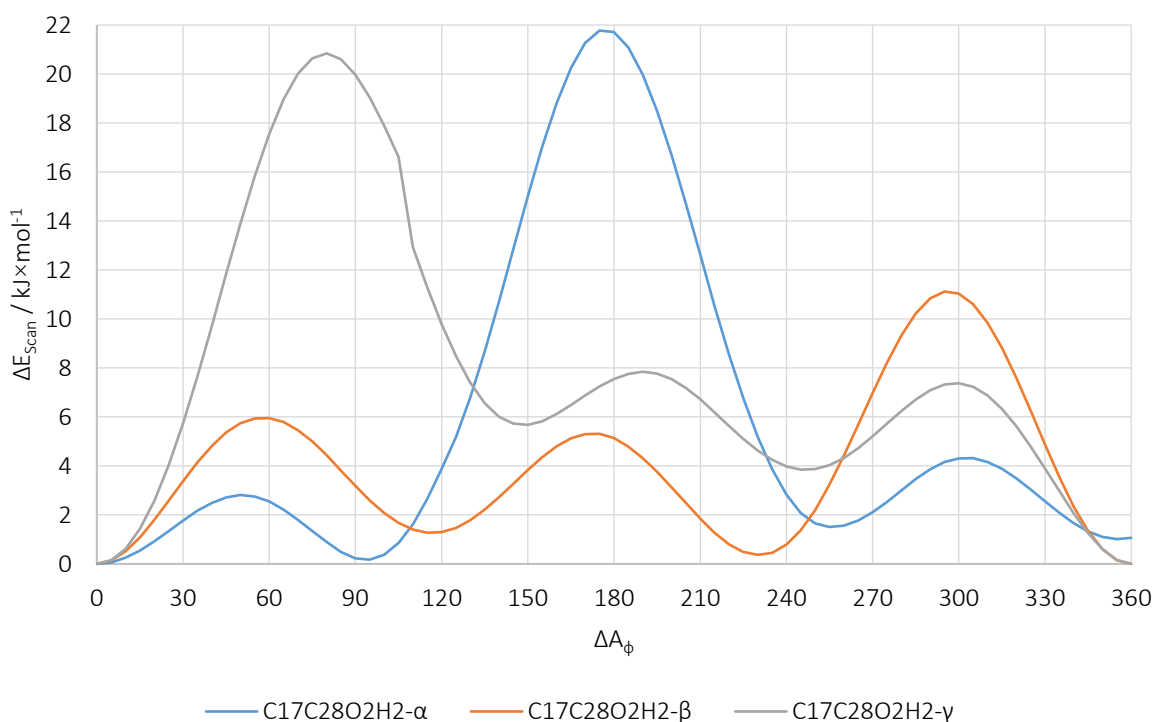


Figura 33. RS_{ϕ} secundário do C17-C28H₂OH da Bet, após observação de três C_{Min} no RS_{ϕ} primário, com rotação completa do ângulo diédrico C17C28O2H2 em intervalos de 5°.

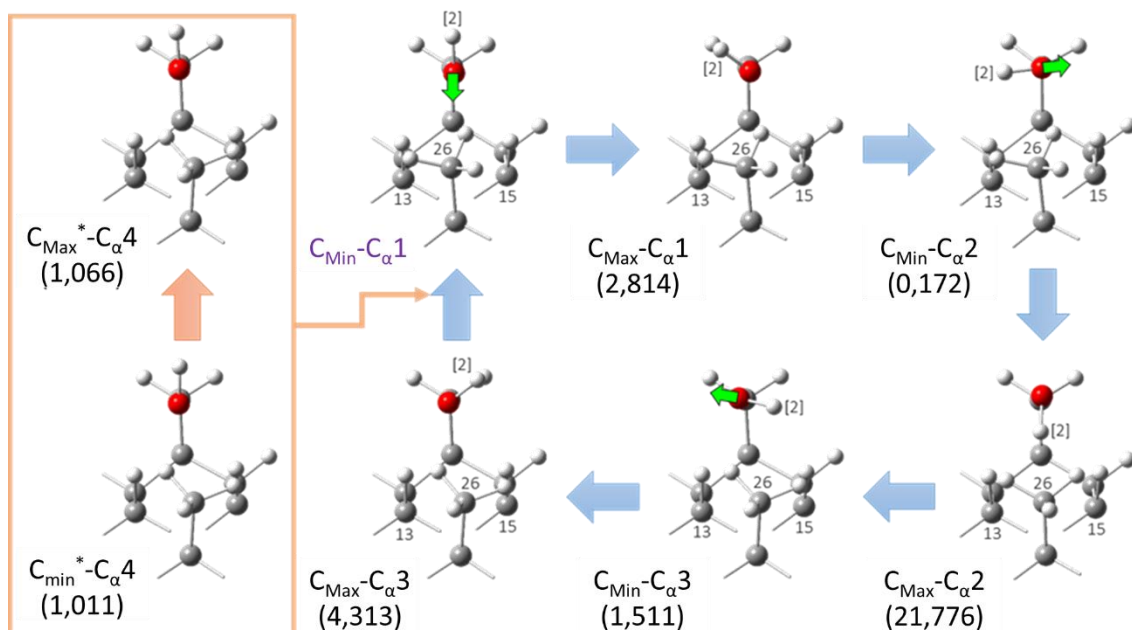


Figura 34. Principais conformações do RS_{ϕ} secundário do C17–C28H₂OH da Bet em orientação α , setas azuis indicando o percurso a partir da $C_{Min-C_{\alpha}1}$ (nome em roxo), setas verdes indicando a distorção do O2, ΔE_{scan} relevantes entre parênteses (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$), e conformações inconsistentes próximas da geometria da $C_{Min-C_{\alpha}1}$.

Na orientação β (**Figura 35**), a $C_{Min-C_{\beta}1}$ (menor energia) e a $C_{Min-C_{\beta}3}$ (segunda menor energia) têm o H2 próximo da região mais repulsiva do LS, mas com o O2 torcido para regiões menos repulsivas. O H2 experimenta na $C_{Min-C_{\beta}1}$ a repulsão do C21H₂ e do C22H₂, os quais são aproximadamente equivalentes ao C15H e C16H₂ (CG's que causam a repulsão sobre o H2 na $C_{Min-C_{\beta}3}$). Essa proximidade entre as regiões repulsivas explica a pequena diferença de energia entre essas duas C_{Min} 's. A energia é menor para a $C_{Min-C_{\beta}1}$ porque o anel de cinco membros menos aberto e espaçado coloca o C21H₂ mais afastado do H2. Com a SP//OPT>B3LYP/6-311G(2d,p), a $C_{Min-C_{\beta}1}$ apresentou a menor energia, sendo assim a melhor conformação teórica para o C17–C28H₂OH, a qual foi escolhida para os cálculos posteriores.

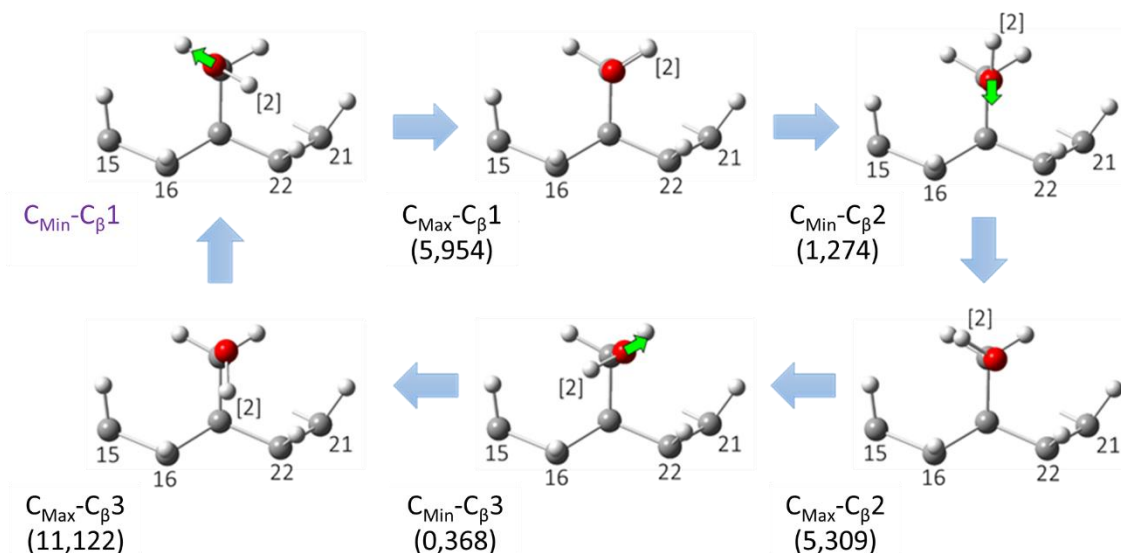


Figura 35. Principais conformações do RS_{ϕ} secundário do C17–C28H₂OH da Bet em orientação β , setas azuis indicando o percurso a partir da $C_{\text{Min}}-C_{\beta 1}$ (nome em roxo), setas verdes indicando a distorção do O2, e ΔE_{Scan} relevantes entre parênteses (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$).

Na orientação γ (**Figura 36**), as torções dos anéis tornam o C19H a região mais repulsiva. A $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 1}$ tem o H2 próximo do C21H₂ e do C22H₂, regiões com os hidrogênios mais afastados, e o O2 próximo de região menos repulsiva. A $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 2}$ também tem o O2 próximo de região menos repulsiva, mas o H2 está mais próximo do C19H, cujo hidrogênio está orientado de forma que gera maior repulsão. A ligação C28–H2 na $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 2}$ é alternada, mas claramente distorcida em comparação à $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 1}$. O impacto é tão grande que a $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 2}$ tem energia menor que a $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 3}$ com o O2 mais próximo da região mais repulsiva.

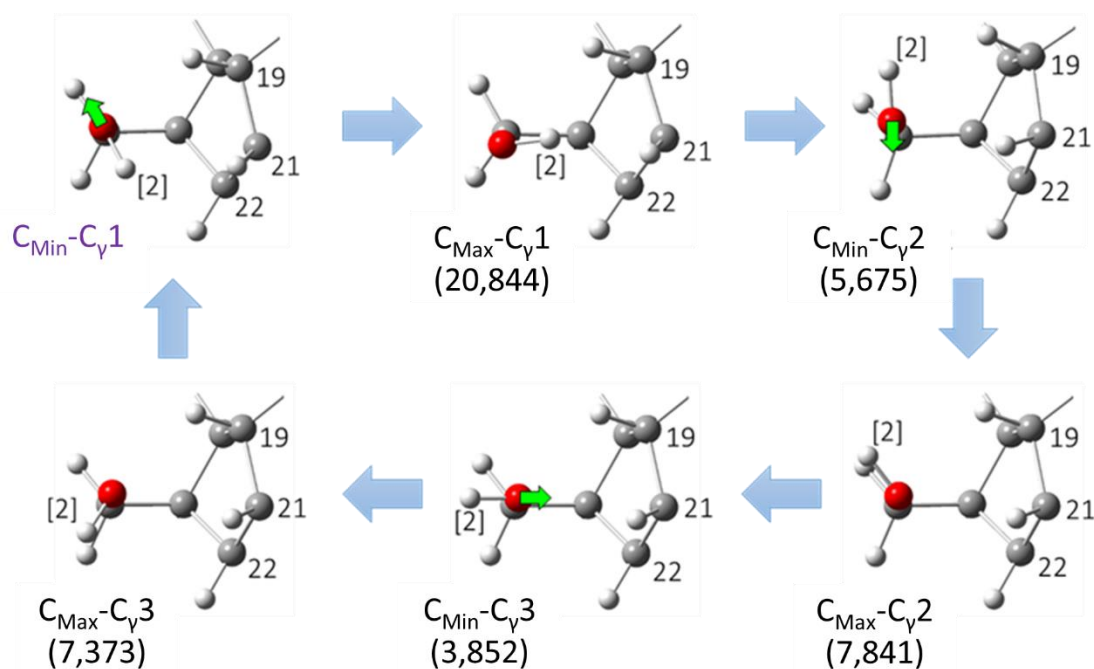


Figura 36. Principais conformações do RS_{ϕ} secundário do C17–C28H₂OH da Bet em orientação γ , setas azuis indicando o percurso a partir da $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 1}$ (nome em roxo), setas verdes indicando a distorção do O2, e ΔE_{Scan} relevantes entre parênteses (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$).

Ao menos uma vez durante as rotações, em todas as três orientações da ligação C28–O2, o H2 se aproxima da região mais repulsiva (que é basicamente o LS), o que gera as maiores colinas. Comparando-se os picos dessas colinas maiores, o da orientação β é o de menor ΔE_{Scan} (no sentido de ser menos positiva) porque a região de maior repulsão não é tão intensamente repulsiva quanto as observadas nas outras orientações. Isso era esperado e corrobora a discussão sobre a inconsistência da $RS_{\phi}/\text{OPT}>\text{B3LYP}/3-21\text{G}$. A qualidade das abordagens teóricas é confirmada na comparação com resultados experimentais para a Bet. Conformações experimentais próximas da $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 1}$ e $C_{\text{Min}}-C_{\gamma 2}$ são observadas na Bet³⁰¹ e na Betulona (Bet-D2)³⁶¹ (**Figura 37**). Dessa forma, os resultados teóricos e experimentais são concordantes aos mostrar que as conformações com o H2 mais afastado do LS não têm a menor energia.

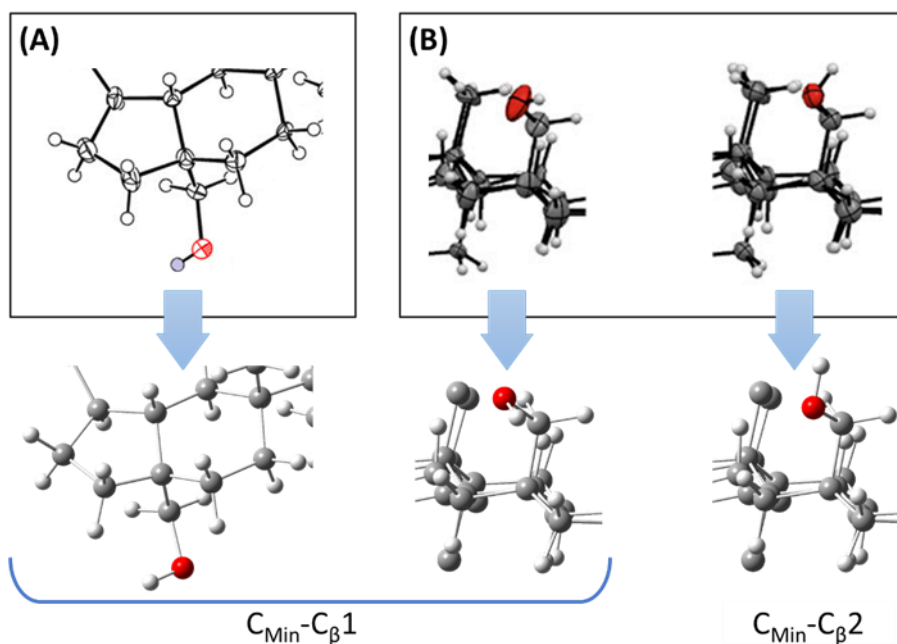


Figura 37. Conformações experimentais publicadas por Boryczka e colaboradores para a Bet³⁰¹ (A) e Bet-D2 (Betulona)³⁶¹ (B), similares às conformações teóricas.

6.1.1.4. C17–C28OOH no BetAc e no MelAc

A primeira carboxila estudada (presente apenas no MelAc) está em uma posição mais centralizada e, devido a maneira como o LS se ajustou à rotação diédrica daquele CG, apenas algumas conformações interessantes foram observadas na RS_{ϕ} . O C17–C28OOH, por outro lado, está mais para o lado direito, mas sua rotação também tem significativa influência sobre o LS. As colinas para a rotação desse CG, com picos máximos de pouco mais de $12 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$ (**Figura 38**), não foram tão energéticos quanto os do C14–C27OOH no MelAc. As principais propriedades das C_{Min} 's e C_{Max} 's desse CG são exibidas nos anexos (**Tabela A10**). Essas observações sugerem que, durante a rotação do C17–C28OOH, os ajustes no LS necessários para estabilizar a estrutura são menos intensos (e conseqüentemente há menor impacto energético). Outro aspecto interessante é que esse CG apresentou curvas mais simples para o MelAc do que para o BetAc. As primeiras duas colinas mostram similaridades entre esses dois LPT's, mas a terceira colina do BetAc termina em uma C_{Min} bem próxima do pico anterior (a diferença energética entre a $C_{\text{Max}}\text{-C3}$ e a $C_{\text{Min}}\text{-C4}$ é menor que $0,2 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$). O BetAc também apresentou a quarta colina bem diferente do MelAc, e uma evidente inflexão é formada próxima ao intervalo onde ocorre a quarta colina do MelAc. As ΔE_{Scan} mostram que durante praticamente toda a rotação desse CG a energia é menor para o MelAc, com a única exceção sendo a terceira colina, que tem um menor pico para o BetAc (mas com uma diferença de menos de $0,3 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$).

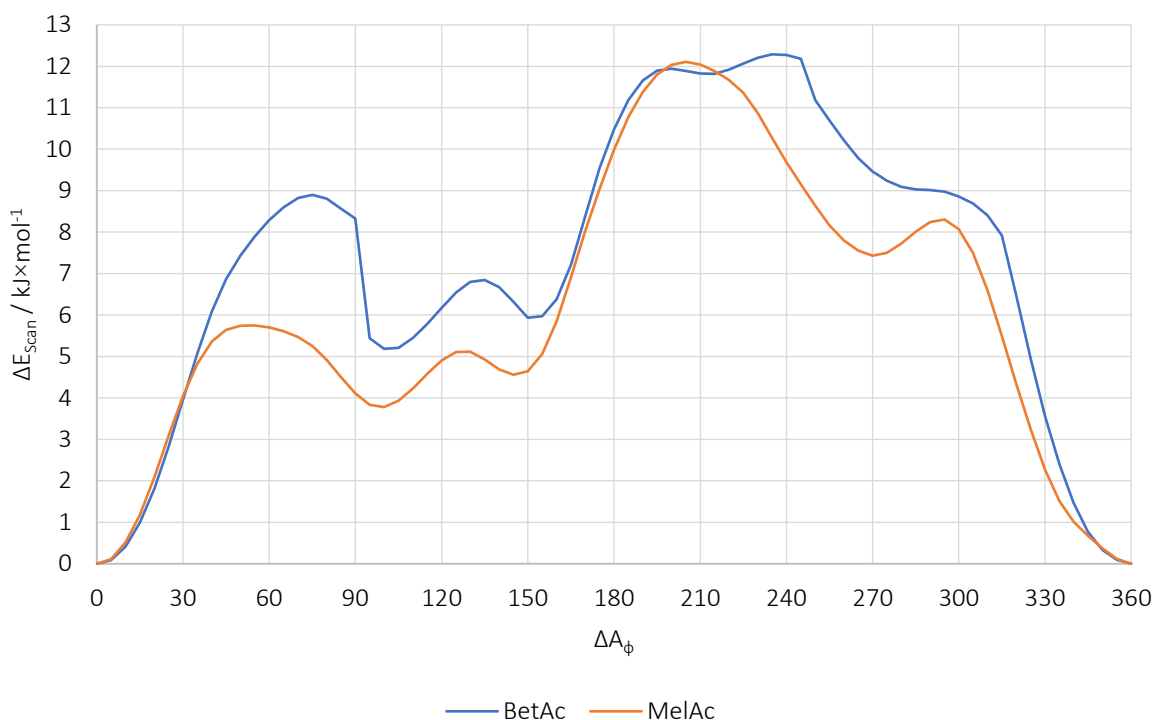


Figura 38. RS_ϕ do C17–C28OOH, com rotação completa do ângulo diédrico C16C17C28O2 em intervalos de 5°.

A explicação para as ΔE_{Scan} menos energéticas na curva do MelAc está na diferença de espaçamento dos átomos entre o C27H₃ no BetAc e o C27OOH no MelAc (**Figura 39**), os quais minimizam a repulsão de diferentes maneiras. O C27H₃, com hidrogênios bem espaçados, causa grande repulsão ao seu redor. O C14–C27OOH, apropriadamente ajustado com o O4H e o O5 afastados do LS, causa menor repulsão ao seu redor. A comparação direta do LS desses dois compostos, desconsiderando a rotação diédrica, já demonstra a coerência dessa teoria, com a curvatura suavemente maior para o MelAc, sugerindo que a repulsão no lado de trás é menor nesse composto. Quando a rotação procede, o O2H e o O3 mantêm a conformação que garante um aumento de curvatura adicional do LS, com menos impacto energético em comparação ao BetAc. Em resumo, quanto menor a repulsão entre os CG's no lado de trás do LS, menor a energia necessária para aumentar a curvatura. É por isso que a curva de RS_ϕ do MelAc (com o C27OOH tendo menor afastamento dos átomos e assim maior habilidade de minimizar repulsões) tem menores valores de ΔE_{Scan} comparado ao BetAc (com o C27H₃ tendo maior afastamento dos átomos).

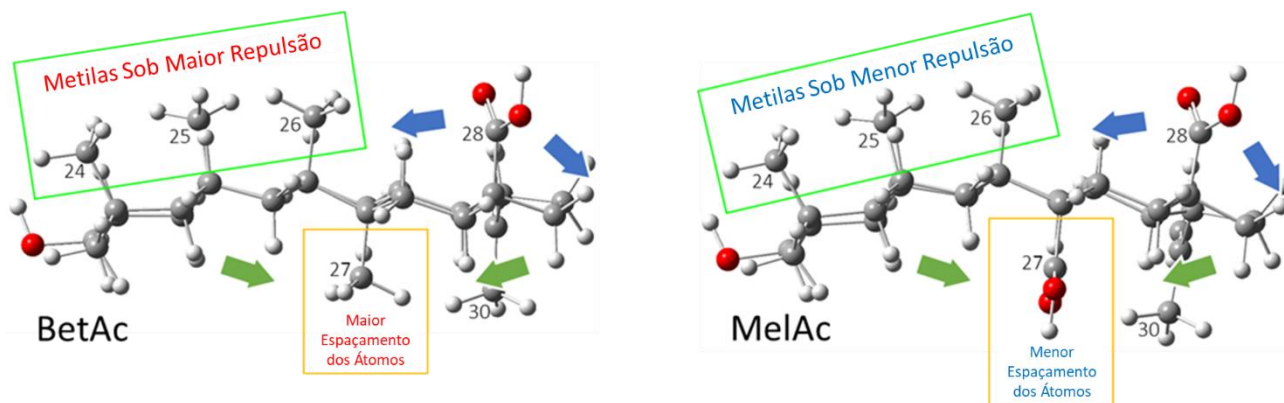


Figura 39. Efeitos de repulsão sobre os lados da frente (setas azuis) e de trás (setas verdes) do LS durante a rotação do C17–C28OOH, destacando o maior espaçamento de átomos no C27H₃ em comparação ao C27OOH, o que impacta na ΔE_{Scan} à medida que a curvatura aumenta (o C30 não está tão perto do C27 como a figura sugere).

Como já foi explicado para a carboxila em C14 do MelAc, a energia é menor quando o O2H (mais volumoso que o O3) está orientado para regiões de menor repulsão, o que ocorre na C_{Min}-C1 do BetAc (**Figura 40**) e do MelAc (**Figura 41**). No entanto, mesmo que esses dois compostos iniciem a RS_φ a partir de uma C_{Min}-C1 muito próxima em termos conformacionais, os ajustes durante o processo são diferentes. Durante a rotação, o O2H e o O3 passam por regiões repulsivas formadas por C13H, C15H, C16H, C19H, C21H e C22H (havendo ainda a influência do C26H₃). A quarta colina do BetAc não coincide com a do MelAc porque ela resulta de um conjunto de ajustes influenciados pelo C27H₃. Os impactos desses ajustes acabam impedindo a formação de colina correspondente à do MelAc. A C_{inf}-C1, que ocorre apenas no BetAc, sugere que a conformação que deveria dar origem à quinta colina do BetAc é incapaz de ter energia baixa o suficiente para isso.

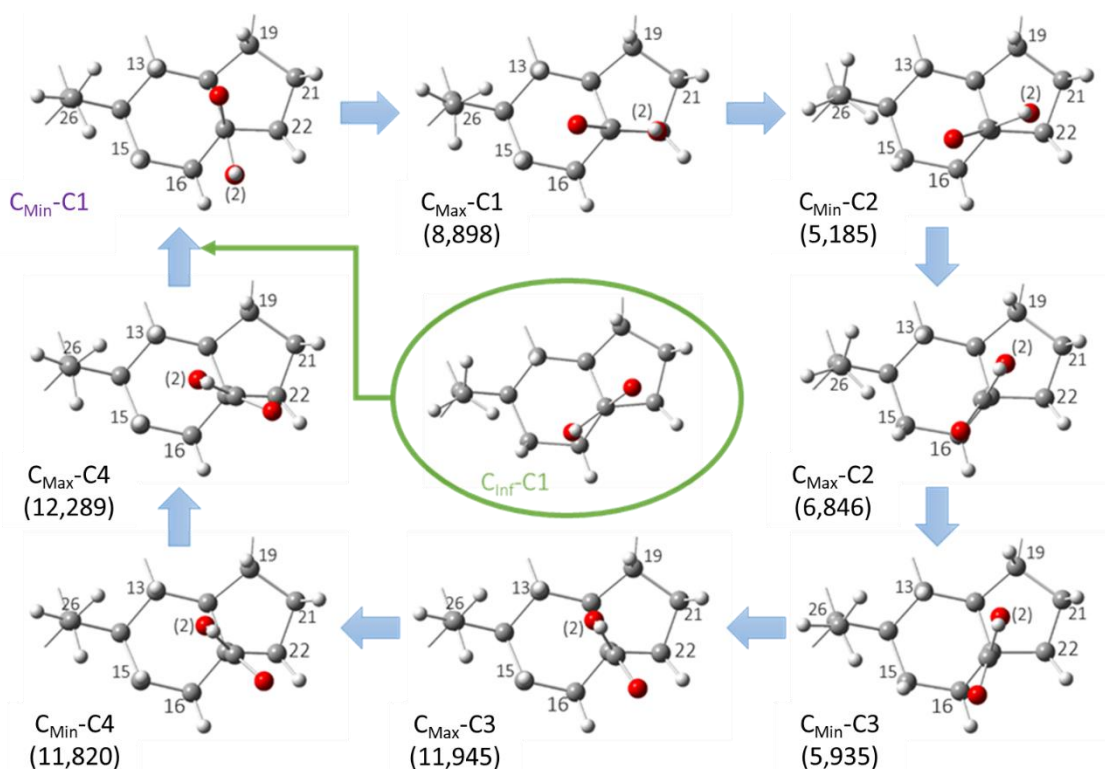


Figura 40. Principais conformações do C17–C28OOH do BetAc, setas azuis indicando o percurso a partir da $C_{\text{Min}}\text{-C1}$ (nome em roxo), ΔE_{Scan} relevantes entre parênteses (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$), e a $C_{\text{Inf}}\text{-C1}$ destacada no centro da figura.

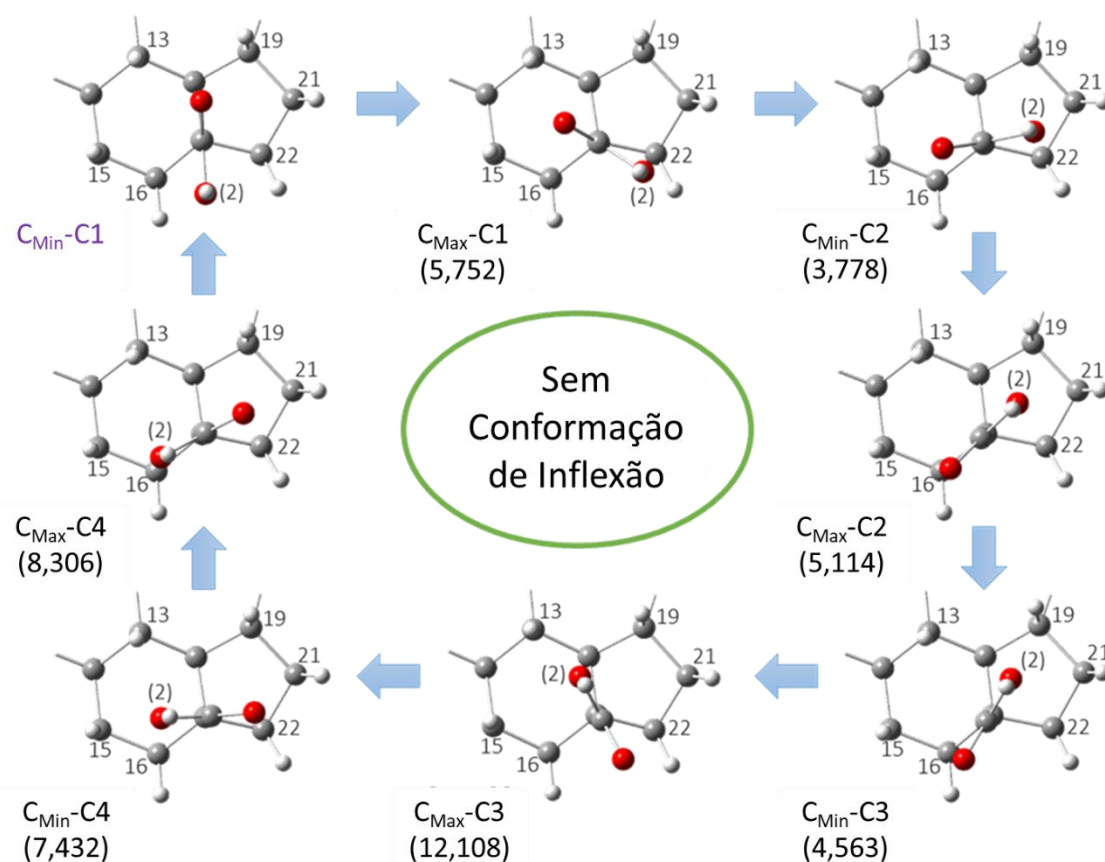


Figura 41. Principais conformações do C17–C28OOH do MelAc, setas azuis indicando o percurso a partir da $C_{\text{Min}}\text{-C1}$ (nome em roxo), ΔE_{Scan} relevantes entre parênteses (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$), e sem ocorrência de C_{Inf} .

A observação de colinas mais regulares e a ausência de C_{Inf} na curva do MelAc sugere que o C14–C27OOH no lado de trás do LS permite uma rotação do C17–C28OOH com ajustes menos complexos (e menos impactantes energeticamente). Em ambos os compostos, a C_{Min-C1} tem energia mais de $3,7 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$ menor que as outras C_{Min} , mas o aspecto mais interessante é que as curvas sugerem que é mais difícil ir para C_{Min} 's de maior energia do que retornar àquela de menor energia. Isso indica que, com base nesses resultados teóricos, a maior população molecular na natureza deve ocorrer na forma da C_{Min-C1} , de menor energia, embora as outras C_{Min} não sejam excluídas. De fato, existem registros experimentais das duas principais conformações do C17–C28OOH. A estrutura do BetAc, usada como uma referência conformacional³³¹, apresenta esse CG coincidente com a C_{Min-C3} (rever a **Figura 3**), mas outras publicações mostram o mesmo CG coincidente com a C_{Min-C1} ^{217,358} (**Figura 42**).

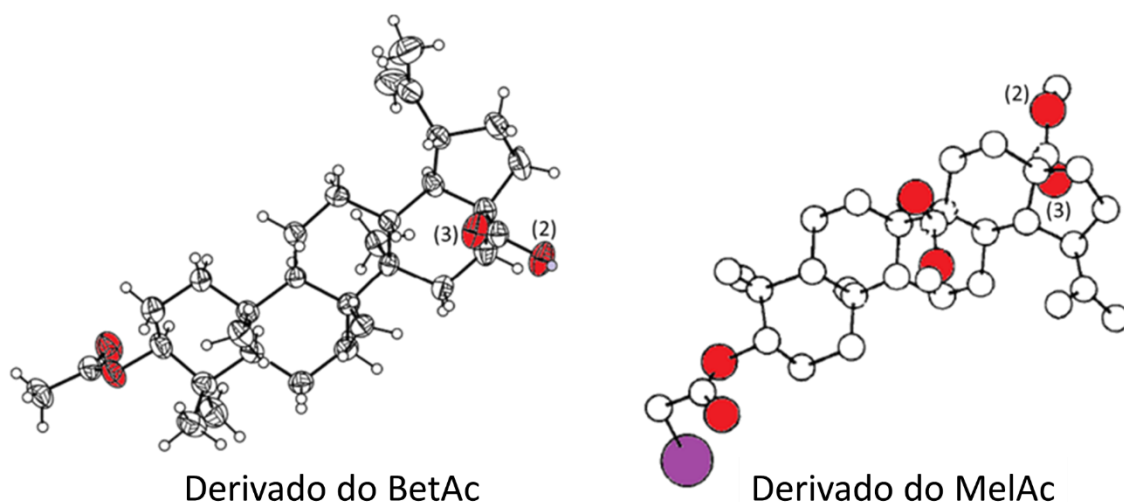


Figura 42. Orientações experimentais do C17–C28OOH de derivado do BetAc³⁵⁸ e do C17–C28OOCH₃ de derivado do MelAc²¹⁷ (esse último com metil substituindo o H2), ambas coincidindo a C_{Min-C1} .

6.1.1.5. C19–C20(CH₃)=CH₂ em Todos os LPT's

As curvas desse CG mostram duas colinas principais (mais evidentes) resultantes das melhores orientações do C29H₂ e do C30H₃ em relação ao plano dos anéis (**Figura 43**). As principais propriedades das C_{Min} 's e C_{Max} 's desse CG são exibidas nos anexos (**Tabela A11**). A Bet, o BetAc e o Lup têm as duas colinas com comportamento nitidamente similar. Já a primeira colina do MelAc é diferente da dos outros, mas o comportamento é próximo na segunda colina. A rotação diédrica desse CG leva às maiores colinas (mais energéticas), com picos C_{Max} de mais de $32 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$, muito maiores que os valores para outros CG's. A C_{Max} com maior ΔE_{Scan} ocorre no Lup, e a C_{Max} com menor ΔE_{Scan} ocorre no BetAc (desconsiderando a primeira colina do MelAc, que é diferenciada). A curva

do MelAc coincidiu bem com as dos outros a partir de $\Delta A_\phi=55^\circ$, mas desse ponto até $\Delta A_\phi=120^\circ$ ocorrem três C_{Max} 's e duas C_{Min} 's com energias bem abaixo dos picos para os outros três LPT's. Após $\Delta A_\phi=120^\circ$, a curva do MelAc novamente se aproxima do comportamento das outras, mas em $\Delta A_\phi=145^\circ$ uma nova diferenciação começa, até $\Delta A_\phi=180^\circ$ onde uma C_{Inf} ocorre (pouco expressiva, mas visível). A curva do BetAc iniciava um comportamento de C_{Inf} na mesma região em que ocorre a do MelAc (nesse caso, bem menos expressiva, podendo até ser desconsiderada). Mas em termos teóricos, e considerando a proximidade entre as duas estruturas, essa última observação sugere que o aspecto conformacional que dá origem à C_{Inf} no MelAc é menos intensa no BetAc.

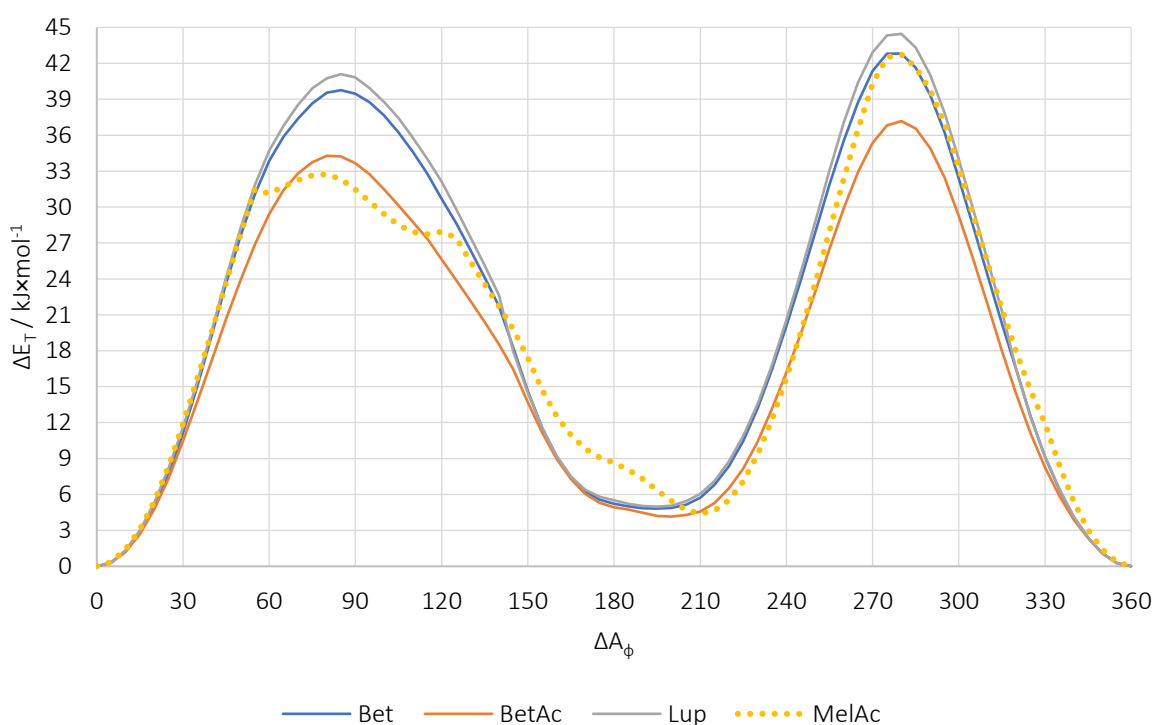


Figura 43. RS_ϕ do $C19-C20(CH_3)=CH_2$, com rotação completa do ângulo diédrico $C18C19C20C29$ em intervalos de 5° .

A comparação mostrou que as conformações do $C19-C20(CH_3)=CH_2$ na Bet, no BetAc e no Lup são similares, quase indiscrimináveis, e por isso apenas as conformações para esse CG na Bet serão apresentadas (**Figura 44**), mas ressaltando que serão referência de análise para os três LPT's citados logo acima. As diferenças de energia entre as conformações estão relacionadas à orientação do $C29H_2$ e do $C30H_3$, com uma influência significativa do $C12H_2$ e do $C21H_2$. A C_{Min-D1} tem o $C30H_3$, comparativamente mais volumoso, orientado para o lado de trás do LS, onde o hidrogênio mais impactante do $C12H_2$ está mais afastado (atentar para as setas vermelhas na figura). Assim, o $C30H_3$ experimenta um ambiente menos repulsivo na C_{Min-D1} . A C_{Min-D2} tem o $C30H_3$ orientado para o lado da frente do LS, com a metila destacada interagindo com o outro hidrogênio do $C12H_2$, mas

esse basicamente aponta para o C30H₃. Nesse caso, a metila experimenta um ambiente bem mais repulsivo. O impacto dessa diferença de interação repulsiva na C_{Min}-D2 é tão grande que a ligação C20–C30 é aproximadamente alternada entre C21 e H5 (isso fica mais nítido na comparação com a ligação C20=C29 aproximadamente eclipsada à ligação C19–H5 na C_{Min}-D1).

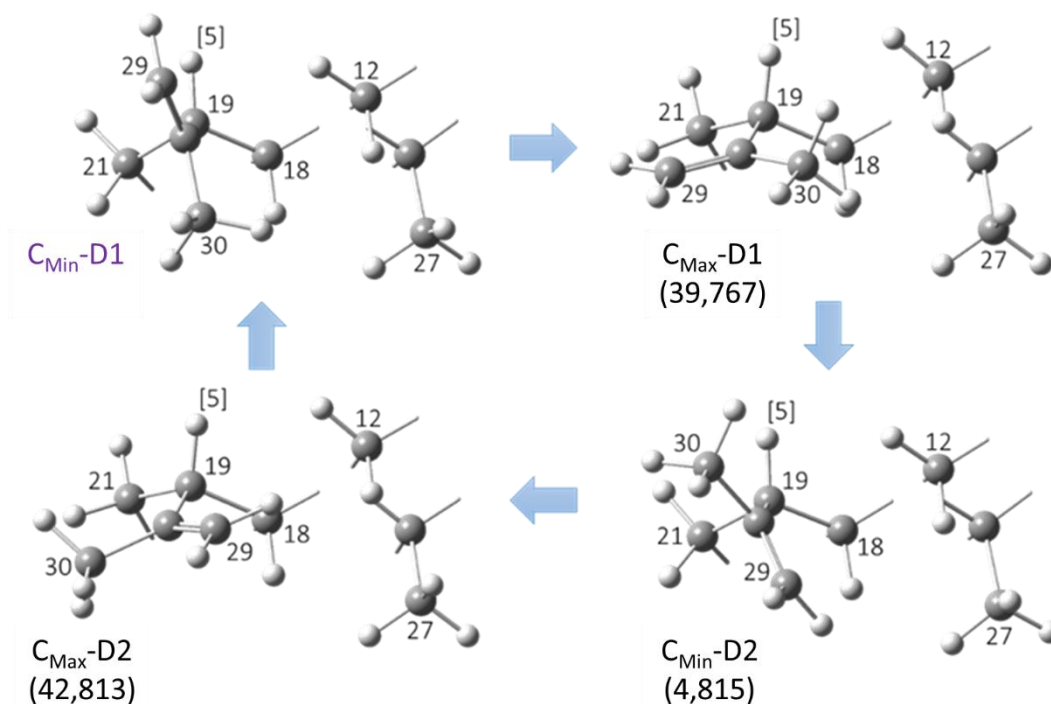


Figura 44. Principais conformações do C19–C20(CH₃)=CH₂ da Bet, setas azuis indicando o percurso a partir da C_{Min}-D1 (nome em roxo), e ΔE_{scan} relevantes entre parênteses (em kJ×mol⁻¹).

No caso das C_{Max}'s, o menos volumoso C29H₂, em relação a uma metila, deveria ter uma menor interação repulsiva com o C12H₂ (menor que a do C30H₃), e isso implicaria em maior energia para a C_{Max}-D1. No entanto, os fatores determinantes para a energia envolvem as duas partes mais importantes do C19–C20(CH₃)=CH₂ (o C29H₂ e o C30H₃) em interação com as regiões repulsivas formadas por C12H₂ e C21H₂ (**Figura 45**). O C30H₃ se liga ao C20 por ligação simples, o que permite a rotação dos três hidrogênios e garante uma maior capacidade de afastamento dos átomos. O C29H₂, no entanto, liga-se ao C20 por ligação dupla, o que impede a rotação dos dois hidrogênios e implica em menor capacidade de afastamento dos átomos. Embora o volume seja uma propriedade importante durante as interações estereoquímicas, nesse caso será demonstrado que a capacidade de afastamento dos átomos terá papel determinante na energética das conformações. Durante a formação da primeira colina, um hidrogênio do C29H₂ obrigatoriamente se alinha ao hidrogênio mais impactante do C21H₂ (disso surge uma repulsão relativamente pequena), e o C30H₃ se

aproxima do C12H₂. Mesmo havendo menor capacidade de afastamento na interação C29H₂↔C21H₂, a energia tem uma importante redução como resultado da maior capacidade de afastamento da interação C30H₃↔C12H₂. Durante a formação da segunda colina, o mesmo hidrogênio do C29H₂ se aproxima do C12H₂, e o C30H₃ se aproxima do hidrogênio mais importante do C21H₂. A maior capacidade de afastamento na interação C30H₃↔C21H₂ é importante, mas existe um significativo aumento energético devido à interação C29H₂↔C12H₂, onde há menor capacidade de afastamento. Essa combinação de interações e dos efeitos das capacidades de afastamento explicam a menor energia para a C_{Max}-D1 (as diferenças são próximas de 1 kJ×mol⁻¹ em relação à C_{Max}-D2, em todos esses três LPT's).

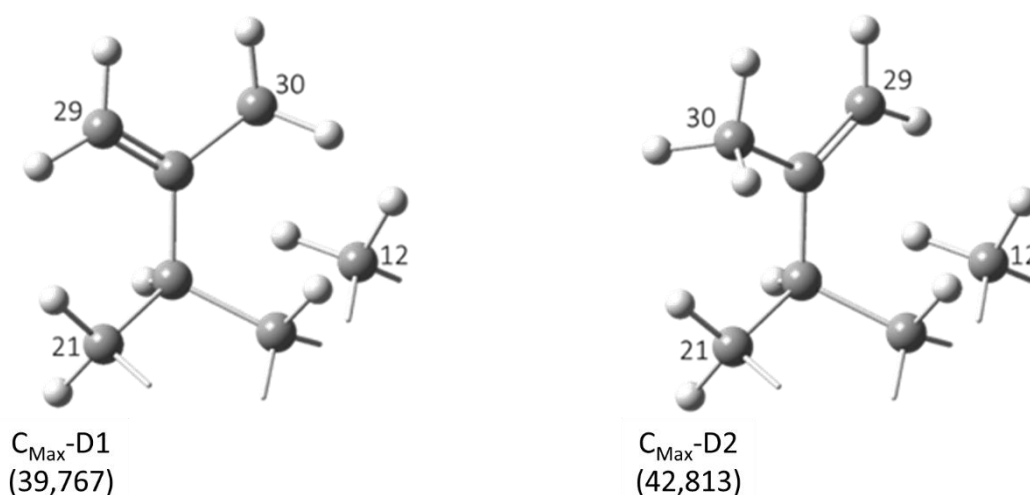


Figura 45. Interações do C19–C20(CH₃)=C29H₂ com as regiões repulsivas C12H₂ e C21H₂, com o C30H₃ tendo maior espaçamento de átomos que o C29H₂, mas tendo também maior liberdade para reposicionar os seus átomos e minimizar efeitos repulsivos.

O comportamento diferenciado do MelAc em relação aos outros LPT's ocorre durante a interação C30H₃↔C12H₂ (a interação C29H₂↔C21H₂ não teve comportamento interessante nessa análise). O C14–C27OOH permite melhores ajustes no LS durante essa interação (**Figura 46**). Assim, à medida que os ajustes ocorrem, diferentes C_{Min}'s e C_{Max}'s são obtidas, mas todas com o C30H₃ próximo ao C21H₂ (o que justifica a proximidade das ΔE_{Scan}'s nesse intervalo). Após a primeira colina, as conformações desse CG no MelAc são próximas daquelas observadas nos outros três LPT's, o que sugere que o C14–C27OOH tem pequena influência na interação C29H₂↔C12H₂. A C_{Inf} em ΔA_φ=180° (bem suave no BetAc) mostra que, durante a rotação por aquele intervalo, a redução na energia parecia que iria parar, mas algum ajuste naquele momento permitiu uma menor repulsão envolvendo o CG. A C_{Min}-D1 do MelAc é bem similar à dos outros LPT's, o que pode ser verificado

pelos A_ϕ de $135,887^\circ$, $135,527^\circ$, $135,984^\circ$ e $136,619^\circ$ da Bet, do BetAc, do Lup e do MelAc, respectivamente. Já a $C_{\text{Min-D4}}$ do MelAc, que em termos conformacionais corresponde à $C_{\text{Min-D2}}$ dos outros LPT's, apresentou a ligação C20–C30 bem mais alternada que os outros (os A_ϕ são de $-29,113^\circ$, $-24,473^\circ$, $-29,016^\circ$ e $-13,381^\circ$ ^{XIII} para Bet, BetAc, Lup e MelAc, respectivamente). Mas embora a diferença geométrica seja significativa, a $C_{\text{Min-D4}}$ do MelAc tem ΔE_{Scan} próxima das $C_{\text{Min-D2}}$ dos outros LPT's. Outro aspecto interessante, e que deve ter relação com a presença de carboxilas, é que, em comparação à Bet e Lup, esses A_ϕ são um pouco diferentes no BetAc também. Para a $C_{\text{Min-D1}}$, essa diferença de menos de $0,4^\circ$ pode ser considerada desprezível, mas existe. Já na $C_{\text{Min-D2}}$, a diferença não é tão grande quanto a que ocorre no MelAc, mas ainda assim é uma diferença significativa em relação à Bet e Lup (agora de pouco menos de 4° , aproximadamente dez vezes maior que a primeira diferença citada). Como essas diferenças ocorrem no BetAc e no MelAc, é possível sugerir que parte da justificativa se relaciona à presença do C17–C28OOH, comum nesses dois compostos.

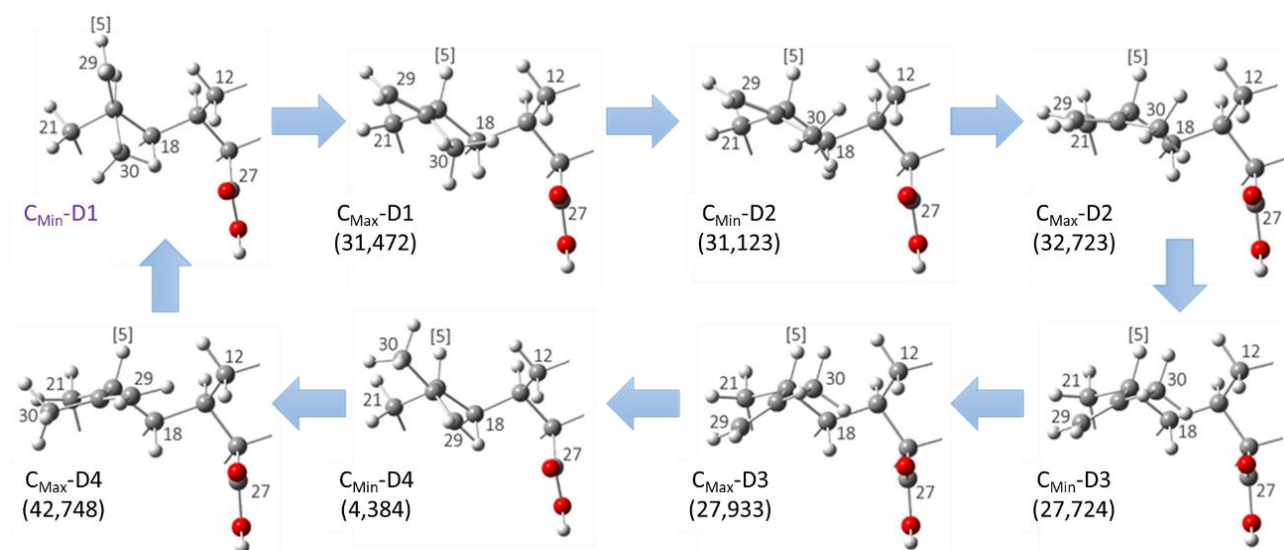


Figura 46. Principais conformações do C19–C20(CH₃)=CH₂ do MelAc, com setas azuis indicando o percurso a partir da $C_{\text{Min-D1}}$ (nome em roxo), e ΔE_{Scan} 's relevantes entre parênteses (em kJ×mol⁻¹).

As conformações experimentais para a Bet³⁰¹ e Betulona³⁶¹ (Bet-D2) mostram as duas principais conformações observadas teoricamente para o C19–C20(CH₃)=CH₂ (**Figura 47**). Quando o LS teórico é ajustado para coincidir com as estruturas publicadas, as conformações do CG se mostram muito próximas (**Figura 48**), o que demonstra que até mesmo os aspectos das ligações

^{XIII} Ressaltando que, para esse caso, foi feita a comparação entre as $C_{\text{Min-D2}}$'s da Bet, BetAc e Lup com a $C_{\text{Min-D4}}$ do MelAc, porque essa é a correspondência correta observada nas conformações.

C20=C29 (mais eclipsada na $C_{\text{Min-D1}}$) e C20–C30 (mais alternada na $C_{\text{Min-D2}}$) são consistentes com as conformações experimentais. As ΔE_{Scan} 's dessas duas principais C_{Min} 's em todos os LPT's diferem em aproximadamente $5 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$, mas a convergência natural de uma conformação para outra deverá passar por pecos de elevada energia. Assim, a conversão da $C_{\text{Min-D1}}$ para a $C_{\text{Min-D2}}$ e vice-versa é improvável, o que pode ser usado como justificativa para a observação experimental das duas conformações para esses LPT's (embora apenas as da Bet tenham sido exibidas).

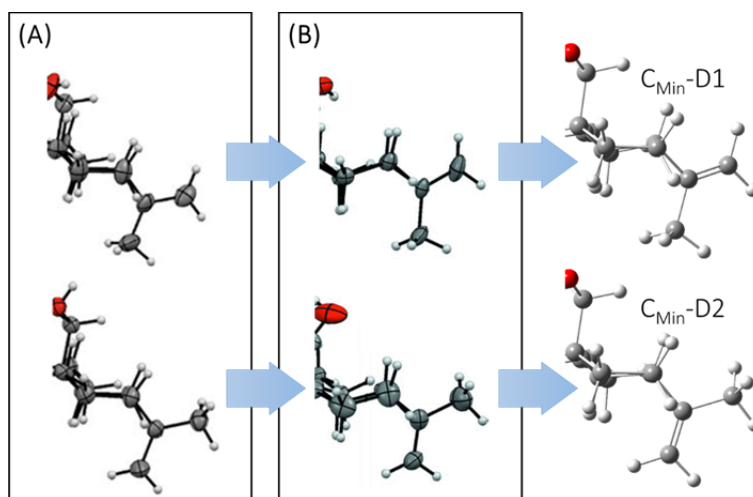


Figura 47. Conformações experimentais publicadas por Boryczka e colaboradores para a Betulona (Bet-D2)³⁶¹ (A) e para a Bet³⁰¹ (B) correspondentes com as duas principais conformações observadas teoricamente.

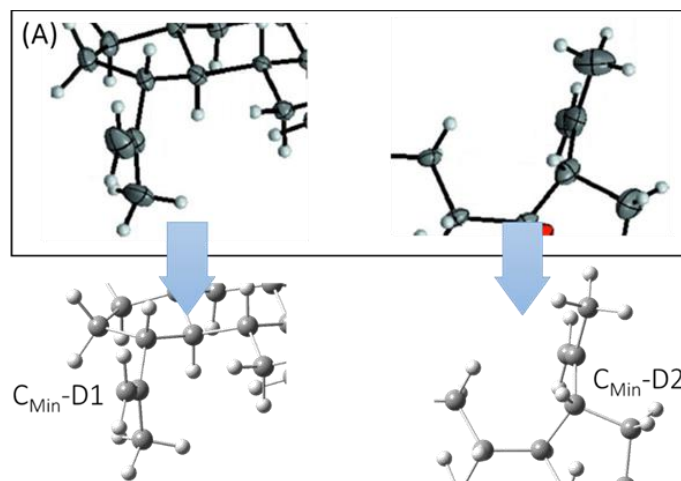


Figura 48. Conformações experimentais publicadas por Boryczka e colaboradores para a Bet³⁰¹ (A), com estruturas teóricas alinhadas às experimentais para demonstrar a proximidade das conformações (os hidrogênios e carbonos da parte cíclica do LS têm posições coincidentes com as experimentais).

6.1.2. *Comparação Entre LPT's e Derivados*

Após toda a análise conformacional, procedeu-se com OPT mais exigente, o que forneceu as estruturais dos LPT's e derivados para comparação do LS. O intuito dessa comparação era justamente verificar como o LS desses compostos respondia a diferentes CG's. Em princípio, o esqueleto com cinco anéis condensados deveria absorver bem o impacto de CG's mais ou menos aceptores de elétrons, e o efeito estérico causado pelos diferentes volumes. Isso se verifica nos comprimentos de ligação teóricos, comparando-se as ligações comuns do LS (**Tabela 1**). Se o LS é rígido o suficiente para absorver os efeitos desses diferentes CG's, os valores experimentais também devem ser próximos, o que é observado quando se comparam derivados do Bet e MelAc e as moléculas exatas de BetAc e Lup (**Tabela 2**). Os desvios médios (D_M) dos valores experimentais de cada ligação não chegam a 0,05 Å, e os valores mais altos de D_M ocorrem nas ligações próximas às posições onde há grande diferença estrutural entre os LPT's, o que é esperado. Assim, as diversas possibilidades de modificações químicas que não afetem os anéis do LS provavelmente não afetam as propriedades conformacionais da estrutura.

Os derivados também tiveram pequenas diferenças no LS, o que poderia ser demonstrado pela análise comparativa dos comprimentos e ângulos de ligação. No entanto, as tabelas com essa coleção de dados seriam enormes, e em gráficos haveria pouca clareza das diferenças. Assim, decidiu-se demonstrar a proximidade estrutural pelo RMSD da superposição do LS simplificado, considerando apenas carbonos, de C1 até C28. Selecionou-se esse conjunto de átomos porque eles estão diretamente conectados aos anéis do LS, de maneira que não sofrem efeitos significativos de rotações diédricas dos CG's (tais efeitos são desnecessários nessa etapa de análise). Utilizou-se o *superimpose by teather* no DSV para obtenção das melhores superposições (menor RMSD). Os maiores valores de RMSD ocorreram para as derivações D3, D4, N1R e N1S, mas todas em dimensões pequenas (centésimos ou milésimos de angstroms). Esses resultados mostram que o impacto das derivações sobre a geometria do LS pode ser considerado desprezível (**Tabela 3**).

Tabela 1. Comprimentos de ligação teóricos (em Å) para os quatro LPT's (OPT>B3LYP/6-311G(2d,p)).

Bond	Bet	BetAc	Lup	MelAc	Bond	Bet	BetAc	Lup	MelAc
C1C2	1,531	1,531	1,531	1,531	C15C16	1,541	1,539	1,541	1,540
C1C10	1,553	1,553	1,552	1,553	C15(H ₂)	1,092	1,092	1,091	1,090
C1(H ₂)	1,094	1,094	1,094	1,094	C16C17	1,532	1,533	1,532	1,534
C2C3	1,523	1,523	1,523	1,523	C16(H ₂)	1,095	1,092	1,095	1,091
C2(H ₂)	1,095	1,095	1,095	1,095	C17C18	1,554	1,548	1,555	1,547
C3C4	1,555	1,555	1,555	1,555	C17C22	1,537	1,546	1,539	1,546
C3O1	1,430	1,430	1,430	1,430	C17C28	1,551	1,532	1,544	1,531
C3H3	1,096	1,096	1,096	1,096	C18C19	1,553	1,554	1,552	1,552
C4C5	1,567	1,567	1,567	1,566	C18(H)	1,095	1,095	1,096	1,095
C4C23	1,544	1,544	1,544	1,544	C19C20	1,516	1,516	1,515	1,516
C4C24	1,540	1,540	1,541	1,540	C19C21	1,573	1,574	1,573	1,573
C5C6	1,534	1,534	1,533	1,533	C19H7	1,093	1,089	1,093	1,089
C5C10	1,567	1,567	1,567	1,566	C20C29	1,332	1,332	1,332	1,332
C5(H)	1,101	1,100	1,100	1,100	C20C30	1,508	1,508	1,508	1,508
C6C7	1,532	1,532	1,532	1,531	C21C22	1,548	1,545	1,547	1,546
C6(H ₂)	1,092	1,092	1,092	1,092	C21(H ₂)	1,091	1,091	1,091	1,091
C7C8	1,548	1,548	1,548	1,548	C22(H ₂)	1,092	1,092	1,094	1,092
C7(H ₂)	1,093	1,093	1,093	1,093	C23(H ₃)	1,092	1,092	1,092	1,092
C8C9	1,574	1,575	1,573	1,573	C24(H ₃)	1,091	1,091	1,091	1,091
C8C14	1,611	1,611	1,612	1,620	C25(H ₃)	1,089	1,089	1,089	1,089
C8C26	1,549	1,549	1,550	1,547	C26(H ₃)	1,088	1,088	1,088	1,088
C9C10	1,582	1,582	1,582	1,583	C27(H ₃)	1,089	1,089	1,089	-
C9C11	1,540	1,539	1,541	1,538	C27O4	-	-	-	1,361
C9(H)	1,093	1,093	1,094	1,093	C27O5	-	-	-	1,208
C10C25	1,547	1,547	1,547	1,548	C28(H ₂)	-	-	1,091	-
C11C12	1,535	1,534	1,535	1,531	C28(H ₃)	1,091	-	-	-
C11(H ₂)	1,092	1,092	1,092	1,092	C28O2	1,428	1,358	-	1,358
C12C13	1,534	1,533	1,534	1,532	C28O3	-	1,206	-	1,206
C12(H ₂)	1,093	1,093	1,093	1,090	C29H5	1,084	1,084	1,084	1,084
C13C14	1,576	1,575	1,575	1,575	C29H6	1,084	1,084	1,084	1,084
C13C18	1,540	1,540	1,538	1,542	C30(H ₃)	1,093	1,093	1,093	1,093
C13(H)	1,093	1,091	1,093	1,091	O1H1	0,964	0,964	0,964	0,964
C14C15	1,559	1,558	1,558	1,558	O2H2	0,962	0,970	-	0,970
C14C27	1,551	1,551	1,551	1,539	O4H4	-	-	-	0,971

Tabela 2. Comprimentos de ligação experimentais (em Å), comparando-se as ligações mais relevantes.

Bond	Deriv. Bet ^a	BetAc ^b	Lup ^c	Deriv. MelAc ^d	D _M ^e (Å)	Bond	Deriv. Bet ^a	BetAc ^b	Lup ^c	Deriv. MelAc ^d	D _M ^e (Å)
C1C2	1,525	1,525	1,527	1,528	0,001	C11C12	1,532	1,531	1,527	1,534	0,002
C1C10	1,550	1,544	1,543	1,571	0,010	C12C13	1,544	1,521	1,524	1,529	0,007
C2C3	1,526	1,496	1,509	1,461	0,020	C13C14	1,573	1,564	1,558	1,539	0,010
C3C4	1,527	1,540	1,538	1,516	0,009	C13C18	1,526	1,532	1,541	1,528	0,005
C3O1	1,481	1,443	1,438	1,560	0,040	C14C15	1,552	1,547	1,557	1,564	0,006
C4C5	1,560	1,556	1,558	1,646	0,033	C14C27	1,551	1,548	1,543	1,565	0,007
C4C23	1,538	1,545	1,531	1,479	0,022	C15C16	1,527	1,536	1,542	1,506	0,011
C4C24	1,534	1,532	1,545	1,553	0,008	C16C17	1,530	1,522	1,531	1,578	0,019
C5C6	1,530	1,527	1,530	1,542	0,005	C17C18	1,539	1,532	1,546	1,544	0,005
C5C10	1,565	1,557	1,561	1,585	0,009	C17C22	1,533	1,544	1,527	1,487	0,018
C6C7	1,515	1,522	1,525	1,467	0,020	C17C28	1,533	1,532	1,537	1,535	0,002
C7C8	1,544	1,542	1,548	1,534	0,004	C18C19	1,559	1,551	1,533	1,544	0,008
C8C9	1,567	1,563	1,563	1,532	0,012	C19C20	1,502	1,505	1,520	1,507	0,006
C8C14	1,591	1,595	1,595	1,660	0,025	C19C21	1,557	1,563	1,563	1,552	0,004
C8C26	1,543	1,554	1,544	1,565	0,008	C20C29	1,326	1,320	1,319	1,301	0,008
C9C10	1,577	1,573	1,574	1,503	0,027	C20C30	1,516	1,501	1,510	1,435	0,028
C9C11	1,533	1,539	1,538	1,548	0,004	C21C22	1,540	1,542	1,524	1,463	0,027
C10C25	1,537	1,549	1,546	1,593	0,018						

^aPublicado por Peiņņš³⁶² e colaboradores (2014), para o 3,28-di-O-Tosilato-Betulina; ^bPublicado por Tang³³¹ e colaboradores (2014); ^cPublicado por Corrêa³⁶³ e colaboradores (2009); ^dPublicado por Hall²¹⁷ e Maslen (1965), o Metil-Melaleucato Iodoacetato; ^eD_M entre valores experimentais.

Tabela 3. Proximidades geométricas segundo o RMSD (após *superimpose by teather*) dos derivados em relação aos LPT's originais (OPT>B3LYP/6-311G(2d,p)).

Derivação	RMSD das Posições Atômicas ^a / Å			
	Bet	BetAc	Lup	MelAc
D1	0,008	0,011	0,021	0,013
D2	0,033	0,032	0,032	0,037
D3	0,056	0,067	0,061	0,045
D4	0,052	0,057	0,053	0,045
N1R	0,060	0,073	0,075	0,067
N1S	0,061	0,069	0,072	0,045
N2	–	0,024	–	0,008
N3	–	0,020	–	0,009
N4	–	0,024	–	0,010
N5	–	0,028	–	0,016

^aConsiderou-se apenas os átomos de C1 a C28 (não sofrem efeitos significativos das variações diédricas dos grupos), e os valores são referentes as comparações diretas entre o LPT original e seus derivados.

Como todos os valores de RMSD apresentados são bem inferiores a 0,070 Å, pode-se dizer que, assim como observado na comparação de dados experimentais, derivações simples como as aplicadas no presente estudo têm impacto insignificante no LS desses LPT. Alguns dados

experimentais podem ser usados para corroborar essas observações. Na análise que se segue, serão comparados dados de XDR do Bet-D2³⁶¹ e do BetAc³³¹, porque não há estudo de XDR para o Bet exatamente. No entanto, é importante ressaltar que essa comparação possui fundamentação, que é a grande distância estrutural entre o C3 e o C17. A região da derivação D2 (região C3) é a mesma para Bet e BetAc, e, como já demonstrado, não sofre efeito significativo de diferenças estruturais na região C17 (que é região onde os compostos se diferenciam). Assim, pode-se considerar que as ligações C2C3 e C3C4 são próximas entre Bet e BetAc. E quando se faz comparação ao derivado Bet-D2, os comprimentos de ligação experimentais indicam impacto da ordem de 0,010 Å (C2C3 de 1,486 Å e 1,496 Å para Bet-D2 e BetAc, respectivamente, e C3C4 de 1,531 Å e 1,540 Å para Bet-D2 e BetAc, respectivamente). Em um outro tipo de triterpeno pentacíclico (o Ácido Quafrinóico³⁶⁴), a região C3 é a mesma dos LPT-D2, e suas ligações C2C3 e C3C4 são de 1,511 Å e 1,531 Å, respectivamente. As diferenças já são um pouco maiores nesse último estudo experimental, mas ainda assim os comprimentos são próximos. Esses resultados experimentais dão suporte às conclusões teóricas de que a geometria do LS resiste muito bem aos efeitos de diferentes grupos, e até às derivações específicas exploradas.

6.1.3. *Parâmetros Eletrônicos dos LPT's e Derivados*

A partir da estrutura eletrônica, ou seja, dos MO's, derivam-se diversos parâmetros eletrônicos muito úteis que se relacionam a propriedades como reatividade e estabilidade de sistemas atômicos. Os mais importantes para essa análise são os MO's Ocupados de Maior Energia (*High Energy Occupied Molecular Orbital*, HOMO) e os MO's Desocupados de Menor Energia (*Low Energy Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO). Os parâmetros derivados dos estados energéticos dos HOMO's e LUMO's para os quatro LPT's (**Tabela 4**) permitem a comparação entre propriedades como dureza molecular (η), potencial químico de reação (μ_R), eletronegatividade (χ) e índice de eletrofilicidade (ω), além da diferença energética HOMO-LUMO (ΔE_{HL}). Mais detalhes e discussões sobre esses parâmetros foram descritos na dissertação do presente autor e no artigo do início do doutorado⁵⁵. Em resumo, maiores η indicam estruturas mais estáveis, e menores η indicam estruturas com maior reatividade química. O μ_R se relaciona a capacidade de transferência de carga de uma estrutura com maior potencial químico para outra estrutura com menor potencial químico. O χ se relaciona a capacidade da estrutura em atrair elétrons (é numericamente igual a $-\mu_R$). O ω é um índice de reatividade global que combina η e μ_P , e mensura a natureza eletrofílica total da

estrutura (indica a mudança energética causada pelo ganho de elétron durante o processo reacional).

Tabela 4. Parâmetros eletrônicos para os LPT's e LPT-D's (SP//OPT>B3LYP/6-311G(2d,p)).

Composto	Parâmetros Eletrônicos / kJ×mol ⁻¹					
	E _{HOMO} ^a	E _{LUMO} ^b	ΔE _{HL}	η	μ _R	ω
Bet	-636,763	34,788	-671,550	-335,775	300,987	-134,902
Bet-D1	-632,010	38,805	-670,815	-335,408	296,603	-131,144
Bet-D2	-626,891	-49,333	-577,557	-288,779	338,112	-197,936
Bet-D3	-679,584	62,172	-741,756	-370,878	308,706	-128,478
Bet-D4	-652,122	-47,469	-604,653	-302,326	349,795	-202,359
Bet-N1R	-617,596	-274,365	-343,232	-171,616	445,981	-579,488
Bet-N1S	-621,928	-278,014	-343,914	-171,957	449,971	-588,735
BetAc	-633,402	-6,905	-626,497	-313,248	320,153	-163,605
BetAc-D1	-627,783	5,172	-632,956	-316,478	311,306	-153,109
BetAc-D2	-621,718	-44,213	-577,505	-288,752	332,966	-191,975
BetAc-D3	-674,570	-0,866	-673,703	-336,852	337,718	-169,293
BetAc-D4	-650,153	-43,793	-606,359	-303,180	346,973	-198,546
BetAc-N1R	-615,522	-272,999	-342,523	-171,261	444,261	-576,218
BetAc-N1S	-618,226	-274,549	-343,678	-171,839	446,388	-579,792
BetAc-N2	-583,859	9,242	-593,100	-296,550	287,308	-139,177
BetAc-N3	-594,046	6,432	-600,478	-300,239	293,807	-143,756
BetAc-N4	-591,368	6,669	-598,036	-299,018	292,349	-142,915
BetAc-N5	-539,304	32,635	-571,939	-285,969	253,334	-112,212
Lup	-632,299	39,041	-671,340	-335,670	296,629	-131,064
Lup-D1	-630,645	40,380	-671,025	-335,513	295,132	-129,806
Lup-D2	-622,454	-45,001	-577,452	-288,726	333,727	-192,871
Lup-D3	-674,202	78,739	-752,941	-376,470	297,732	-117,731
Lup-D4	-647,186	-43,688	-603,497	-301,749	345,437	-197,725
Lup-N1R	-614,288	-271,766	-342,523	-171,261	443,027	-573,021
Lup-N1S	-619,172	-275,678	-343,494	-171,747	447,425	-582,801
MelAc	-629,752	-24,260	-605,493	-302,746	327,006	-176,605
MelAc-D1	-621,745	-6,826	-614,918	-307,459	314,285	-160,632
MelAc-D2	-622,559	-45,290	-577,269	-288,634	333,924	-193,160
MelAc-D3	-677,353	-20,663	-656,690	-328,345	349,008	-185,485
MelAc-D4	-644,928	-39,356	-605,572	-302,786	342,142	-193,307
MelAc-N1R	-616,730	-273,367	-343,363	-171,681	445,049	-576,848
MelAc-N1S	-618,305	-274,207	-344,098	-172,049	446,256	-578,744
MelAc-N2	-586,327	-17,617	-568,710	-284,355	301,972	-160,340
MelAc-N3	-596,409	-17,827	-578,581	-289,291	307,118	-163,022
MelAc-N4	-594,203	-17,853	-576,350	-288,175	306,028	-162,494
MelAc-N5	-541,116	-13,285	-527,831	-263,915	277,200	-145,577

^aO potencial de ionização é numericamente igual a $-E_{\text{HOMO}}$. ^bA eletroafinidade é numericamente igual a $-E_{\text{LUMO}}$.

Cada parâmetro eletrônico costuma ser utilizado em relações específicas com as diversas propriedades moleculares, como é o caso do espaçamento energético HOMO-LUMO (*HOMO-LUMO*

Gap, G_{HL}), que é um parâmetro numericamente igual ao módulo de ΔE_{HL} , muito relacionado a condutividade elétrica de sistemas atômicos^{365–367}. Pelos dados, observa-se que todos os LPT's e derivados apresentaram G_{HL} 's em intervalo aproximado de 5,9 eV a 7,8 eV, sendo então não-condutores.

No presente estudo, o ω recebeu especial atenção, pois descreve mais completamente as tendências reacionais das estruturas em processos envolvendo espécies eletrofílicas e nucleofílicas. Todos os ω obtidos têm valor negativo, mas isso não significa que as moléculas desses compostos sempre atuarão como eletrófilos. Os vários MO's podem ter distribuição espacial sobre outras regiões, e disso podem emergir novas possibilidades reacionais. Em alguns casos, duas moléculas podem ter valores de ω negativos, mas dependendo da magnitude e de outras diferenças moleculares, uma pode atuar como nucleófilo em relação a outra (as moléculas de água, por exemplo, atuam de forma diferente dependendo do ambiente molecular e de suas condições).

Para um melhor entendimento de como o ω responde às diferenças estruturais, avaliou-se as diferenças de ω ($\Delta\omega$) em relação aos LPT's originais (**Figura 49**). Optou-se por converter os dados para elétron-Volts, eV, unidade mais comumente usada para essas propriedades. Os resultados, como esperado, demonstram que as derivações causam variações aproximadamente equivalentes nos pares Bet/Lup e BetAc/MelAc. Na D1 e D3, todos os LPT's apresentam $\Delta\omega$ mais próximos. No caso do par Bet/Lup, a sobreposição é praticamente perfeita em todas as seis derivações. No par BetAc/MelAc, com CG's mais aceptores eletrônicos, ocorre menor sobreposição de valores, sendo as maiores na D4 e N5. Mas as diferenças são tão pequenas entre todos os LPT's que se pode inferir que as derivações causam praticamente as mesmas mudanças nesses parâmetros eletrônicos, mesmo havendo evidentes diferenças estruturais.

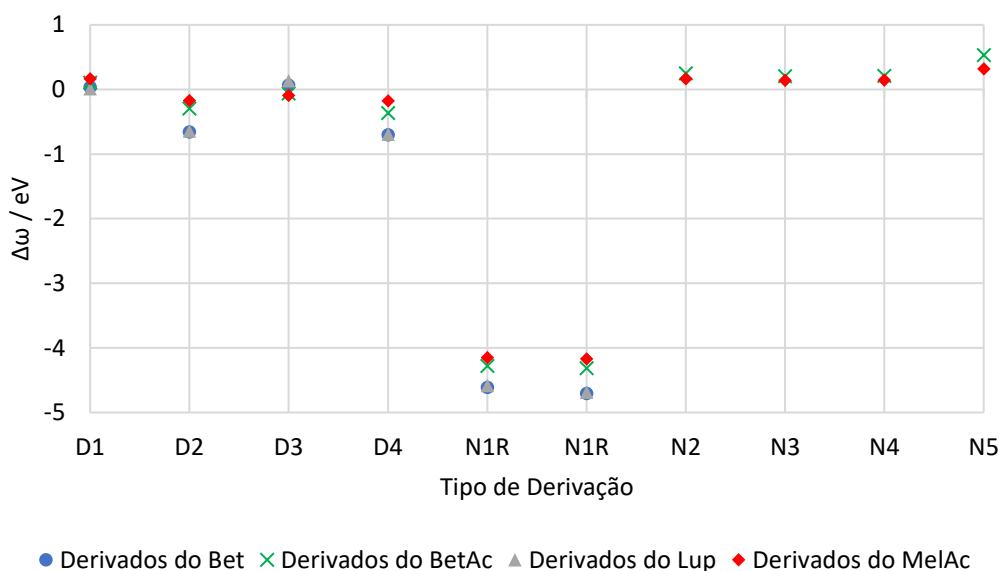


Figura 49. Valores de $\Delta\omega$ dos derivados em relação aos LPT's (SP//OPT>B3LYP/6-311G(2d,p)).

Outro aspecto interessante é que as derivações N1R e N1S causam as modificações mais expressivas de ω , enquanto as outras derivações não chegam a modificar nem em uma unidade os valores. Isso mostra um aumento de reatividade global nos LPT-N1R e LPT-N1S, uma vez que a estrutura se apresenta mais eletrofílica (maior energia é liberada quando o composto atua como eletrófilo). Tal resultado pode estar relacionado à presença da região aromática nos derivados destacados em combinação com a presença de CG's NO_2 , aceptores eletrônicos. O anel aromático, tendo parte de sua densidade eletrônica deslocada para os NO_2 , terá grande estabilização com a atuação das moléculas como eletrófilos.

6.1.4. *Propriedades Espectroscópicas dos LPT's e de Seus Derivados*

Diferentes compostos com estrutura química e eletrônica muito próximas tendem a apresentar diversas propriedades similares, especialmente as espectroscópicas. Tal teoria se confirma experimentalmente, e a aplicação disso é muito comum em estudos de caracterização de compostos orgânicos, onde os dados espectroscópicos (por exemplo, IR, UV-Vis, RA e NMR) existentes para um composto já caracterizado podem ser usados para propor a estrutura de compostos desconhecidos.

Os espectros teóricos de IR para os LPT's quase se sobrepõem, exibindo picos coincidentes na maioria das regiões (**Figura 50**), o que dificulta bastante qualquer tipo de análise comparativa nos espectros completos. Para melhor visualizar as suaves diferenças dos sinais, os espectros completos foram separados em cinco regiões espectrais onde os sinais são mais intensos. As

dinâmicas vibracionais foram analisadas com o *GaussView*, o que permitiu identificar as ligações com maior envolvimento nas vibrações (**Tabela 5**).

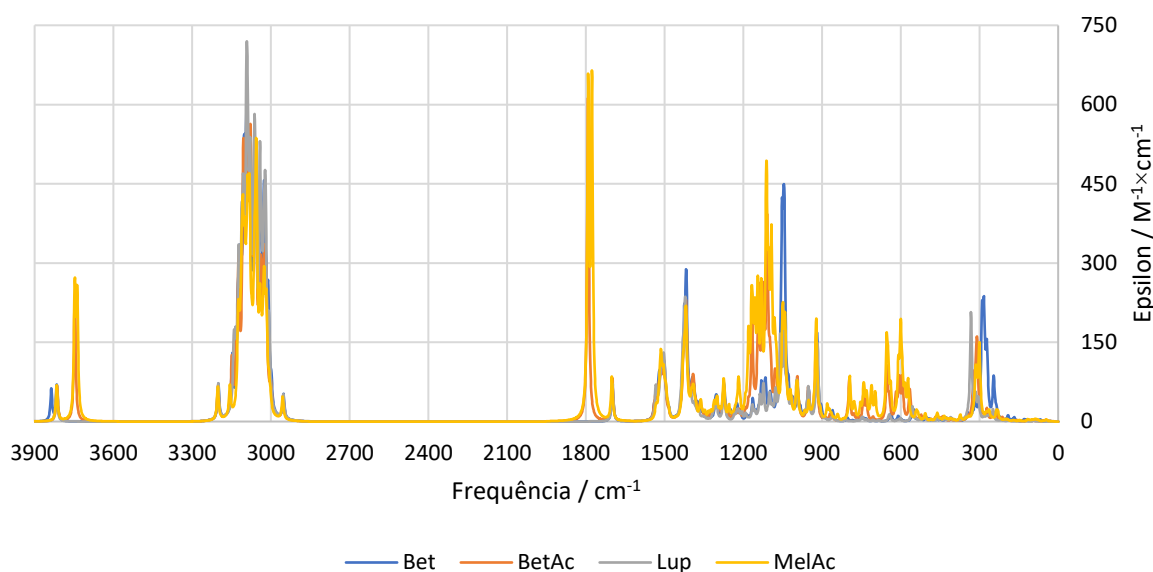


Figura 50. Bandas de ν_{IR} nos espectros completos dos LPT (B3LYP/6-311G(2d,p), GP).

Tabela 5. Ligações envolvidas nas principais vibrações teóricas dos LPT's (OPT&FREQ>B3LYP/6-311G(2d,p)).

Ligação Envolvida ^a	Valores Teóricos de ν_{IR} / cm^{-1}			
	Bet	BetAc	Lup	MelAc
C-C + C-H + C-O + C=O (s+b)	30,347 – 1539,536	30,439 – 1538,957	33,240 – 1533,608	31,076 – 1533,226
C=C + H-C-H (s+b)	1698,203	1699,034	1698,506	1700,817
C=O + C-O-H (s+b, C27OOH)	–	–	–	1776,599
C=O + C-O-H (s+b, C28OOH)	–	1791,624	–	1791,002
C-H (s, CH, CH ₂ , CH ₃)	2951,989 – 3147,160	2953,135 – 3148,723	2952,820 – 3141,321	2955,538 – 3156,43
C-H Sin ^b (s, C20=C29H ₂)	3122,980	3123,822	3124,063	3124,873
C-H Alt ^b (s, C20=C29H ₂)	3200,226	3201,581	3201,129	3202,303
O1-H1 ^b (s)	3815,779	3815,342	3817,437	3816,183
O2-H2 ^c (s)	3837,091	3747,510	–	3747,472
O4-H4 ^c (s)	–	–	–	3738,246

^aAtribuições após análise da dinâmica vibracional com *GaussView*, e tipos de vibrações definidos como estiramento (*stretching*, s) e dobramento (*bending*, b); ^bVibrações combinando as duas ligações C29–H em estiramento sincronizado (*Sin*) ou alternado (*Alt*).

A primeira região (**Figura 51**) exibe bandas associadas a estiramentos O–H que ocorrem em todos os LPT, mas como combinações diferentes em cada caso, o que distingue os compostos. Todos os LPT exibem a banda próxima de 3815 cm^{-1} , correspondendo ao estiramento no C3O–H, o grupo comum (para o Lup, essa é a única banda na primeira região). O estiramento no C28(H₂)O–H do Bet gera a banda em 3837,091 cm^{-1} , que é mais energética que a banda formada por seu grupo

C3O–H. O estiramento no C28OO–H do BetAc gera a banda em $3747,510\text{ cm}^{-1}$, que é menos energética que a banda formada por seu grupo C3O–H. Os estiramentos no C27OO–H e C28OO–H do MelAc geram respectivamente as bandas em $3747,472$ e $3738,246\text{ cm}^{-1}$, que são menos energéticas que a banda formada por seu grupo C3O–H. A observação de valores de frequência O–H maiores e menores que os do grupo comum C3O–H são explicados pela consideração do ambiente próximos a ligação, particularmente a condição dos átomos de carbono ligados aos oxigênios. Quando esses átomos de carbono estão ligados a átomos menos eletronegativos (como o hidrogênio), o oxigênio da ligação O–H possui maior distribuição eletrônica em suas proximidades (isso dificulta o estiramento, que ocorrerá com maior energia). Mas quando há mais ligações com outros carbonos ou com outro átomo de oxigênio (como no BetAc e MelAc), a distribuição eletrônica nas proximidades do oxigênio da ligação O–H é menor (isso facilita o estiramento, que ocorre com menor energia).

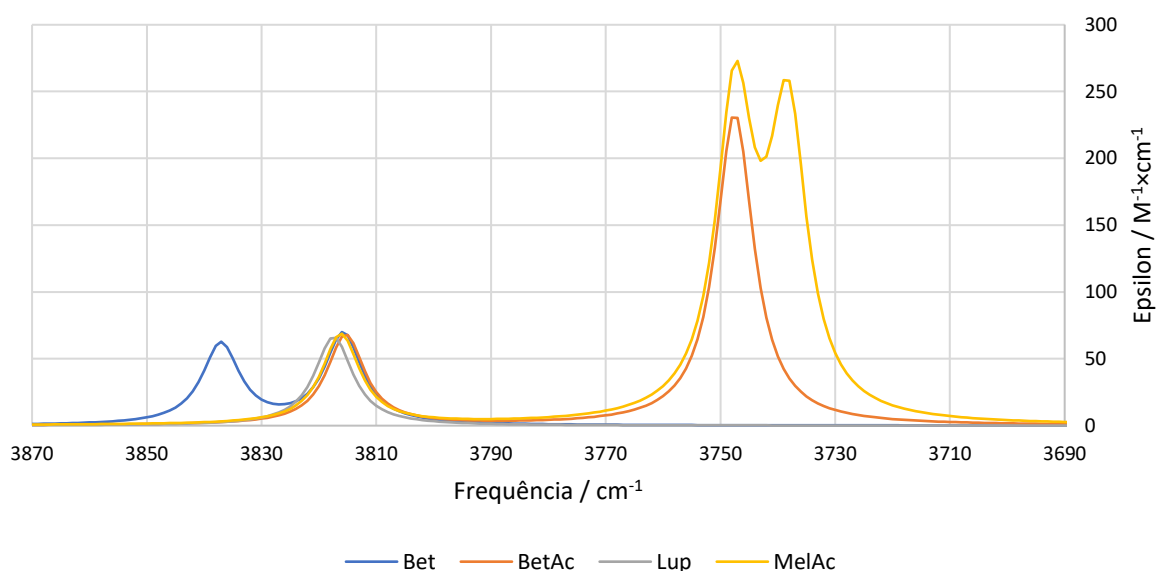


Figura 51. Bandas de ν_{IR} na primeira região para os LPT's (OPT&FREQ>B3LYP/6-311G(2d,p)).

Para a segunda região (**Figura 52**), as bandas mais interessantes envolvem as vibrações combinadas das duas ligações C29–H, que ocorrem de duas formas: estiramento sincronizado, onde as ligações aumentam e diminuem ao mesmo tempo; estiramento alternado, onde uma ligação aumenta ao mesmo tempo em que a outra diminui. A banda do estiramento alternado aparece separada e mais energética, mas a do estiramento sincronizado se mistura à diversas outras bandas, as quais envolvem principalmente estiramentos C–H nas metilas nos anéis. As bandas menos

energéticas nessa região também ocorrem um pouco separadas, e são resultantes de vibrações do C5–H, um carbono terciário.

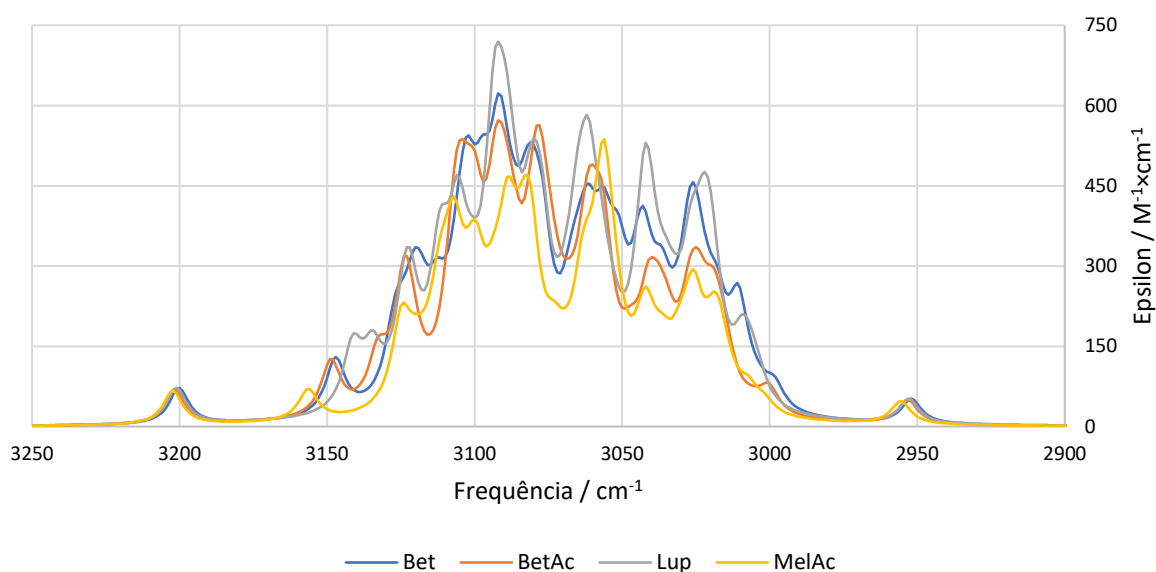


Figura 52. Bandas de v_{IR} na segunda região para os LPT's (OPT&FREQ>B3LYP/6-311G(2d,p)).

As bandas de maior energia na terceira região (**Figura 53**) se originam da combinação de estiramento C=O e dobramento C–O–H nos grupos C27OOH (MelAc) e C28OOH (BetAc e MelAc), e logicamente não ocorrem para Bet e Lup. A observação de que a banda do C27OOH tem menor energia em relação ao C28OOH sugere que o LS de alguma forma diminui a distribuição eletrônica nas proximidades do O4. As bandas de menor energia nessa região são comuns a todos os LPT's, e resultam da combinação de estiramento C20=C29 e dobramento H–C29–H.

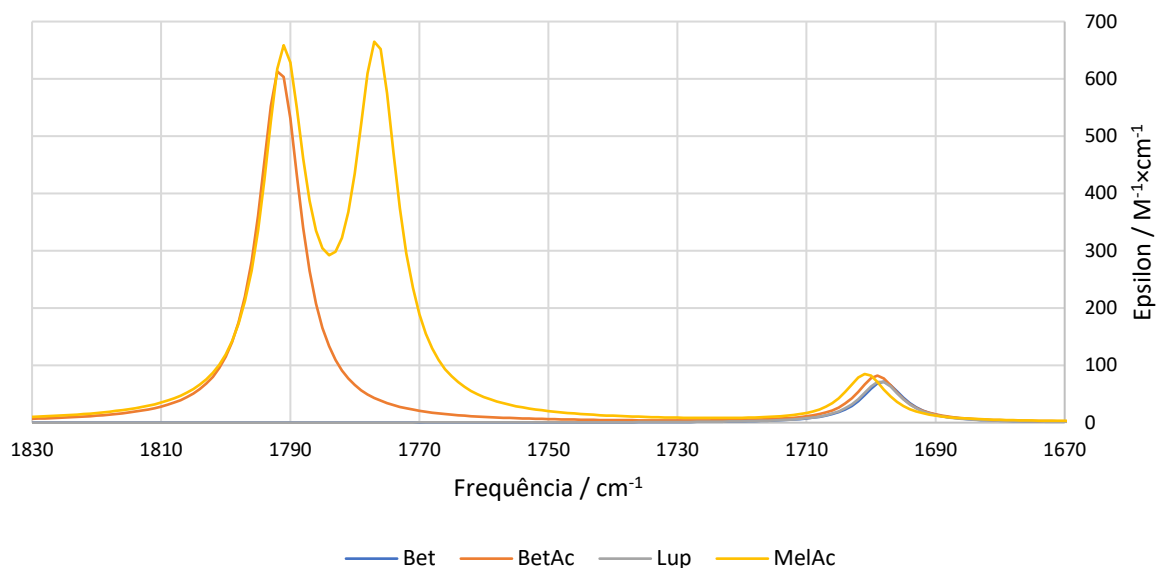


Figura 53. Bandas de ν_{IR} na terceira região para os LPT's (OPT&FREQ>B3LYP/6-311G(2d,p)).

As bandas na quarta e quinta regiões (**Figura 54** e **Figura 55**) não foram muito exploradas, pois envolvem diversas vibrações que combinam mutuamente todos os tipos de ligações, a citar: estiramentos C-C, C=C, C-H, C-O, C=O e OH; dobramentos H-C-H, C-C-C, C-C=C, C=C-H C-C-O, C-C=O, C-O-H. Algumas das vibrações envolvem tantas ligações que parece que toda a estrutura está se movendo, e são complicadas de descrever em termos de componentes de estiramento e dobramento.

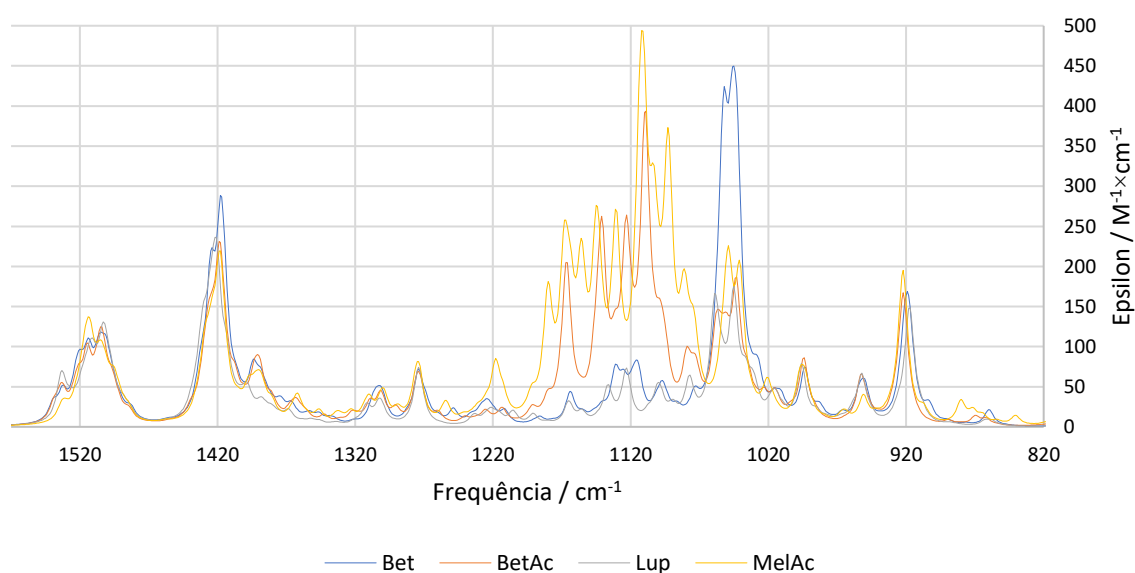


Figura 54. Bandas de ν_{IR} na quarta região para os LPT's (OPT&FREQ>B3LYP/6-311G(2d,p)).

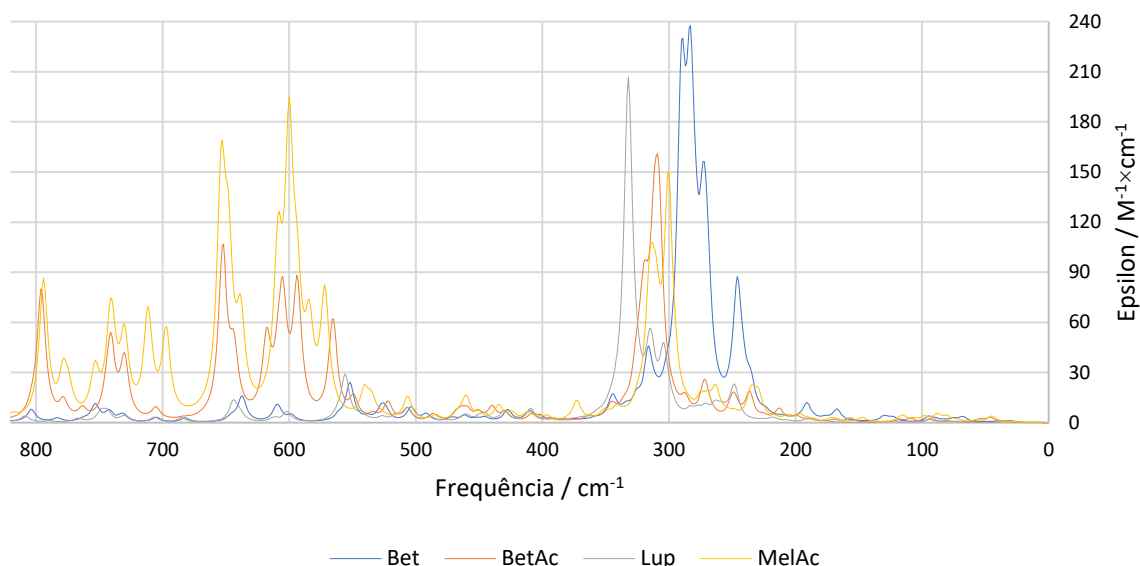


Figura 55. Bandas de ν_{IR} na quinta região para os LPT's (OPT&FREQ>B3LYP/6-311G(2d,p)).

Outras propriedades espectroscópicas que dependem muito da estrutura eletrônica são os deslocamentos de NMR. Tais valores se associam a capacidade do *spin* nuclear em resistir ao efeito de um campo magnético externo, e essa capacidade depende muito do ambiente químico (e eletrônico) em que o núcleo está inserido. Novamente, os valores teóricos se mostram próximos entre os LPT's (**Tabela 6**), reflexo da estrutura eletrônica próxima, e o mesmo pode ser dito dos valores experimentais. O método teórico consegue inclusive descrever o maior deslocamento no C18 que ocorre para o MelAc tanto teoricamente quanto experimentalmente, em comparação aos outros LPT. O C18 deve sofrer esse efeito por causa da orientação do grupo C27OOH, que não ocorre em Bet, BetAc e Lup. A observação de que estruturas geométricas e eletrônicas similares geram propriedades espectroscópicas próximas é o que sustenta a aplicação de correlações em estudos experimentais de caracterização de compostos.

Tabela 6. Deslocamentos de NMR de carbono para os LPT's (NMR(CHCl₃)/OPT>B3LYP/6-311G(2d,p)).

Carbono	Deslocamentos Teóricos e Experimentais / ppm							
	Bet		BetAc		Lup		MelAc	
	Teórico	Exp. ^a	Teórico	Exp. ^b	Teórico	Exp. ^a	Teórico	Exp. ^c
C1	41,779	38,600	41,950	38,500	41,803	38,700	41,652	39,500
C2	31,473	27,300	31,523	27,200	31,507	27,400	31,434	27,300
C3	84,935	78,900	84,998	78,100	84,964	79,000	84,874	77,900
C4	44,670	39,300	44,664	38,600	44,693	38,800	44,582	38,400
C5	60,031	55,200	60,109	54,900	59,929	55,300	59,660	55,200
C6	21,728	18,200	21,721	18,000	21,705	18,300	21,564	17,900
C7	36,357	34,200	36,594	34,000	36,117	34,300	41,100	33,900
C8	46,977	40,900	46,928	40,300	46,854	40,800	47,912	40,300
C9	54,960	50,300	55,293	49,900	54,943	50,400	54,789	51,000
C10	43,161	37,300	43,131	37,600	42,984	37,100	43,164	37,100
C11	24,238	20,800	24,470	20,500	24,353	20,900	24,009	20,300
C12	27,877	25,200	28,150	25,100	27,785	25,100	29,260	27,000
C13	41,452	37,100	42,122	38,300	42,242	38,000	45,066	38,400
C14	49,014	42,700	48,655	41,900	49,157	42,800	64,072	59,500
C15	29,363	27,000	33,091	30,100	30,184	27,400	31,061	25,800
C16	32,231	29,100	35,997	31,700	39,222	35,600	38,547	37,500
C17	52,964	47,700	59,935	55,400	49,208	43,000	59,493	55,800
C18	52,964	47,700	53,222	46,600	52,216	48,000	56,051	51,700
C19	53,770	48,700	52,575	48,500	53,914	48,300	52,121	46,500
C20	160,476	150,400	160,193	150,200	160,754	150,900	159,694	149,300
C21	33,726	29,700	34,218	29,100	34,115	29,700	34,111	30,000
C22	37,119	33,900	41,599	36,700	43,170	40,000	41,894	36,500
C23	28,323	27,900	28,414	28,000	28,380	28,000	28,342	27,700
C24	15,022	15,300	14,982	15,700	15,024	15,300	15,154	15,300
C25	16,635	16,000	16,611	15,800	16,296	15,900	16,932	16,400
C26	14,616	15,900	14,760	15,900	14,509	16,100	17,345	16,800
C27	12,811	14,700	13,621	14,300	12,897	14,500	182,537	175,300
C28	65,400	60,500	181,833	180,700	18,396	18,000	182,010	176,100
C29	115,207	109,600	115,783	109,500	114,891	109,300	115,963	109,500
C30	19,161	19,000	18,810	19,000	19,455	19,300	18,645	18,600

^aPrachayasittikul¹⁷³ e colaboradores (2010). ^bFalcão³⁶⁸ e colaboradores (2003). ^cMahato³⁶⁹ e Kundu (1994).

6.1.5. Diferenças de V_{Mol} dos LPT's e Derivados

Os V_{Mol} 's dos derivados apresentam, na maioria dos casos, nítidas diferenças em relação aos LPT's (**Figura 56**), e essas diferenças foram consistentes porque o V_{Mol} varia com as mudanças nas quantidades e tipos de átomos. A D1 causa aumento no V_{Mol} devido ao significativo aumento de volume na substituição de hidrogênios polares por metilas. O Lup-D1 tem o menor aumento de V_{Mol} porque recebe apenas uma metila (substituição do H1). A Bet-D1 e o BetAc-D1 têm aumentos equivalentes, já que ambos recebem duas metilas (substituições do H1 e H2). A Bet e o BetAc, assim como os derivados deles que se pode comparar, têm volumes próximos porque, de acordo com

abordagem puramente parametrizada, os CG's em C17 (C28H₂OH na Bet, e C28OOH no BetAc) têm volumes próximos, com a carboxila sendo um pouco maior. O MelAc-D1 tem o maior aumento de V_{Mol} porque recebe três metilas (substituições do H1, H2 e H4). As curvas das diferenças de V_{Mol} da D2 até a N5 são paralelas quando se compara um LPT com outro, porque as derivações diferentes da D1 ocorrem com impacto equivalente sobre a composição molecular, independentemente do composto em que ocorrem. A D1 causa aumentos diferentes (exceto para Bet e BetAc), mas em uma mesma proporção, equivalente à entrada de um mesmo conjunto de átomos, o CH₃.

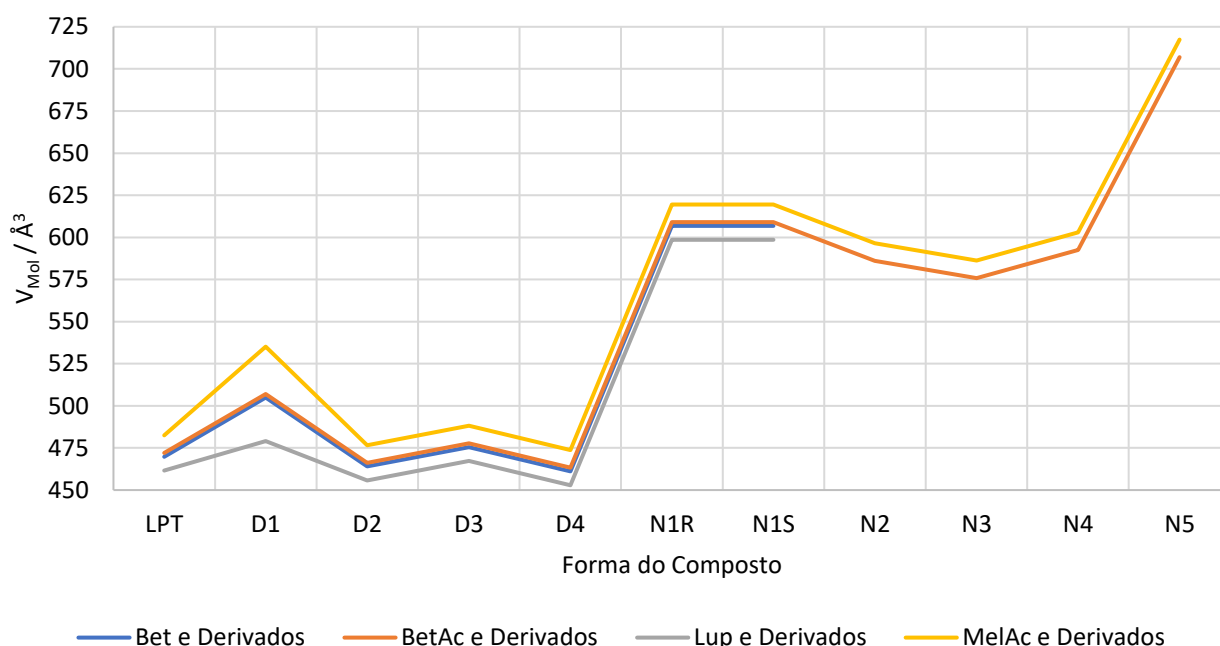


Figura 56. Comparação de V_{Mol} parametrizado dos LPT's e derivados, obtidos na plataforma online MolInspiration.

Além de serem extremamente rápidas, as abordagens puramente parametrizadas são muito úteis em análises superficiais de sistemas atômicos. Mas o aspecto central na escolha desses tipos de abordagens para os cálculos dessa propriedade foram as incoerências que emergem de cálculos de V_{Mol} com métodos da CQC com o *Gaussian*. As explicações para essas incoerências não serão detalhadas aqui, mas têm relação com a maneira como os volumes são derivados de distribuições de densidades eletrônicas. Os Volumes Molares obtidos com o *Gaussian*, que representam o volume total de uma coleção de um mol de moléculas, são mais importantes na definição de superfícies do modelo de solvatação de Onsager³⁷⁰ (o qual não foi utilizado aqui).

6.1.6. Efeitos da Solvatação e Momentos de Dipolo Magnético

Para mensurar os impactos da OPT(Solv), os principais resultados foram comparados com a OPT em GP, mas as diferenças foram pequenas (**Tabela 7**). Diferenças na ordem de centésimos e milésimos de angstroms foram observadas nos comprimentos de ligação nas regiões polares (incluindo a C20=C29) e nos RMSD's, sugerindo um impacto insignificante sobre a geometria. Em adição a isso, as energias SP(Solv) após OPT sem solvatação foram subtraídas das energias SP(Solv) após OPT(Solv) (com solvatação), fornecendo ΔE_T 's pequenos, sendo a maior de pouco mais de 0,5 $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$. Alguns derivados são bem maiores que os LPT's, e suas OPT(Solv)'s teriam um elevado custo computacional, sem variações expressivas nas propriedades. Assim, os resultados obtidos nessa etapa justificam a continuação dos estudos com SP(Solv)//OPT, sem o risco de divergência geométrica significativa.

Tabela 7. Efeitos da solvatação IEF-PCM, destacando as diferenças de comprimentos de ligação (em mÅ) nas regiões polares, RMSD após maximização de superposição de todos os átomos (em mÅ), e diferentes impactos da OPT sobre a E_T (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$).

Parâmetro ^a	Solvatação por CHCl_3				Solvatação por $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$			
	Bet	BetAc	Lup	MelAc	Bet	BetAc	Lup	MelAc
C3O1	3,710	3,530	3,630	3,370	5,380	5,060	5,140	4,740
O1H1	0,720	0,740	0,660	0,720	1,010	1,000	0,970	0,990
C14C27	0,080	0,060	0,140	0,660	0,110	0,060	0,190	0,850
C27O4	–	–	–	-4,730 ^d	–	–	–	-6,900 ^d
C27O5	–	–	–	2,130	–	–	–	3,080
O4H4	–	–	–	0,720	–	–	–	0,980
C17C28	-0,720 ^d	0,050	0,030	0,220	-1,000 ^d	0,030	0,040	0,300
C28O2	3,410	-4,130 ^d	–	-4,570 ^d	4,960	-6,000 ^d	–	-6,610 ^d
C28O3	–	2,410	–	2,380	–	3,520	–	3,450
O2H2	0,660	0,790	–	0,790	0,890	1,050	–	1,080
C20C29	0,840	0,870	0,880	0,880	1,310	1,350	1,390	1,350
RMSD ^b	7,800	9,400	5,700	14,900	12,400	12,600	8,700	19,800
ΔE_T ^c	-0,092	-0,170	-0,051	-0,271	-0,213	-0,338	-0,112	-0,534

^aCalculado com a expressão: (Comprimento com OPT(Solv)) - (Comprimento com OPT). ^bApós “*superimpose by tether*”, as geometrias obtidas com OPT(Solv) foram comparadas com aquelas dadas pela OPT. ^cCalculado com a expressão: (ET com SP(Solv)//OPT(Solv)) - (ET com SP(Solv)//OPT). ^dDiferenças de comprimentos de ligação negativas indicam maiores ligações após OPT(Solv).

Um conjunto amplo de propriedades e aspectos dos LPT's e derivados foram comparadas para avaliar suas diferenças, resumidas nos principais CG's, valores de μ e de diferença energética de solvatação, ΔE_{Solv} (**Tabela 8**). Os resultados demonstram que a relação entre μ e ΔE_{Solv} nem sempre reflete uma proporcionalidade. Para fins de análise, os μ 's dos solventes foram obtidos

usando SP//OPT>B3LYP/6-311G(2d,p), sendo 1,128 D para o CHCl₃ ($\epsilon = 4,7113$) e 3,817 D para o (CH₃)₂SO ($\epsilon = 46,826$), mas ressaltando que os valores de ϵ apresentados acima são pré-definidos no *Gaussian*, e não resultantes desses cálculos. Além disso, a ΔE_{Solv} não é, em princípio, a energia da solvatação, mas a energia de um sistema sob condições teóricas que simulam um meio de solvatação implícito.

Tabela 8. CG's oxigenados e nitrogenados, e valores de μ e de ΔE_{Solv} para os LPT's e derivados.

Composto	Principais CG's	μ / D	$\Delta E_{\text{Solv}}^a / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$	
			CHCl ₃	CHCl ₃
Bet	C3-OH; C17-CH ₂ OH	0,527	-17,311	-25,122
Bet-D1	C3-OCH ₃ ; C17-CH ₂ OCH ₃	0,808	-9,764	-14,782
Bet-D2	C3=O; C17-CH ₂ OH	1,483	-19,660	-28,198
Bet-D3 ^b	C3-OH; C17-CH ₂ OH	0,768	-16,105	-23,207
Bet-D4	C3-OH; C19-C(CH ₃)=O; C17-CH ₂ OH	2,577	-23,774	-34,357
Bet-N1R	C3=NNH[C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂]; C17-CH ₂ OH; C19-C ^(R) H(CH ₃)CHO	9,317	-37,035	-52,016
Bet-N1S	C3=NNH[C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂]; C17-CH ₂ OH; C19-C ^(S) H(CH ₃)CHO	8,081	-38,763	-54,206
BetAc	C3-OH; C17-COOH	1,802	-18,363	-26,386
BetAc-D1	C3-OCH ₃ ; C17-COOCH ₃	1,949	-12,763	-18,925
BetAc-D2	C3=O; C17-COOH	3,445	-20,560	-29,217
BetAc-D3 ^b	C3-OH; C17-COOH	1,457	-17,152	-24,417
BetAc-D4	C3-OH; C19-C(CH ₃)=O; C17-COOH	3,432	-24,307	-34,344
BetAc-N1R	C3=NNH[C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂]; C17-COOH; C19-C ^(R) H(CH ₃)CHO	10,432	-37,062	-51,575
BetAc-N1S	C3=NNH[C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂]; C17-COOH; C19-C ^(S) H(CH ₃)CHO	10,399	-40,133	-55,928
BetAc-N2	C3-OH; C17-COO-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₃) ₂	3,121	-19,219	-27,610
BetAc-N3	C3-OH; C17-COO-(CH ₂) ₂ -(NC ₄ H ₈)	3,110	-19,332	-27,518
BetAc-N4	C3-OH; C17-COO-(CH ₂) ₂ -(NC ₅ H ₁₀)	3,116	-19,135	-27,368
BetAc-N5	C3-OH; C3-OCOCH ₃ ; C17-CONH-(CH ₂) ₃ -(NC ₄ H ₈ N)-(CH ₂) ₃ -NH ₂	5,171	-33,893	-49,220
Lup	Oh C3-OH	1,416	-10,312	-15,030
Lup-D1	C3-OCH ₃	1,117	-6,813	-10,305
Lup-D2	C3=O	3,061	-12,555	-17,995
Lup-D3 ^b	Oh C3-OH	1,470	-8,950	-12,933
Lup-D4	C3-OH; C19-C(CH ₃)=O	3,734	-17,210	-24,924
Lup-N1R	C3=NNH[C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂]; C19-C ^(R) H(CH ₃)CHO	10,996	-30,004	-42,008
Lup-N1S	C3=NNH[C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂]; C19-C ^(S) H(CH ₃)CHO	9,217	-31,267	-43,515
MelAc	C3-OH; C14-COOH; C17-COOH	2,711	-24,844	-35,388
MelAc-D1	C3-OCH ₃ ; C14-COOCH ₃ ; C17-COOCH ₃	2,914	-17,536	-25,625
MelAc-D2	C3=O; C14-COOH; C17-COOH	4,175	-26,948	-38,120
MelAc-D3 ^b	C3-OH; C14-COOH; C17-COOH	2,370	-23,777	-33,651
MelAc-D4	C3-OH; C20(CH ₃)=O; C14-COOH; C17-COOH	4,075	-32,716	-46,731
MelAc-N1R	C3=NNH[C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂]; C14-COOH; C19-C ^(R) H(CH ₃)CHO	9,406	-42,365	-58,942
MelAc-N1S	C3=NNH[C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂]; C14-COOH; C19-C ^(S) H(CH ₃)CHO	11,050	-45,904	-64,036
MelAc-N2	C3-OH; C14-COOH; C17-COO-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₃) ₂	4,169	-24,459	-35,352
MelAc-N3	C3-OH; C14-COOH; C17-COO-(CH ₂) ₂ -(NC ₄ H ₈)	4,024	-24,680	-35,368
MelAc-N4	C3-OH; C14-COOH; C17-COO-(CH ₂) ₂ -(NC ₅ H ₁₀)	4,021	-24,018	-34,777
MelAc-N5	C3-OH; C14-COOH; C3-OCOCH ₃ ; C17-CONH-(CH ₂) ₃ -(NC ₄ H ₈ N)-(CH ₂) ₃ -NH ₂	5,806	-39,561	-57,359

^aCalculado com a expressão: (E_T da SP^(Solv)//OPT) - (E_T da SP//OPT). ^bHidrogenação do C20=C29.

Os valores de μ dos LPT's, resumidos na **Figura 57**, apresentaram a seguinte ordem crescente: Bet < Lup < BetAc < MelAc. O Lup tem menos CG's polares que a Bet, mas essa última tem no LS o C3–O1H no lado esquerdo e o C17–C28H₂OH no lado direito. Isso gera uma redução no μ porque é a mesma função orgânica em posições quase opostas do LS. O BetAc e o MelAc têm os CG's mais polares, mas o MelAc tem duas carboxilas próximas e ambas do lado direito do LS, e por isso esse último composto tem o maior μ . A D1 causa aumento de μ na Bet, no BetAc e no MelAc, mas causa redução no Lup. A D2 e a D4 causam aumento de μ nos quatro LPT's, em magnitudes maiores que aquelas obtidas com a D1. A D3 causa aumento de μ na Bet e no Lup, mas causa redução no BetAc e no MelAc. As maiores diferenças de μ foram os aumentos na ordem de 10 D para a N1R e N1S. As derivações N2, N3 e N4 causam um aumento de μ aproximadamente equivalente nos derivados do BetAc e do MelAc (as curvas são praticamente paralelas nessas derivações), mas os valores do MelAc são maiores. Essa última observação sugere que os diferentes CG's das derivações em C17 mencionadas tem um efeito equivalente sobre a distribuição de carga elétrica. Como essa derivação modifica também a estrutura na posição C3, não se pode compará-la diretamente, pelo menos não em termos de μ , às derivações N2, N3 e N4.

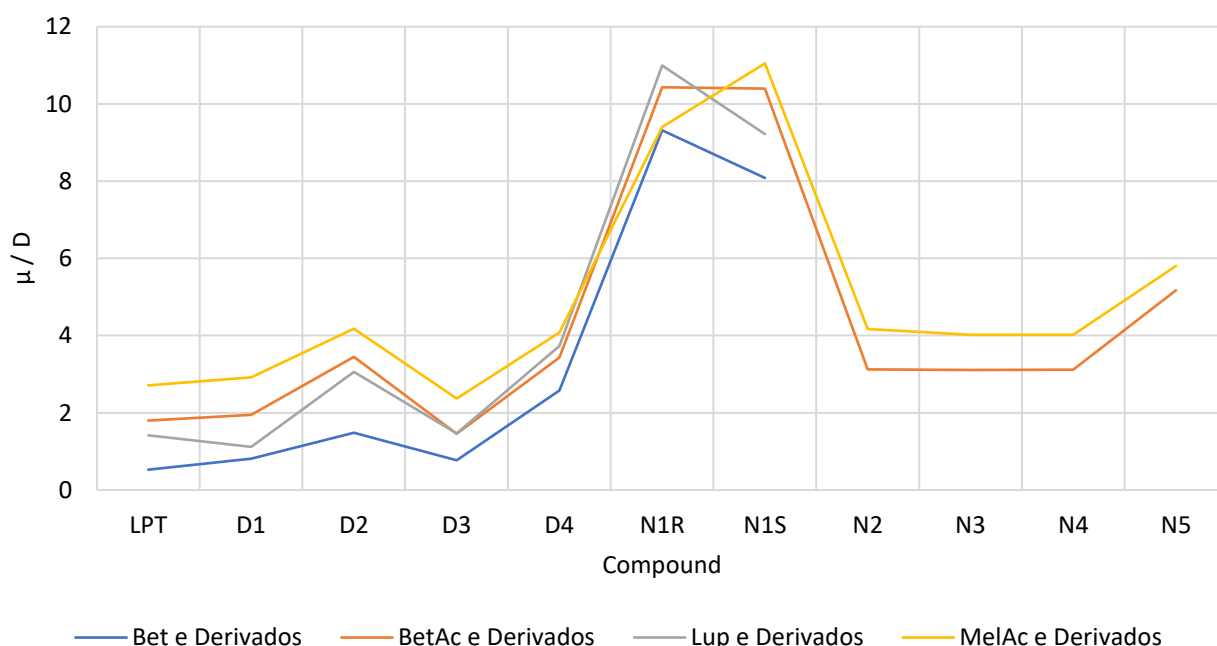


Figura 57. Diferenças nos valores de μ dos LPT's e derivados, com as derivações N2, N3, N4 e N5 ocorrendo apenas no BetAc e MelAc.

As ΔE_{Solv} 's, resumidas na **Figura 58**, têm a seguinte ordem crescente: Lup < Bet < BetAc < MelAc (para ambos os solventes). Em geral, considera-se que compostos de maior μ (mais polares)

serão melhores solvatados em solventes polares. Essa aproximação permite estimar ordens de solubilidade, e há muitos dados experimentais em concordância com isso³⁷¹. No entanto, apenas com estudos teóricos e experimentais aprofundados é possível relacionar adequadamente o μ à solubilidade, e o presente estudo não focou nesse tipo de análise. Os resultados indicam apenas a ordem de redução da energia em moléculas isoladas em um espaço ou meio que reproduz a solvatação com IEF-PCM. Os impactos energéticos da solvatação real dependem de fatores que não foram considerados aqui, e por isso é muito arriscado sugerir uma ordem de solubilidade.

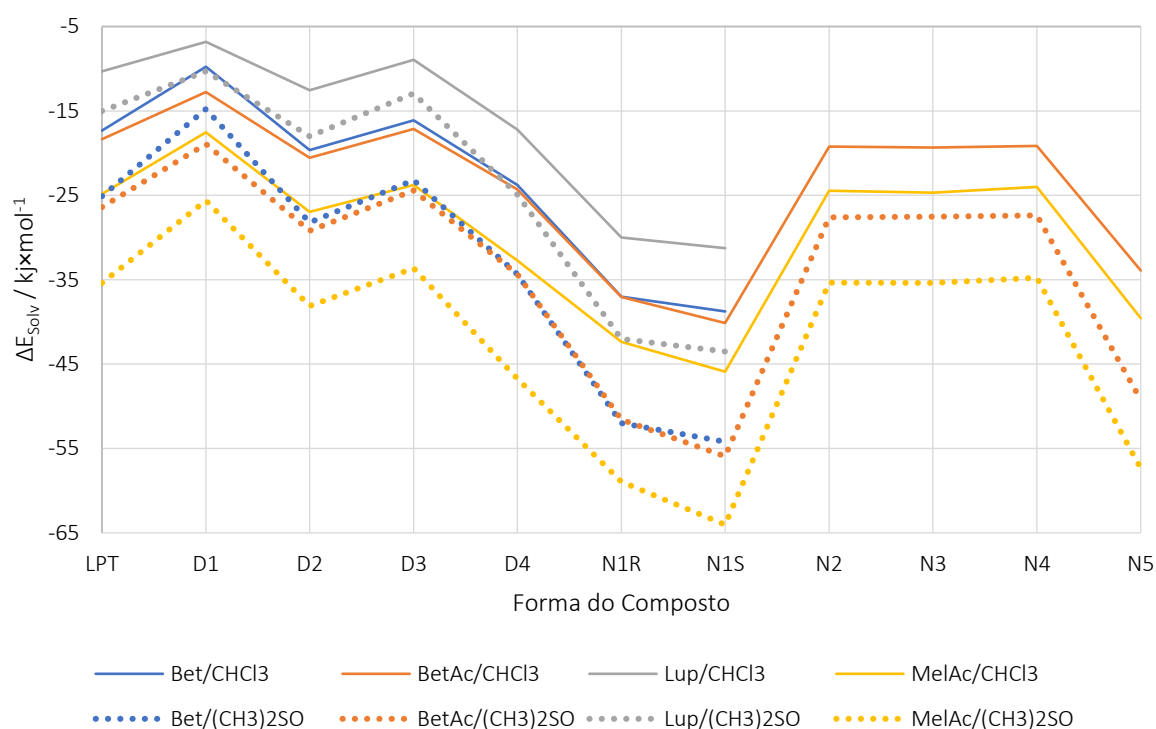


Figura 58. Comparação entre os ΔE_{solv} 's dos LPT's e derivados, com os impactos energéticos de uma mesma derivação sendo aproximadamente equivalente nos diferentes compostos, exceto para a D1.

6.1.7. MEPS dos Compostos e Correlação com as ΔE_{solv} 's

No IEF-PCM, a interação entre as superfícies moleculares e a cavidade são um melhor parâmetro para entender as variações energéticas da solvatação teórica implícita, e as MEPS's permitem essa análise mais adequada. As diferenças de ΔE_{solv} são explicadas pela comparação entre as MEPS's, onde se pode observar as regiões com densidade de carga elétrica positiva (δ^+ , com tons mais escuros ou mais claros de azul) e negativa (δ^- , com tons de vermelho e amarelo), além de regiões predominantemente neutras (δ^0 , com tons mais escuros ou mais claros de verde). Esse último tipo de região reflete um caráter aproximadamente homogêneo da distribuição de densidades de carga elétrica, ou seja, um caráter mais apolar, e comumente é o tipo de maior área

sobre compostos orgânicos. A modificação do tipo de solvente afeta a energia pelos mesmos princípios, e os parâmetros associados ao $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ levam à cavidade que interage melhor com as superfícies moleculares dos LPT's e derivados, resultando em menores energias, ou valores de ΔE_{Solv} mais negativos.

6.1.7.1. Correlação MEPS/ ΔE_{Solv} nos LPT's

Comparando apenas os LPT's, a ΔE_{Solv} variou dependendo da quantidade e tipos de CG's polares, porque esses aspectos refletem nas δ^+ 's e δ^- 's (**Figura 59**). O Lup tem menos CG polares que a Bet, e por isso a ΔE_{Solv} da Bet é menor (embora o μ do Lup seja mais de 2,5 vezes maior que o da Bet). O C17-C28H₂OH na Bet tem evidentes δ^+ 's e δ^- 's, mas o C17-C28H₃ no Lup apresenta δ^0 . A comparação entre Bet e BetAc demonstra a importância da MEPS na análise das ΔE_{Solv} 's. O BetAc tem μ mais de 3,5 vezes maior que a Bet, mas suas ΔE_{Solv} 's são relativamente próximas. A análise estrutural mostra que a hidroxila (C17-C28H₂OH) na Bet e a carboxila (C17-C28OOH) na BetAc são bem diferentes, mas as MEPS's mostraram que esses CG's apresentam δ^+ 's e δ^- 's próximas (além de estarem na mesma posição do LS). O tamanho e a intensidade das δ^+ δ^- são um pouco maiores no BetAc, o que justifica sua maior ΔE_{Solv} . O MelAc, com mais CG' que os outros LPT's, teve a melhor interação com a cavidade do IEF-PCM, o que explica seu maior ΔE_{Solv} .

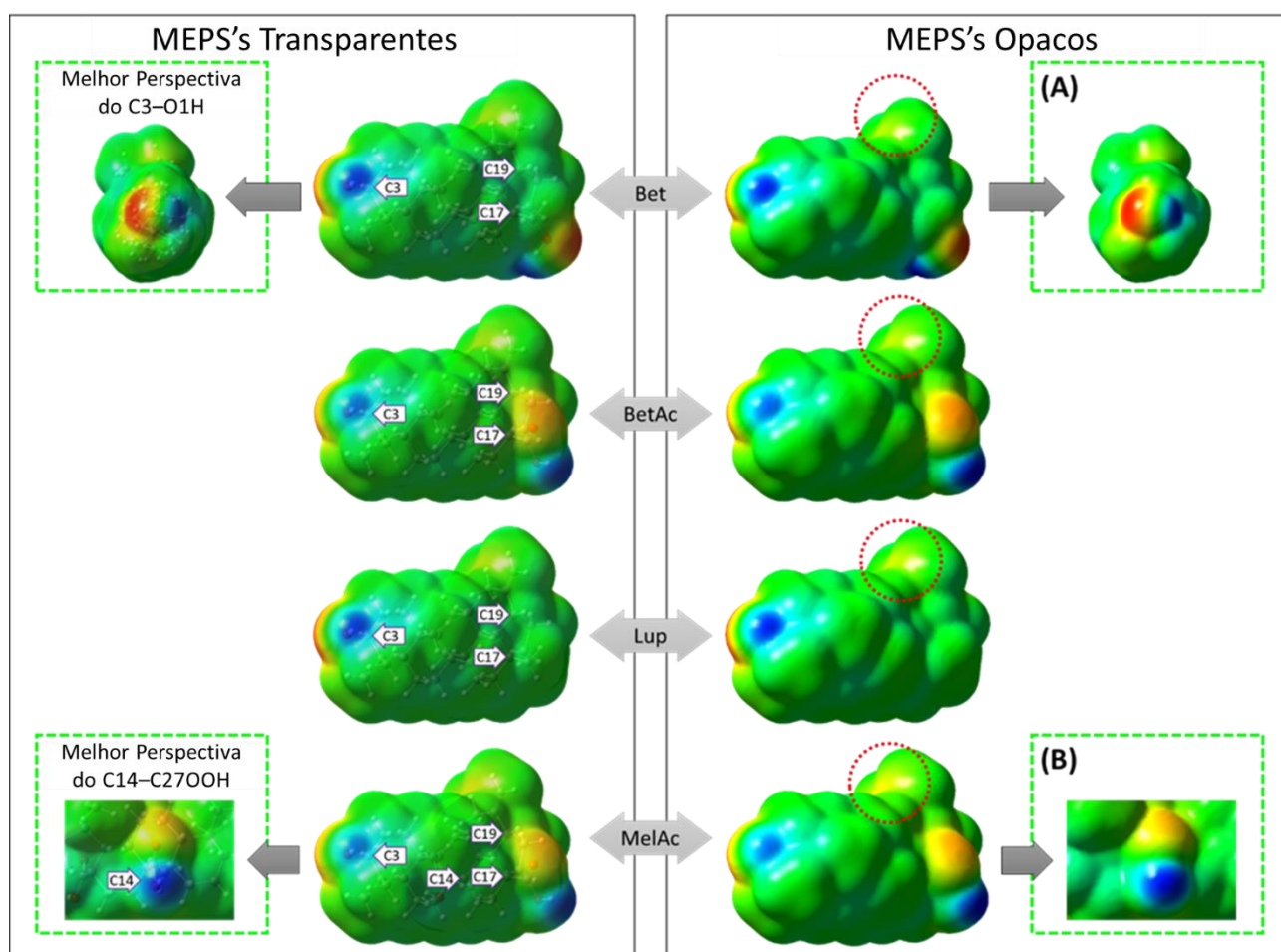


Figura 59. MEPS's dos LPT's, com as principais posições no LS indicadas, com destaque para a MEPS transparente (e opaco (A)) do C3–O1H na Bet (muito similar em todos os LPT's), com destaque para a MEPS transparente (e opaco (B)) do C14–C27OOH no MelAc no lado de trás do LS, e a suave δ^- na região do C19–C20(CH₃)=CH₂ (círculos vermelhos pontilhados).

6.1.7.2. Correlação MEPS/ ΔE_{Solv} nos LPT-D's

A comparação entre as MEPS's dos derivados dos quatro LPT's mostrou que quase todas as regiões das modificações não apresentaram diferenças marcantes de um composto para outro. Assim, serão apresentados apenas os derivados do BetAc, com todos os dez tipos de derivações. As derivações LPT-D causam mudanças significativas nas δ^+ , δ^- e δ^0 , e sem impactar intensamente no volume dos CG's (**Figura 60**). Dessa forma, as derivações D1, D2, D3 e D4 poderiam influenciar nas propriedades relacionadas às interações polares mais do que àquelas relacionadas ao V_{Mol} . A D1 e a D3 têm menos δ^+ e δ^- , o que desfavorece a interação com a cavidade e resulta em ΔE_{Solv} menos negativa. A D1 tem ΔE_{Solv} menos negativa que todas as outras derivações porque, além de reduzir a δ^+ , ela aumenta a δ^0 . A D3 tem ΔE_{Solv} mais negativa que a D1 porque a região do LS onde a hidrogenação ocorre não apresenta δ^- tão intensa. A D2 tem menos δ^+ com a remoção do H1 polar, o que desfavorece a interação com a cavidade, mas o C3=O tem δ^- tão extenso e intenso que a ΔE_{Solv}

é significativamente mais negativa. Outra contribuição nesse caso é que nos LPT-D2's não há uma estreita δ^0 localizada entre a δ^+ e a δ^- do C3–O1H. O C3 nos LPT-D2's tem carga elétrica local mais positiva, mas, como está posicionado em um anel do LS, o impacto disso é bem distribuído. A D4 transforma o C19–C20(CH₃)=CH₂ em C19–C20(CH₃)=O, gerando uma intensa δ^- nessa parte dos compostos, o que justifica as ΔE_{Solv} 's mais negativas. Dentre os LPT-D's, aqueles com a D4 têm as ΔE_{Solv} 's mais negativas porque há um intenso aumento na δ^- sem impactar em outras regiões polares existentes.

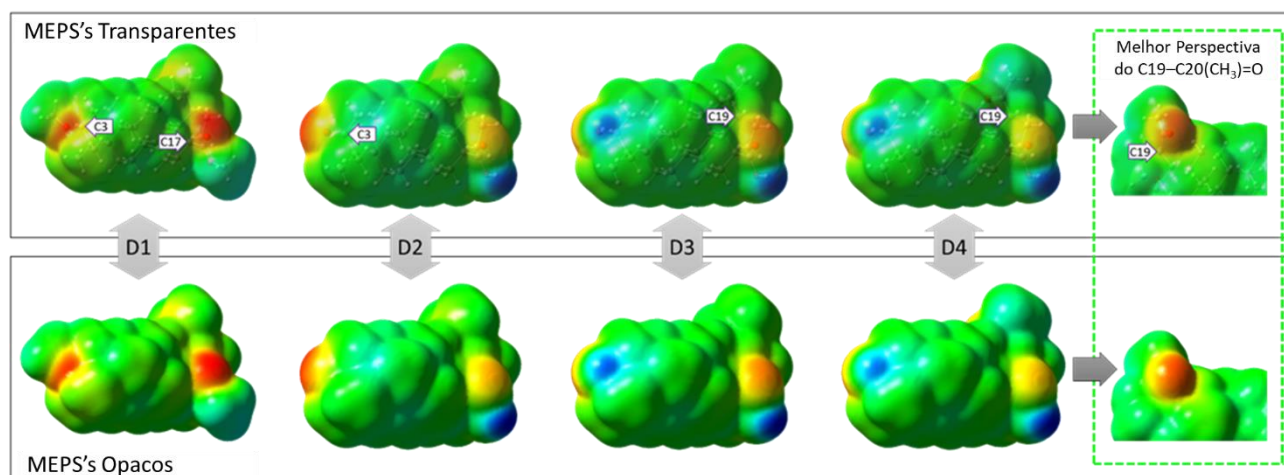


Figura 60. MEPS's dos LPT-D's do BetAc, destacando-se a δ^- do LPT-D4 no lado de trás do LS.

As MEPS's do C17–C28H₂OCH₃ no Bet-D1 e do C14–C27OOCH₃ no MelAc-D1 (**Figura 61**) serão mostrados porque ambos apresentam CG's bem diferentes do BetAc-D1. Como notado, a ΔE_{Solv} é menos negativa na Bet-D1 que na BetAc-D1, o que se justifica pela menor extensão e intensidade da δ^- do C17–C28H₂OCH₃ na Bet-D1 comparada à do C17–C28OOCH₃ no BetAc-D1. No MelAc-D1, a ΔE_{Solv} é a menos negativa dos LPT-D1's por causa da inserção de maior quantidade de metilas.

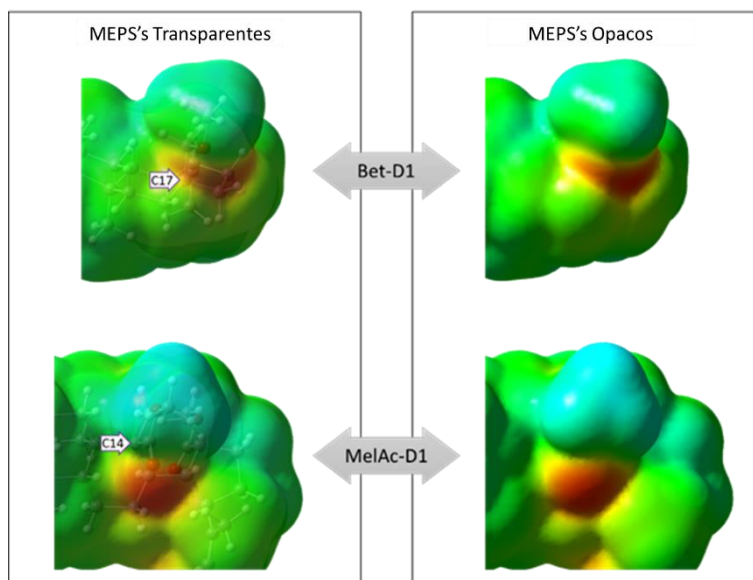


Figura 61. MEPS's do C17–C28H₂OCH₃ no Bet-D1 e do C14–C27OOCH₃ no MelAc-D1, CG's bem diferentes daquele no BetAc-D1.

6.1.7.3. Correlação MEPS/ ΔE_{Solv} nos LPT-N's

Nos LPT-N's, em adição às mudanças nas regiões polares, há aumento significativo no V_{Mol} . A N1R e a N1S, com CG's bem mais aceptores de densidade eletrônica nas posições C3 e C19, causam um grande aumento de δ^- (**Figura 62**), o que justifica as ΔE_{Solv} 's mais negativas que as de todos os LPT's e dos outros tipos de derivados. A N1R tem conformação com o oxigênio do C19–C20H(CH₃)CHO orientado para o lado de trás do LS, onde uma região apolar (δ^0) cerca/envolve a δ^- e causa redução em seu tamanho. A N1S tem o mesmo oxigênio descrito anteriormente orientado para longe das regiões apolares, apresentando maior δ^- . Como a δ^- citada é menor na N1R, a N1S tem ΔE_{Solv} mais negativa. As derivações N2, N3 e N4 mostram nítida diferença estrutural, e suas MEPS's apresentam significante aumento de δ^0 , com contribuição da δ^- de par de elétrons não ligantes do nitrogênio terciário (**Figura 63**). A interação com a cavidade é favorecida pelo aumento de δ^- quase na mesma proporção com que é desfavorecida pelo aumento de δ^0 , o que reflete pequenas ΔE_{Solv} . Comparadas aos dois LPT's originais, as três derivações mencionadas levam a ΔE_{Solv} um pouco mais negativa no BetAc, e um pouco menos negativa no MelAc. Essa diferenciação nos efeitos das derivações pode estar relacionada ao caráter receptor de elétrons do C14 da carboxila no MelAc.

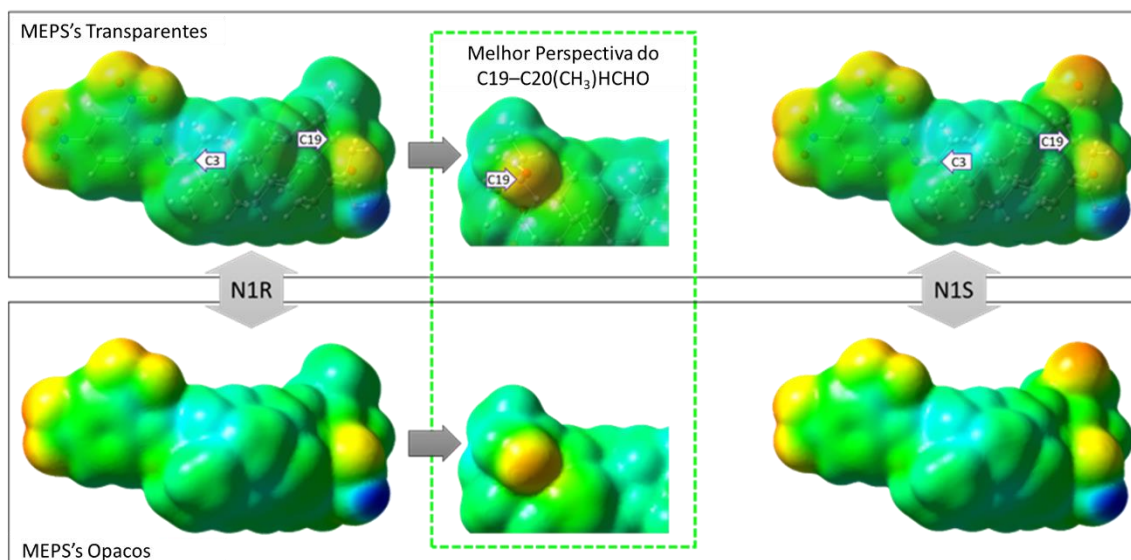


Figura 62. MEPS's do BetAc-N1R e do BetAc-N1S, destacando o δ^- de menores volume e intensidade no LPT-N1R (comparadas com a δ^- no LPT-N1S).

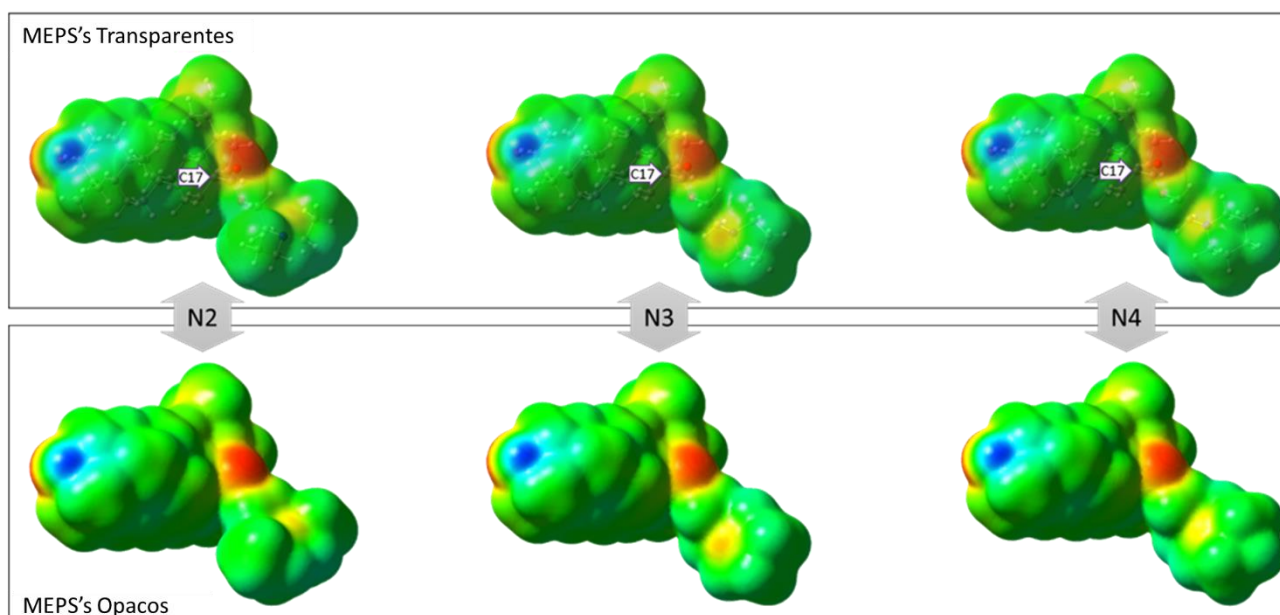


Figura 63. MEPS's do BetAc-N2, BetAc-N3 e BetAc-N4, com o CG em C17 mostrando tonalidades próximas.

Os LPT-N5's deveriam ter ΔE_{Solv} 's mais negativas que os outros derivados, incluindo os resultantes da N1R e N1S, porque a N5 causa o maior aumento de δ^+ e δ^- com seus CG's em C3 e C17 (**Figura 64**). No entanto, o evidente aumento de δ^0 desfavorece a interação com a cavidade. A N5 leva a ΔE_{Solv} 's mais negativas que as derivações N2, N3 e N4 porque ela apresenta duas δ^- bem intensas, uma da acetila em C3 e outra da amina primária na extremidade do grande CG em C17. Além disso, o CG em C17 tem duas δ^- menos intensas das aminas terciárias no anel de seis membros, em adição à δ^+ intensa do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida e às suaves δ^+ 's dos hidrogênios

ligados à amina primária na extremidade do CG. Mesmo assim, a N5 leva a ΔE_{Solv} 's menos negativas que a N1R e N1S porque essas duas últimas têm menor aumento de δ^0 .

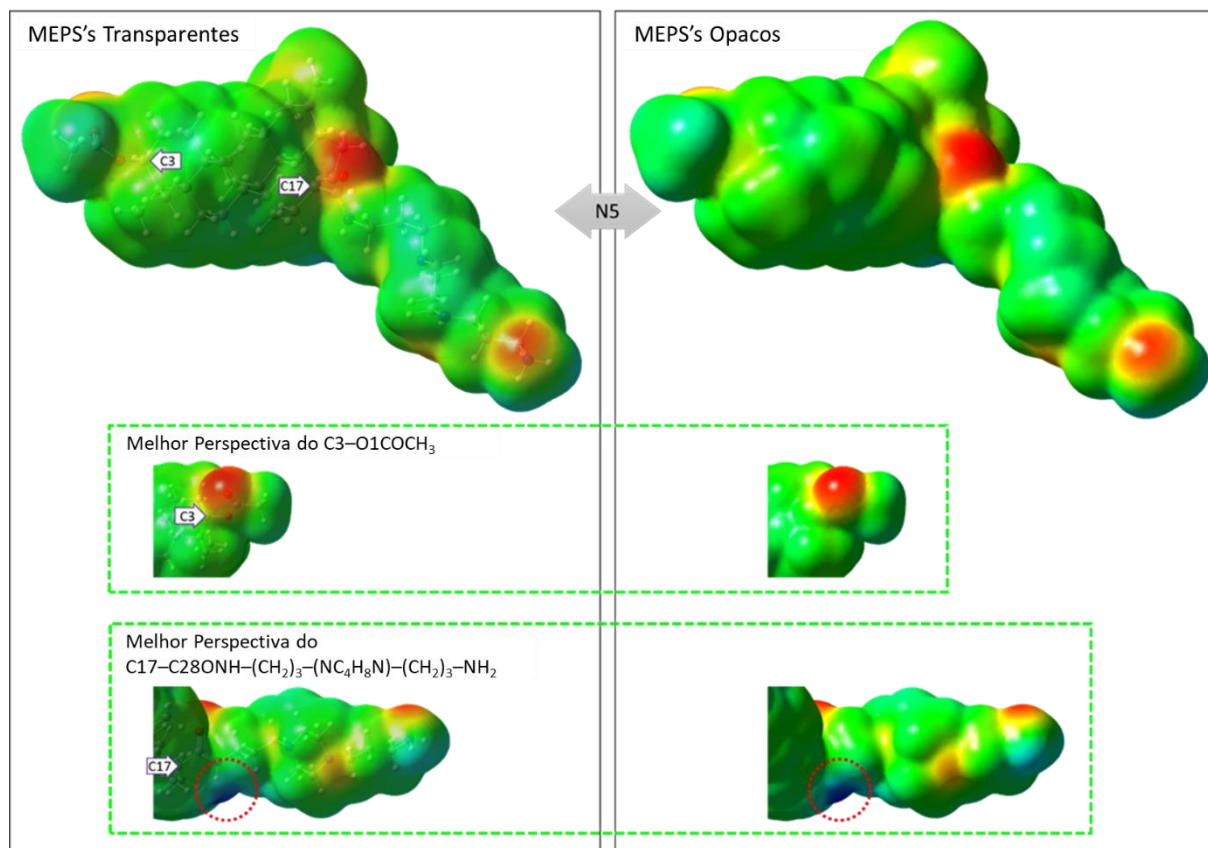


Figura 64. MEPS's para o BetAc-N5, destacando o lado de trás do C3 com intensa δ^- do grupo acetil, e uma melhor perspectiva do extenso CG em C17 com três perceptíveis δ^- (e uma δ^+ marcada pelo círculo vermelho pontilhado).

Os LPT-D's são resultantes de derivações que têm maior impacto na quantidade e intensidade de regiões polares e apolares, tendo menor influência no V_{Mol} . Essas derivações podem aumentar (ou reduzir, no caso da D1) a habilidade das moléculas desses compostos de interagir com um meio de solvatação polar e de elevada ϵ . Além disso, essas derivações seriam úteis em situações em que o objetivo é variar as interações moleculares em espaço limitado, como em cavidades pequenas de sítios ativos proteicos. Assim, um composto que tem as dimensões adequadas para acessar a cavidade proteica poderá ter suas interações variadas com menor risco de não se acoplar. Os LPT-N's, por outro lado, modificam as regiões polares e apolares, e o V_{Mol} , o que poderia ser muito útil no caso de sítios ativos proteicos com grandes cavidades, com resíduos de aminoácidos interessantes para as interações estejam mais espaçados. Esse aumento no V_{Mol} acompanhado pelo aumento da região apolar poderia afetar a interação com o meio de solvatação polar (como a água, o solvente biológico), mas, em muitos casos, é necessário melhorar a interação com a membrana

celular. O aumento de regiões apolares melhora a absorção por camadas lipídicas, facilitando a interação de compostos ativos com proteínas-alvo intracelulares.

6.1.8. Valores Teóricos de LogP, Solubilidade e Afinidades Ligante-Proteína

Com parametrização pura do *MarvinSketch* se obteve valores de LogP e LogS, e com esse último se calculou a solubilidade em água (todos esses resultados podem ser encontrados na **Figura A8**). O LogP é uma propriedade importante, porque se relaciona à razão hidrofobicidade/lipofobicidade. Essa relação indica se um composto é hidrofílico o suficiente para ser solubilizado no meio biológico, e se é lipofílico o suficiente para permear a membrana lipídica biológica. Um caráter não pode ser muito maior que o outro, pois isso implicaria na dificuldade de contato entre o composto e o alvo biológico. A solubilidade em água é outra propriedade importante para compostos promissores como fármacos, pois o transporte biológico de substâncias utiliza meio aquoso.

As diferenças de LogP foram praticamente equivalentes para os derivados dos LPT's (**Figura 65**), o que pode ser um reflexo da abordagem puramente parametrizada "mais limitada" em termos de descritores de propriedades atômicas. Ainda assim, é possível observar uma única exceção comportamental. Enquanto os outros três derivados parecem ter um aumento que leva ao comportamento paralelo das curvas, a Bet-D1 tem um aumento mais intenso, o que lhe deixa com o LogP bem próximo do BetAc-D1. Tal comportamento poderia ser considerado anômalo, mas é importante ressaltar que, conforme ilustrado pelas MEPS's, o C17-C28H₂OH e o C17-C28OOH apresentam algumas similaridades. Talvez a maneira como os parâmetros tenham sido definidos, embora sejam discriminadores, acabem refletindo essa similaridade. As derivações D1, D2 e D3 causam aumento do LogP, indicando um aumento de lipofobicidade. Já a D4 causa uma diminuição da lipofobicidade. As derivações N1R e N1S foram as únicas que sugeriram alguma inconsistência nos valores de LogP, pois nessas derivações está evidente o aumento de caráter polar da superfície molecular. Dessa forma, esperava-se uma significativa redução no LogP, talvez até maior que a observada para a D4. As derivações N2, N3 e N4 também causam aumento no LogP, mas não tão intenso quanto as últimas duas derivações citadas. A N5 leva a reduções no LogP quase tão intensas quanto a D4. Como esses valores são obtidos por métodos puramente parametrizados, não é possível fazer uma boa relação entre as propriedades quânticas moleculares e as diferenças de LogP. No entanto, esses resultados permitem se ter uma ideia do comportamento da lipofobicidade desses compostos e derivados, o que pode ser importante para uma análise inicial de suas aplicabilidades reais (seja para a modificação de sua hidrofobicidade ou de sua lipofobicidade).

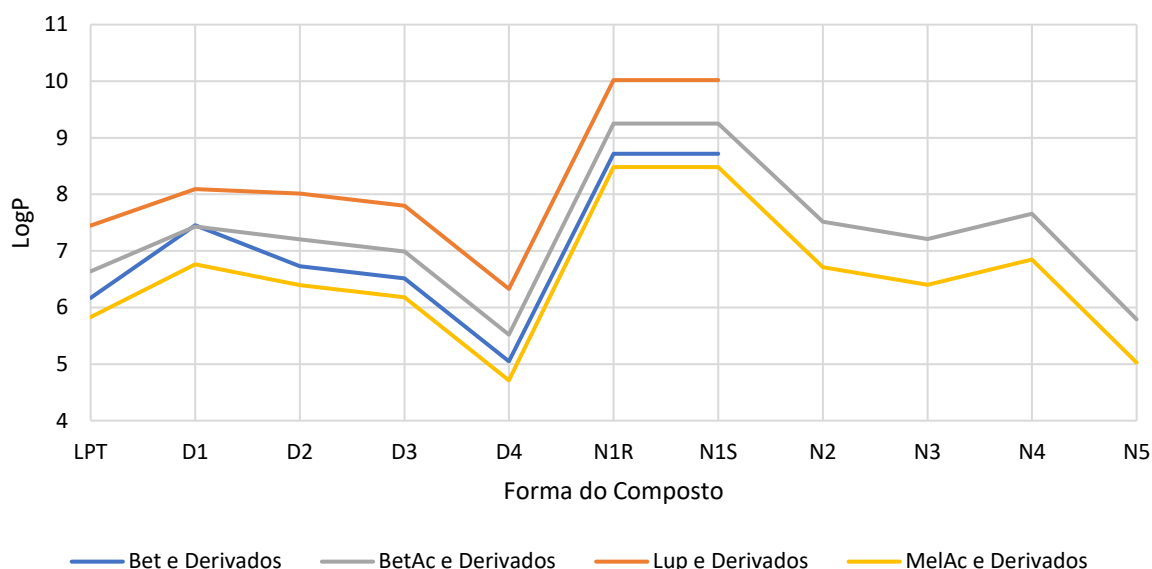


Figura 65. Diferenças de LogP para os LPT's e seus derivados (valores obtidos com *MarvinSketch*).

As diferenças de LogS também tiveram comportamento interessante (**Figura 66**). A Bet e o Lup apresentam curvas praticamente sobreponíveis, mas em magnitudes bem diferentes. O BetAc teve derivados formando curva também próxima ao comportamento da Bet e Lup, mas apenas do intervalo de D2 até N1S. O MelAc também tem derivados formando curva próxima a Bet, BetAc e Lup, também no intervalo de D2 até N1S, mas com evidentes diferenças de magnitude (a solubilidade desse último LPT e de seus derivados é bem maior que a dos demais). Na D1, BetAc e MelAc expressam grande redução de solubilidade, o que não é tão pronunciado no caso da Bet e Lup. Novamente as derivações N1R e N1S causam diferenças inconsistentes, pois são reduções significativas do LogS em relação aos LPT's originais (sugerindo que os compostos seriam menos solúveis em água com o aumento da quantidade de regiões polares). A N2 causa no BetAc uma nítida redução de solubilidade, mas no MelAc a redução é muito maior, o que deixa as solubilidades do BetAc-N2 e MelAc-N2 próximas. Com as derivações N3 e N4, os LogS's já são um pouco mais diferentes para os derivados dos dois LPT's, mas ainda próximos em comparação aos valores para os LPT's originais. Na N5, ocorre pela primeira e única vez uma LogS maior para o derivado do BetAc, indicando maior solubilidade para o BetAc-N5 em comparação ao MelAc-N5.

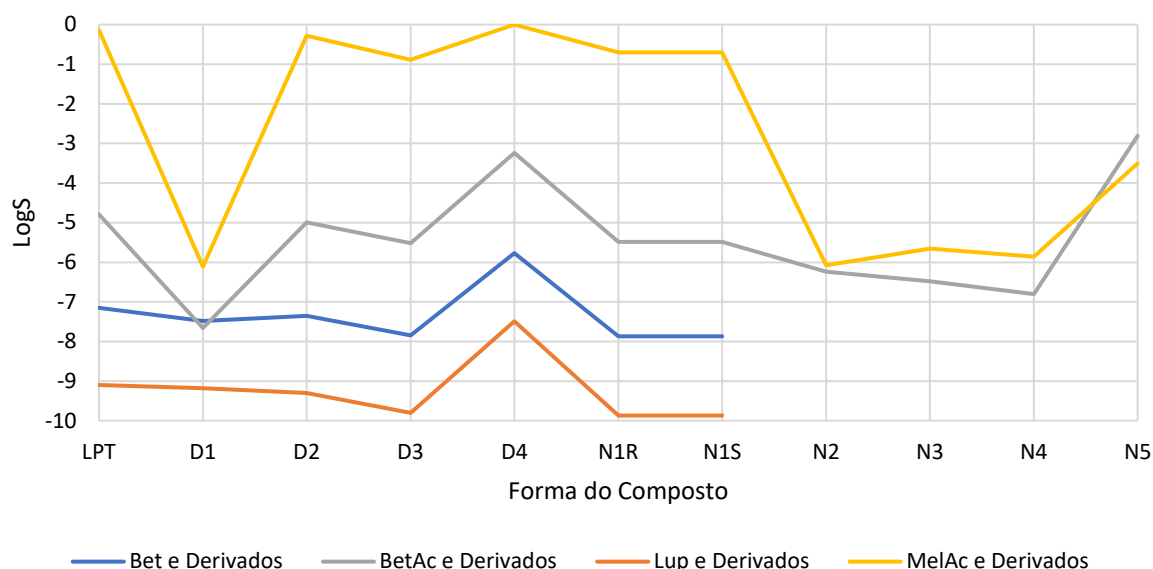


Figura 66. Diferenças de LogS para os LPT's e seus derivados (valores obtidos com *MarvinSketch* em pH 7,4).

Um breve estudo de MDk com o ADVina demonstra que as derivações causam efeitos distintos no acoplamento ligante-proteína. Mas antes de apresentar esses resultados, é importante validar a qualidade do ADVina na reprodução de interações desse tipo. Para isso, realizou-se o *redocking* de todos os OL's das PDBS's. As centralizações foram baseadas nas posições dos OL's, e o primeiro dimensionamento da caixa deixou propositalmente pouco espaço para a otimização da estrutura. Com o aumento do dimensionamento, da BD1 até a BD4, esperava-se observar redução do RMSD com o aumento das possibilidades de modos de acoplamento (alguns mais diferentes do modo original). A BD5 corresponde à uma grande caixa, e foi usada como base para a verificação de outras centralizações interessantes. A grande caixa cúbica definida (27000 \AA^3) permitiu que tanto os OL's quanto os NL's tivessem espaço suficiente para acoplamento distanciado da centralização original.

O *redocking* da 2BXD e da 1NHW levou em consideração as duas proteínas de um mesmo tipo dentro dos arquivos, e embora fossem esperados resultados iguais ou muito próximos nas duas regiões dos OL's, grandes diferenças de RMSD e de $E_{\text{MDK-Aff}}$ foram observadas. Isso não sugere um erro dos cálculos com o *ADVina*, porque é possível verificar visualmente as diferenças conformacionais das duas proteínas dentro de uma mesma PDBS, o que justifica as diferenças observadas. Além disso, o principal objetivo foi *redocking* foi alcançado, como os resultados demonstram.

Os melhores modos de acoplamento do *redocking* nas duas regiões da 2BXD (**Tabela 9**) e da 1NHW (**Tabela 10**) tiveram bons valores de RMSD, e com $E_{\text{MDK-Aff}}$'s bem mais negativas que nos

outros modos encontrados. Os vários modos de acoplamento nas diferentes BD's são ilustrados na **Figura A9** e **Figura A10** para a 2BXD, e na **Figura A11** e **Figura A12** para a 1NHW. O aumento das BD's foi acompanhado por algumas irregularidades em relação ao comportamento esperado, mas não chegou a tornar os cálculos inconsistentes. As irregularidades, de maneiras simples, são os menores RMSD's em BD's maiores, onde há mais espaço para os OL's se acoplarem. Novas e, até certo ponto, interessantes posições de acoplamento puderam ser observadas, mas como os cálculos posteriores foram mais focados nos LPT's e seus derivados (de maiores comprimentos e volumes), apenas as centralizações dos OL's foram usadas.

Tabela 9. Principais resultados do *redocking* dos OL's da 2BXD (*ADVina*).

Parâmetro ^a	Modo	P1R1 com OL1 ^b					P2R1 com OL2 ^b				
		BD1	BD2	BD3	BD4	BD5	BD1	BD2	BD3	BD4	BD5
RMSD / Å	1	0,609	0,563	0,670	0,529	2,304	0,804	0,834	0,652	0,648	0,677
	2	2,313	2,329	2,283	2,268	5,346	2,660	2,689	2,677	2,650	2,649
	3	3,421	3,389	5,365	5,365	5,237	3,418	2,340	6,266	6,343	5,687
	4	3,982	5,868	3,374	3,362	5,749	6,424	5,670	5,618	5,658	6,082
	5	5,794	4,995	5,810	5,278	5,836	3,212	3,566	5,730	2,561	5,424
	6	–	5,824	4,892	6,093	3,726	5,967	4,357	3,556	6,327	3,462
	7	–	3,722	5,871	5,752	4,256	6,428	6,559	6,632	6,160	13,370
	8	–	2,787	3,887	5,857	13,326	–	6,542	4,404	5,713	12,308
	9	–	4,612	2,765	3,906	13,592	–	5,621	6,713	5,446	12,405
E _{MDK-Aff} / kJ×mol ⁻¹	1	-39,748	-40,166	-40,166	-40,166	-39,330	-37,238	-37,238	-37,238	-37,238	-37,238
	2	-37,656	-37,656	-37,656	-37,656	-38,911	-35,982	-35,982	-35,982	-35,982	-35,982
	3	-35,564	-35,564	-35,982	-37,238	-37,656	-33,054	-35,146	-34,309	-35,146	-35,146
	4	-30,543	-33,890	-35,982	-35,564	-35,564	-27,614	-33,890	-33,890	-35,146	-34,309
	5	-28,033	-32,217	-35,564	-35,564	-35,146	-26,778	-33,472	-33,890	-34,727	-33,890
	6	–	-32,217	-34,727	-34,727	-33,890	-26,778	-32,217	-33,472	-34,309	-33,054
	7	–	-31,798	-33,054	-33,472	-32,635	-25,522	-31,798	-32,635	-34,309	-31,380
	8	–	-30,543	-31,380	-32,635	-32,635	–	-30,962	-32,217	-33,890	-30,125
	9	–	-30,125	-30,543	-30,962	-32,217	–	-30,543	-27,614	-33,890	-29,288

^aRMSD obtido com DS sem maximização de superposição, e E_{MDK-Aff} obtida com o *ADVina*. ^bAs quatro primeiras BD's foram expansões da caixa para verificação do impacto sobre o *redocking*, e a quinta BD permite a exploração de regiões mais distantes.

O *redocking* na 1CET apresentou valores de RMSD maiores que as outras duas PDBS's, mas uma análise mais detalhada da estrutura indicava boa sobreposição dos anéis do OL. Na 2BXD e na 1NHW, os OL's estão mais envolvidos pela proteína (**Figura 67**), com os resíduos de aminoácidos cercado bem por todos os lados, o que limita bastante o espaço da cavidade. Na 1CET, o acoplamento ocorre em região mais superficial, com bem menos resíduos de aminoácidos cercado o OL (notar que a "cauda" dele fica estendida para fora da superfície, quase sem interagir com a

proteína). A base mais rígida da estrutura, correspondente aos anéis, apresenta boa sobreposição, mas a “cauda” tem tamanha liberdade que acaba assumindo conformações bem diferentes em relação à conformação original. Os vários modos de acoplamento na 1CET nas diferentes BD’s são ilustrados na **Figura A13**.

Tabela 10. Principais resultados do *redocking* dos OL’s da 1NHW (*ADVina*).

Parâmetro ^a	Modo	P1R1 com OL1 ^b					P2R1 com OL2 ^b				
		BD1	BD2	BD3	BD4	BD5	BD1	BD2	BD3	BD4	BD5
RMSD / Å	1	0,732	0,810	0,956	0,835	0,802	0,810	0,834	0,840	0,778	0,832
	2	2,134	1,998	2,124	5,818	5,810	2,018	2,265	1,945	2,052	5,825
	3	2,535	1,792	1,834	5,754	1,717	1,552	2,806	5,768	5,760	2,163
	4	5,723	5,671	2,588	1,903	13,534	2,468	5,673	5,688	2,175	6,298
	5	–	6,075	5,746	2,539	6,481	5,593	5,651	2,003	5,690	2,676
	6	–	–	5,628	6,225	13,584	–	–	2,586	2,837	13,753
	7	–	–	6,276	6,508	6,968	–	–	5,613	6,281	13,606
	8	–	–	–	7,016	5,610	–	–	–	5,718	15,271
	9	–	–	–	6,787	5,100	–	–	–	–	4,692
$E_{MDK-Aff} / kJ \times mol^{-1}$	1	-38,074	-38,074	-38,074	-38,074	-38,074	-38,074	-38,493	-38,074	-38,074	-38,074
	2	-36,819	-36,819	-36,819	-34,309	-34,309	-35,146	-30,962	-30,962	-35,564	-31,798
	3	-31,380	-32,217	-32,635	-33,890	-31,798	-29,706	-29,288	-30,962	-31,798	-30,962
	4	-28,870	-29,288	-31,380	-33,054	-28,870	-28,870	-27,614	-29,288	-30,962	-30,125
	5	–	-26,778	-31,380	-31,380	-28,870	-26,359	-27,196	-29,288	-30,543	-29,288
	6	–	–	-29,288	-28,870	-28,451	–	–	-29,288	-29,288	-28,870
	7	–	–	-28,870	-28,870	-28,033	–	–	-26,778	-28,870	-28,870
	8	–	–	–	-28,033	-28,033	–	–	–	-26,359	-28,033
	9	–	–	–	-27,614	-26,778	–	–	–	–	-27,196

^aRMSD obtido com DS sem maximização de superposição, e $E_{MDK-Aff}$ obtida com o *ADVina*. ^bAs quatro primeiras BD’s foram expansões da caixa para verificação do impacto sobre o *redocking*, e a quinta BD permite a exploração de regiões mais distantes.

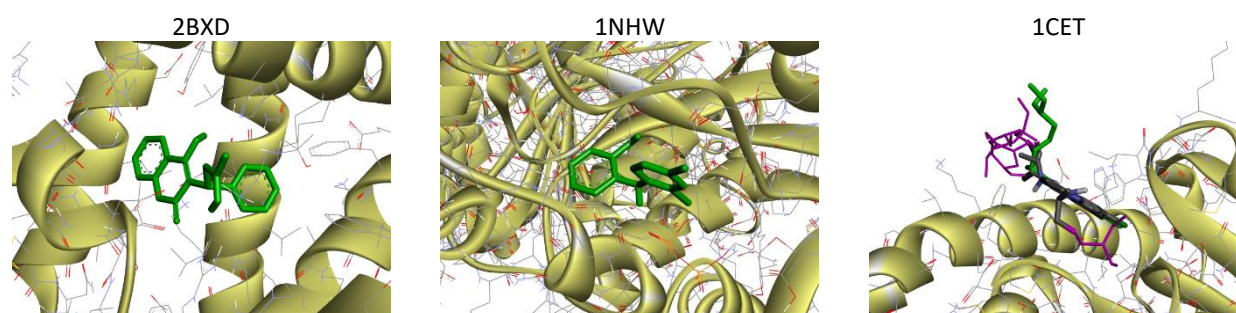


Figura 67. Comparação entre as P1R1 das três PDBs’s usadas no MDk, com os OL’s na configuração espacial original (tubos em verde), e a nítida diferença de “envolvimento” do OL pela proteína na 1CET, o que justificou a definição de uma estrutura reduzida para o RMSD.

Para obter valores mais consistentes, optou-se por calcular o RMSD com uma estrutura reduzida do OL1, onde a cauda é desconsiderada. Assim, os valores de RMSD para a estrutura total e reduzida puderam ser avaliados (**Tabela 11**), o que demonstrou que, na verdade, esse *redocking* teria resultados melhores em comparação as outras PDBS's. É importante ressaltar que esse procedimento de ajuste das estruturas analisadas, embora tenha sido fundamentado aqui, não é rotineiro em estudos de MDk. De fato, os resultados sugerem que o *ADVina* teria dificuldade em representar adequadamente PDBS's onde parte do OL não está envolvida pela proteína.

Tabela 11. Principais resultados do *redocking* do OL1 da 1CET (*ADVina*).

Parâmetro ^a	Modo	Estrutura Total do OL1 ^{b,c}					Estrutura Reduzida do OL1 ^{b,d}				
		BD1	BD2	BD3	BD4	BD5	BD1	BD2	BD3	BD4	BD5
RMSD / Å	1	1,855	2,252	3,541	2,900	8,146	0,442	0,408	1,360	0,375	4,734
	2	2,616	2,171	2,799	3,438	8,963	0,723	0,413	0,386	1,373	5,131
	3	2,070	1,660	1,616	2,613	10,237	1,829	0,407	0,398	0,422	6,233
	4	3,637	1,939	1,944	3,044	8,185	3,736	1,592	0,388	0,369	6,386
	5	4,031	2,485	7,250	7,316	10,531	4,270	0,650	6,407	6,459	11,039
	6	7,163	4,123	3,828	2,596	10,337	6,743	4,449	3,749	1,297	6,863
	7	5,432	3,704	4,380	1,356	8,311	5,933	3,791	4,710	0,407	7,314
	8	7,225	6,862	7,038	4,505	7,903	6,185	5,642	6,374	3,434	8,150
	9	7,137	8,085	5,869	6,300	5,802	6,133	7,975	5,638	5,626	6,171
E _{MDk-Aff} / kJxmol ⁻¹	1	-22,594	-23,012	-23,849	-24,267	-22,594	-	-	-	-	-
	2	-21,338	-23,012	-23,849	-24,267	-21,338	-	-	-	-	-
	3	-18,410	-22,594	-23,430	-23,849	-20,502	-	-	-	-	-
	4	-18,410	-20,920	-22,594	-22,175	-20,083	-	-	-	-	-
	5	-17,573	-20,083	-18,828	-21,338	-19,665	-	-	-	-	-
	6	-16,736	-17,991	-18,828	-21,338	-19,665	-	-	-	-	-
	7	-16,318	-17,991	-18,410	-21,338	-19,246	-	-	-	-	-
	8	-15,899	-17,573	-18,410	-20,502	-18,828	-	-	-	-	-
	9	-15,899	-16,736	-18,410	-20,083	-18,828	-	-	-	-	-

^aRMSD obtido com DS sem maximização de superposição, e E_{MDk-Aff} obtida com o *ADVina*. ^bAs quatro primeiras BD's foram expansões da caixa para verificação do impacto sobre o *redocking*, e a quinta BD permite a exploração de regiões mais distantes. ^cConsiderando a estrutura total, com a influência dos ajustes na cadeia mais livre. ^dConsiderando a estrutura reduzida, com apenas a parte da cadeia mais envolvida pela proteína.

As teorias que se apresentam aqui para responder à essa questão se fundamentam no fato de que as PDBS's disponibilizam um conjunto limitado de informações referentes ao ambiente fora da proteína. Essa informação poderia explicar o porquê de a "cauda" do OL estar tão distante da superfície proteica. A solvatação poderia estar envolvendo a "cauda", impedindo ou dificultando sua interação. A interação com alguma parte de uma proteína vizinha (supondo que o sólido é bem compacto) poderia ser uma resposta. Diversas teorias podem ser usadas, mas o importante é

assumir que os fatores que levam à essa conformação não estão sendo apresentados para análise, o que implica em menor domínio teórico para entendimento do fenômeno.

As mesmas BC's dos OL's foram usadas para os NL's, mas com uma mesma BD (de 27000 Å³) para todos os LPT's e derivados (**Tabela 12**, exibida na outra página por ser muito extensa). Desse procedimento se obteve muitos valores de $E_{MDK-Aff}$, mas apenas as energias do primeiro modo de acoplamento ($E_{MDK-Aff-M1}$) serão apresentadas para reduzir a dimensão das tabelas. É interessante notar que muitos valores são comparáveis (e até superiores) aos obtidos com os OL's, o que sugere que haveria formação de complexos ligante-proteína com esses compostos. Os resultados sugerem que, em termos gerais, as derivações nitrogenadas são as que causam maior aumento de $E_{MDK-Aff}$ (embora haja valores contrários a isso). Essas derivações devem conseguir isso pelo aumento das quantidades e/ou intensidades de atrações. Também é possível inferir que a D3, em quase todos os casos, causa redução da $E_{MDK-Aff}$, sendo assim uma redutora de quantidades e/ou intensidades de atrações. Outras derivações tiveram impactos bem irregulares, no sentido de aumentar e diminuir as $E_{MDK-Aff}$'s sem uma predominância aparente.

As diferenças nas $E_{MDK-Aff}$ seguem um princípio básico, que é a mudança de intensidades das interações. Uma derivação aumenta a $E_{MDK-Aff}$ quando as regiões do ligante passam a interagir mais intensamente com as regiões da cavidade proteica, e assim o acoplamento levará a valores mais negativos de energia. Como as estruturas dos LPT's possuem diferenças significativas, as mudanças resultantes das derivações não causam mudanças lineares (ou equivalentes) das $E_{MDK-Aff}$'s. A única forma de isso ocorrer no MDK seria se os acoplamentos ocorressem com muita proximidade em termos de interações, e para isso os todos os CG's teriam que ser próximos. O MelAc e o BetAc, por exemplo, possuem CG's COOH que interagem de maneira bem diferente do CH₂OH na Bet e no CH₃ no Lup. Essas diferenças por si só, além dos próprios aspectos proteicos, já sugerem diferentes formas de acoplamento ligante-proteína. Nesse sentido, era esperado que uma derivação específica causasse mudanças distintas em cada LPT, mesmo que algumas interações ocorressem de forma equivalente.

Tabela 12. Valores de $E_{MDK-Aff-M1}$ (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$) dos LPT's e derivados em diferentes regiões proteicas, para diferentes proteínas (*ADVina*).

Composto	2BXD		1NHW		1CET
	P1R1	P2R1	P1R1	P1R2	P1R1
Bet	-35,564	-35,564	-31,798	-35,982	-29,288
Bet-D1	-35,982	-35,146	-27,196	-28,451	-23,430
Bet-D2	-35,982	-35,982	-28,451	-35,564	-30,125
Bet-D3	-32,217	-34,309	-26,778	-34,727	-31,380
Bet-D4	-36,401	-36,401	-26,778	-28,033	-30,543
Bet-N1R	-36,819	-38,911	-38,074	-33,472	-32,217
Bet-N1S	-36,401	-37,238	-37,238	-34,727	-32,635
BetAc	-36,401	-36,401	-26,778	-31,798	-28,033
BetAc-D1	-36,819	-35,982	-28,033	-28,033	-25,104
BetAc-D2	-37,238	-33,890	-28,870	-33,054	-25,941
BetAc-D3	-33,472	-35,564	-25,522	-32,635	-28,033
BetAc-D4	-36,819	-37,238	-27,614	-30,125	-28,451
BetAc-N1R	-35,146	-37,656	-38,493	-35,982	-33,054
BetAc-N1S	-35,982	-35,564	-38,074	-31,380	-32,635
BetAc-N2	-31,798	-34,309	-25,104	-25,104	-28,870
BetAc-N3	-34,727	-37,656	-26,778	-28,870	-30,962
BetAc-N4	-35,564	-36,401	-26,778	-32,217	-32,217
BetAc-N5	-35,146	-33,890	-30,962	-33,890	-28,870
Lup	-34,309	-37,656	-27,196	-38,074	-29,288
Lup-D1	-37,656	-36,819	-28,033	-38,493	-26,778
Lup-D2	-38,493	-38,074	-31,380	-34,727	-32,635
Lup-D3	-33,890	-36,401	-31,798	-36,819	-29,288
Lup-D4	-38,911	-38,493	-30,962	-34,309	-30,543
Lup-N1R	-38,493	-41,003	-40,166	-38,493	-33,890
Lup-N1S	-38,074	-38,074	-40,166	-38,911	-38,493
MelAc	-35,564	-35,564	-25,522	-25,941	-26,778
MelAc-D1	-35,982	-33,472	-25,522	-30,125	-23,012
MelAc-D2	-35,982	-34,309	-25,941	-32,217	-27,196
MelAc-D3	-33,054	-34,727	-25,104	-27,614	-26,359
MelAc-D4	-35,564	-35,982	-25,941	-33,890	-30,543
MelAc-N1R	-34,727	-35,982	-34,727	-35,564	-31,798
MelAc-N1S	-34,727	-35,982	-35,146	-30,125	-30,962
MelAc-N2	-33,054	-33,472	-24,686	-28,870	-24,686
MelAc-N3	-35,146	-36,401	-27,614	-30,125	-26,778
MelAc-N4	-35,982	-38,074	-28,451	-26,778	-32,217
MelAc-N5	-33,890	-34,727	-30,962	-30,125	-26,778

Quanto aos modos de acoplamento, era esperado alguma proximidade geral, já que as dimensões dos LPT's e de muitos dos derivados são próximas o suficiente para permitirem o acesso de forma equivalente às cavidades. E isso se confirma pela combinação de todos os modos de acoplamento de todos os compostos em uma mesma região proteica (**Figura 68**).

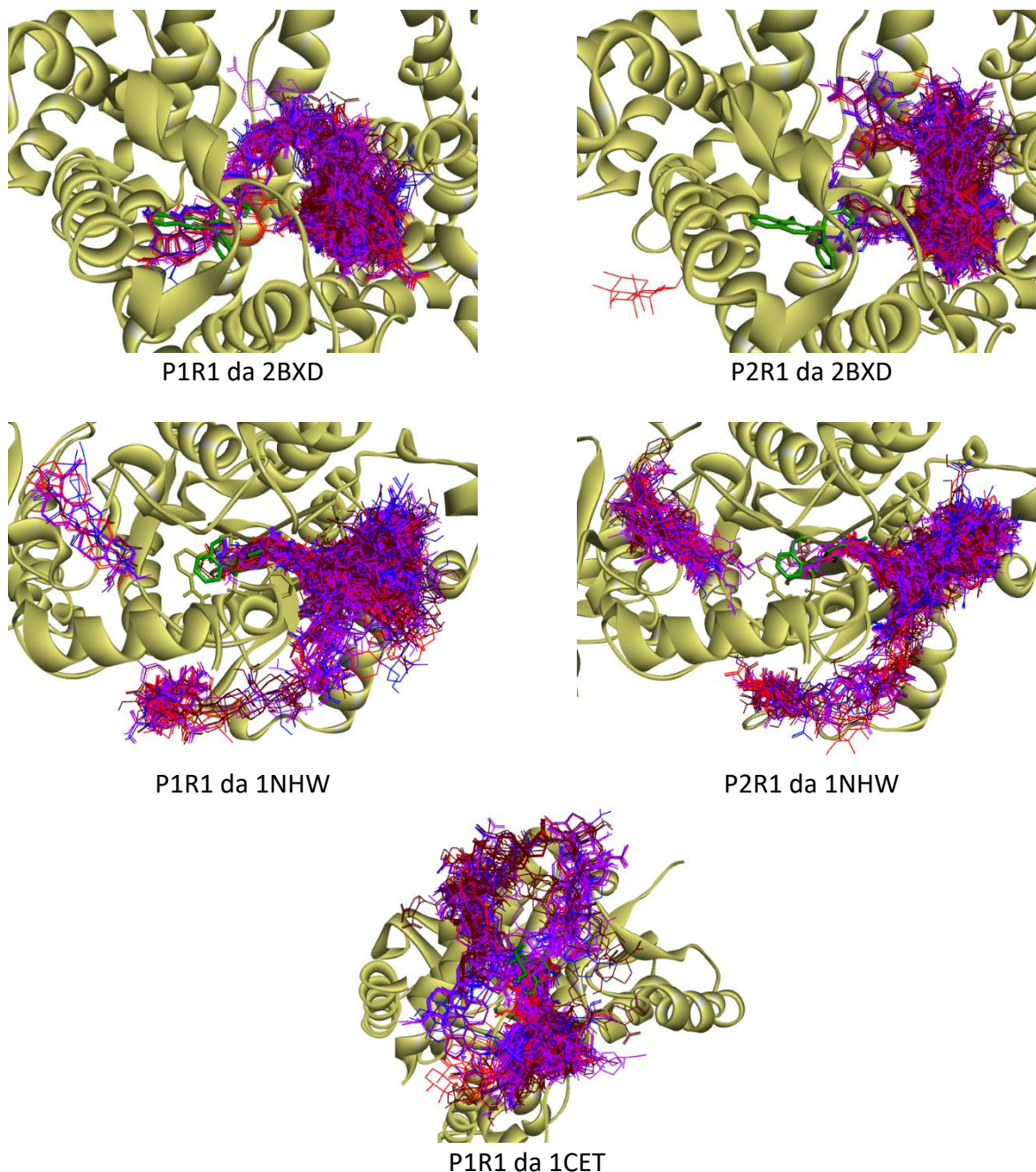


Figura 68. Todos os modos de acoplamento do Bet e derivados (azul), BetAc e derivados (roxo), Lup e derivados (vermelho), e MelAc e derivados (marrom) sobre as três PDBS's.

A distribuição das estruturas sobre a superfície proteica indica o quão similares são as interações, ou o quão tendencioso é a interação com uma região específica. O que se observa nessa

perspectiva é que na maioria dos casos o acoplamento dos NL's se dá um pouco distante da posição dos OL's, mesmo que essa posição esteja inclusa na GB. Em alguns poucos casos, como na P1R1 da 2BXD, alguns NL's se acoplam próximos do OL, mas os valores de energia não são tão bons quanto aqueles para as posições mais afastadas. Já na 1CET, os NL's se acoplam mais próximos da posição do OL, o que pode ser facilmente explicado pela diferença de envolvimento nesse caso. Na 2BXD e na 1NHW, o OL se encontra cercado pelos resíduos de aminoácidos das proteínas, o que torna a cavidade mais limitada em espaço para receber os NL (todos maiores que os OL's). Na ICET, a cavidade é praticamente na superfície proteica, o que facilita o acoplamento dos LN's, mas ainda não o suficiente para que a maioria dos acoplamentos ocorresse bem próximo à posição do OL.

Os modos de acoplamento dos diversos compostos foram organizados em figuras simplificadas devido ao grande número de detalhes estruturais dos arquivos: Bet e derivados na **Figura A14**; BetAc e derivados na **Figura A15**; Lup e derivados na **Figura A16**; MelAc e derivados na **Figura A17**. Após uma análise, considerada até superficial em termos de química teórica, é possível dizer que a maioria dos modos de acoplamento de um mesmo composto em uma mesma região proteica ocorre em posições próximas. Mas existem comportamentos diferenciados onde os M1 ocorrem em posições bem diferentes da maioria dos outros modos (alguns exemplos disso são a Bet, Bet-D2, Bet-D3, BetAc-D2, Lup-D2, Lup-D3 e Lup-D4 na P1R1 da 1NHW).

6.1.9. Dinâmica Molecular de Clusters do BetAc e MelAc

Os sistemas 2M, 3M e 24M do BetAc e MelAc apresentaram comportamentos diferentes em termos de MD, contrários ao que se propunha com base em trabalho anterior. Como visto, o BetAc formava a estrutura 3M mais estável, mas quando em meio a um solvente e com a variável tempo inclusa, o MelAc apresentou a estrutura 3M mais resistente ao afastamento molecular. Isso pode ser observado pelos valores de RMSD médio e de R_g médio ao longo do tempo (**Tabela 13**). Os sistemas formados por moléculas de BetAc têm maiores valores de ambas as propriedades, demonstrando que os sistemas formados por moléculas de MelAc mantêm uma estrutura mais próxima da inicial.

Tabela 13. Valores de RMSD médio e de R_g médio (ambos em Å) para agrupamentos de duas e três moléculas, e para o cluster 24M (GROMACS).

Composto	RMSD			R_g		
	2M	3M	24M	2M	3M	24M
BetAc	9,896	12,315	18,757	12,773	13,480	22,380
MelAc	6,641	8,695	16,148	8,602	10,968	18,469

Outra maneira de demonstrar que o sistema com BetAc é menos estável é pela análise da evolução temporal do RMSD (**Figura 69**). Para ambos os compostos, os sistemas 2M e 3M apresentam valores mais estacionários, havendo uma base regular próxima de 5 Å e picos entre 20 e 30 Å. No caso dos sistemas 24M, também para ambos os compostos, observa-se uma tendência no crescimento do RMSD, sugerindo que as estruturas desses clusters se modificam gradativamente ao longo do tempo. Atentar para as escalas nessa última comparação, pois os valores do 24M-MelAc oscilam de 0 a 25 Å, enquanto para o BetAc as oscilações são de 0 a 40 Å. Em todas as comparações, os valores distribuídos ao longo do tempo são menores para os sistemas do MelAc, o que indica que as estruturas desse composto passam maior parte do tempo próximas da conformação inicial.

As frequências com que ocorrem ligações de hidrogênio ao longo do tempo também são parâmetros que ilustram que os sistemas formados por moléculas de MelAc são mais estáveis. Durante o período de estudo de MD, os 2M, 3M e 24M do MelAc quase sempre apresentaram mais ligações de hidrogênio (**Figura 70**), sugerindo que de alguma forma essas ligações são bem mais favorecidas para esse composto. Esse resultado deve estar associado ao maior número de hidrogênios polares no MelAc, mas a diferença chega a ser absurda (note a enorme diferença entre os 2M). A distribuição das frequências (**Figura 71**) mostram que o sistema 24M-BetAc possui na maior parte do tempo pequena frequência de ligações de hidrogênio (de 1 a 4 unidades, com porcentagem maior em 2 ligações de hidrogênio), enquanto o 24M-MelAc apresenta de 5 a 17 unidades, com maior porcentagem em 10 ligações de hidrogênio. Novamente, a diferença é bem expressiva, considerando-se que ambos possuem hidroxilas e carboxilas, e que o 3M-BetAc se mostrou mais estável que 3M-MelAc.

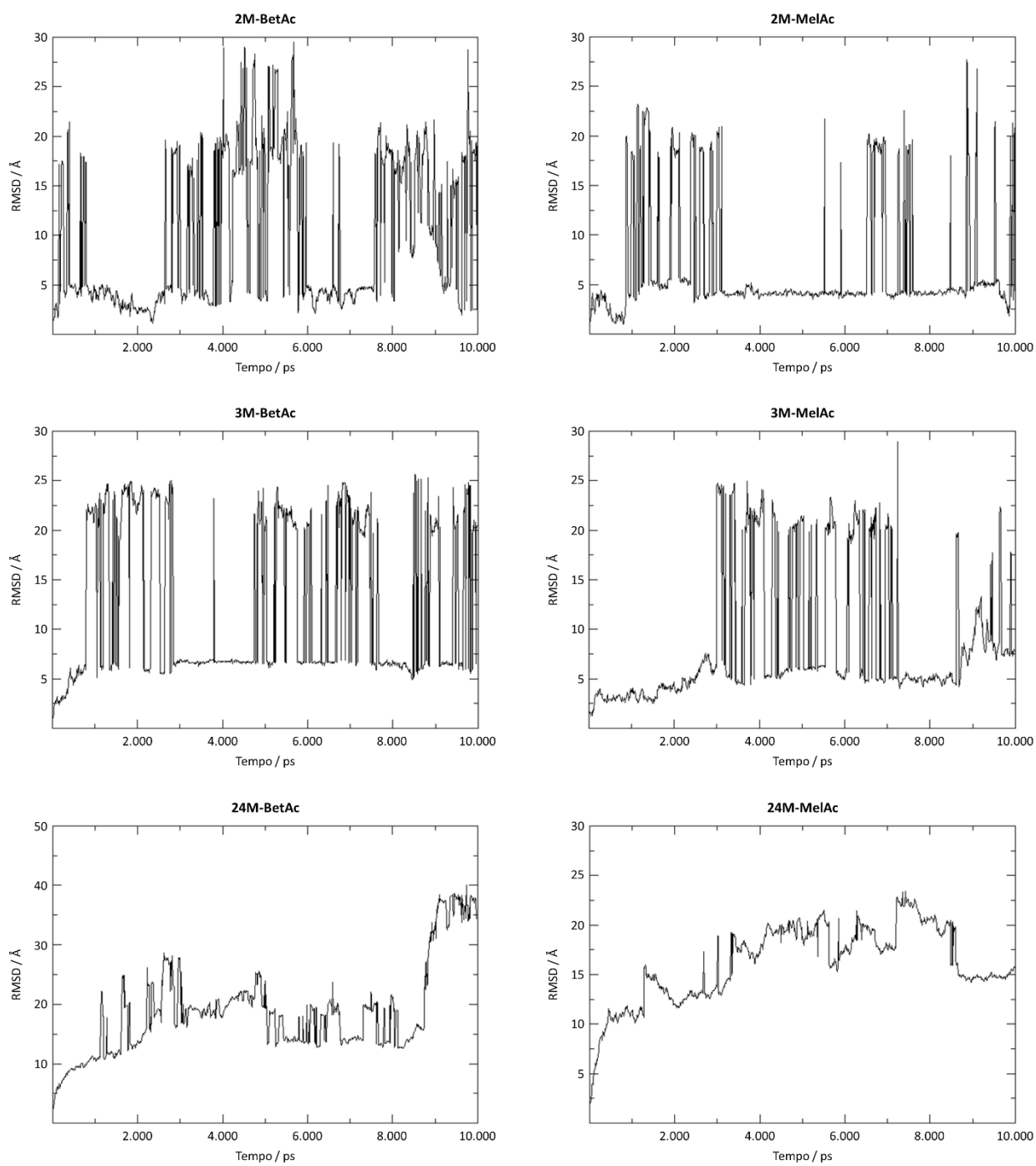


Figura 69. Evolução temporal do RMSD para cada sistema em relação às estruturas iniciais.

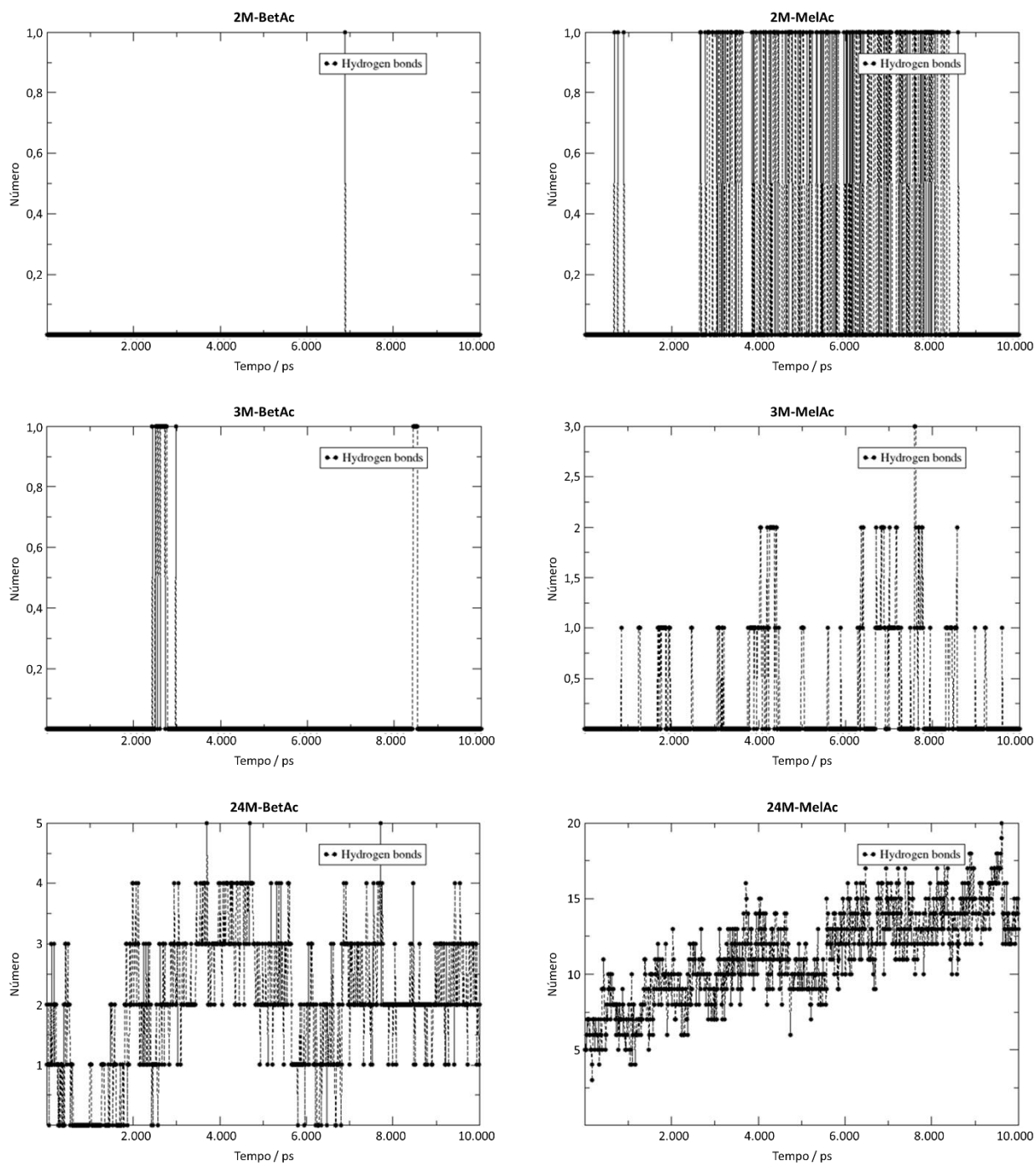


Figura 70. Evolução temporal do número de ligações de hidrogênio formadas entre os constituintes de cada *cluster*.

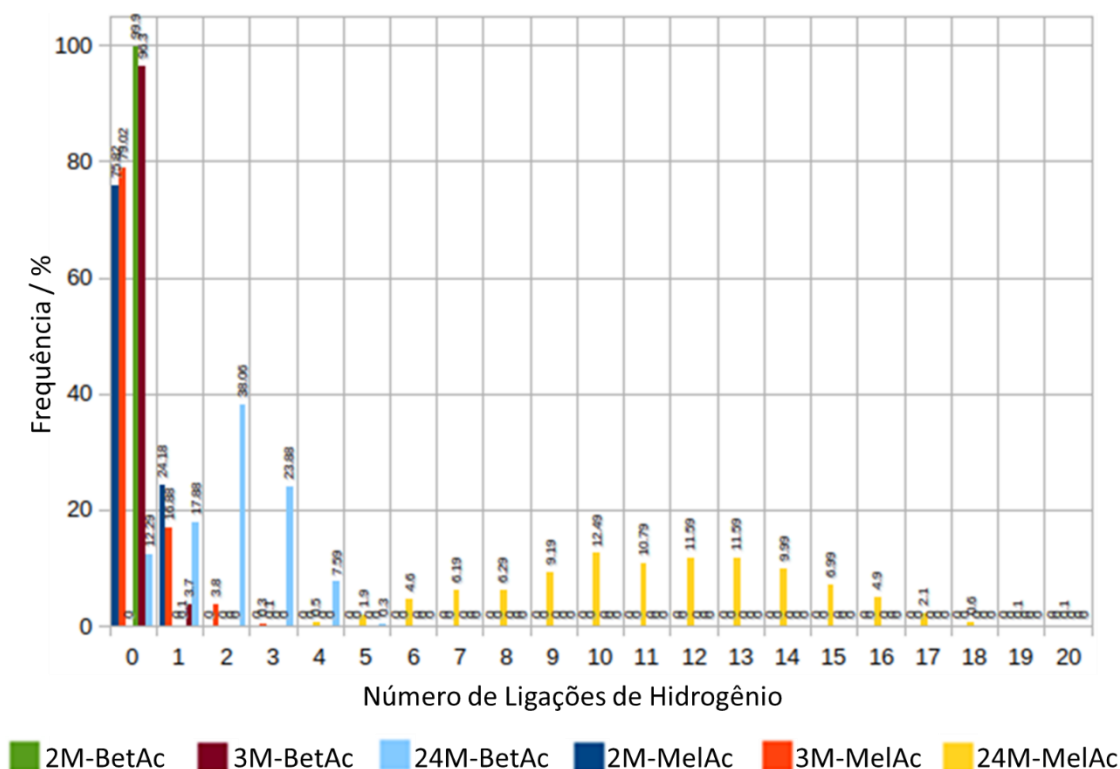


Figura 71. Distribuição das frequências com que ocorrem as ligações de hidrogênio para os diversos sistemas.

Os resultados apresentados acima, em concordância com a teoria apresentada na publicação do início dos estudos⁵⁵, sustentam a ideia de que clusters desses compostos podem influenciar significativamente nas atividades biomoleculares. Essa tese para o CE1 tem grande potencial em termos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, uma vez que trata de um novo fator a ser considerado nos estudos teóricos e experimentais das aplicações químicas e biológicas de compostos orgânicos.

6.2. Resultados para o CE2: Anilina, Polianilina e Interações com SiO₂

Os resultados iniciais com abordagens DFT mais simples mostraram que a OPT das estruturas desse caso experimental exigiria muito tempo, o que implicava em menor quantidade de resultados. Para contornar esse problema, avaliou-se primeiramente a MAni-A1 com diferentes abordagens (Tabela 14). Os resultados desses cálculos permitiram estabelecer um conjunto de abordagens combinadas, com as quais se minimizou o impacto do uso de diferentes níveis de teoria para as OPT's, garantindo boa qualidade dos resultados em menor tempo de cálculo. Como fica evidente, as abordagens SE conseguem descrever bem a geometria da MAni-A1, e a PM6 foi selecionada por ter menor impacto energético (embora tenha valores de RMSD maiores que as abordagens AM1 e PM3). Os desvios médio e padrão demonstram a qualidade geral dos métodos

teóricos em diferentes níveis e com diferentes SBF's, mas o impacto sobre a energia é evidente, o que confirma que a E_T é muito sensível à geometria.

Tabela 14. Análise comparativa de diferentes abordagens de OPT aplicadas à MAni-A1 (todas essas E_T 's foram obtidas com SP>B3LYP/3-21G).

Abordagem da OPT	RMSD ^a / Å	Comprimentos de Ligação / Å			$\Delta\mu^a$ / D	ΔE_T^a / kJ×mol ⁻¹
		C1N1	N1H _A	N1H _B		
AM1	0,021	1,400	0,996	0,996	-0,005	4,211
PM3	0,020	1,430	0,995	0,995	-0,151	9,092
PM6	0,027	1,418	1,009	1,009	-0,057	0,189
B3LYP/STO-3G	0,033	1,449	1,050	1,050	-0,103	14,414
B3LYP/3-21G	0,095	1,378	1,010	1,010	0,279	-6,902
B3LYP/6-31G	0,095	1,386	1,005	1,005	0,222	-6,375
B3LYP/6-31G(d) ^c	0,000	1,400	1,013	1,013	0,000	0,000
B3LYP/6-31G(d,p)	0,003	1,399	1,011	1,011	0,009	-0,389
B3LYP/6-31+G(d)	0,006	1,402	1,013	1,013	0,000	-0,824
B3LYP/6-31+G(d,p) ^d	0,011	1,400	1,011	1,011	0,013	-1,599
B3LYP/6-311G	0,095	1,387	1,002	1,002	0,212	-6,330
B3LYP/6-311G(d)	0,005	1,398	1,009	1,009	0,005	-0,320
B3LYP/6-311G(d,p)	0,007	1,397	1,009	1,009	0,010	-0,593
B3LYP/6-311+G(d)	0,007	1,400	1,009	1,009	0,001	-0,869
B3LYP/6-311+G(d,p)	0,009	1,399	1,009	1,009	0,005	-1,239
HF/STO-3G	0,030	1,445	1,028	1,028	-0,131	9,423
HF/3-21G	0,095	1,376	0,995	0,995	0,206	-1,730
HF/6-31G	0,094	1,380	0,989	0,989	0,180	-1,993
HF/6-31G(d)	0,020	1,397	0,997	0,997	-0,037	5,451
HF/6-31G(d,p)	0,020	1,394	0,996	0,996	-0,027	4,957
HF/6-31+G(d)	0,018	1,398	0,998	0,998	-0,037	4,679
HF/6-31+G(d,p)	0,017	1,394	0,996	0,996	-0,023	3,736
HF/6-311G	0,095	1,382	0,986	0,986	0,164	-0,887
HF/6-311G(d)	0,021	1,397	0,994	0,994	-0,041	6,417
HF/6-311G(d,p)	0,021	1,395	0,996	0,996	-0,037	5,836
HF/6-311+G(d)	0,020	1,398	0,994	0,995	-0,041	5,739
HF/6-311+G(d,p)	0,019	1,396	0,996	0,996	-0,034	4,931
Desvio Médio ^b	0,027	0,011	0,010	0,010	0,084	4,229
Desvio Padrão ^a	0,034	0,017	0,013	0,013	0,112	5,087

^aObtidos com referência à OPT>B3LYP/6-31G(d). ^bDesvio médio com referência ao valor médio de todas as abordagens.

^cAbordagem da OPT dos OC's. ^dAbordagem do SP dos OC's.

A proximidade geométrica gerada em diferentes abordagens pode ser confirmada pelos valores da **Tabela A12**, com todos os comprimentos de ligação da MAni-A1. As maiores diferenças serão observadas para as ligações do CG –NH₂, o que era esperado pelo fato de haver singularidades de cada abordagem na descrição quântica de regiões com elétrons não-ligantes. A abordagem OPT>B3LYP/6-31G(d) foi selecionado por ser capaz de descrever bem as características moleculares

e eletrônicas desses OC's, o que inclui a geometria distorcida do –NH₂ em relação ao plano do anel aromático.

6.2.1. *Propriedades Geométricas, OM's e MEPS's da MAni*

A MAni-A1 e a MAni-A2 foram comparadas em termos de geometria dos NH₂ e dos anéis (Tabela 15), HOMO, LUMO e MEPS (Figura 72 e Figura 73). Os resultados de geometria mostram que presença do –NH₂ afeta os comprimentos das ligações C-C mais próximas da posição desse CG. Os comprimentos são maiores para as ligações C1C2 e C1C6 na MAni-A1, e são maiores para as ligações C1C2, C1C6, C3C4 e C4C5 na MAni-A2. A presença de dois –NH₂, embora tenha um impacto significativo em termos de estrutura, tem pouco efeito sobre a geometria e sobre os principais OM's. Tanto os HOMO's quanto os LUMO's da MAni-A1 e MAni-A2 são comparáveis, apresentando formatos um pouco equivalentes. No caso das MEPS's, as diferenças são mais pronunciadas, o que era esperado, mas na região da cadeia 6-C aromática a coloração ainda é próxima, indicando distribuições de densidade de carga elétrica similares.

Tabela 15. Principais comprimentos de ligação (em Å) da MAni-A1 e da MAni-A2 (OPT>B3LYP/6-31G(d)).

Ligação	MAni-A1	MAni-A2	Ligação	MAni-A1	MAni-A2
C1C2	1,405	1,402	N1C1	1,400	1,411
C1C6	1,405	1,402	N1H _A	1,013	1,014
C2C3	1,393	1,393	N1H _B	1,013	1,014
C3C4	1,397	1,402	N2C4	–	1,411
C4C5	1,397	1,402	N2H _A	–	1,014
C5C6	1,393	1,393	N2H _B	–	1,014

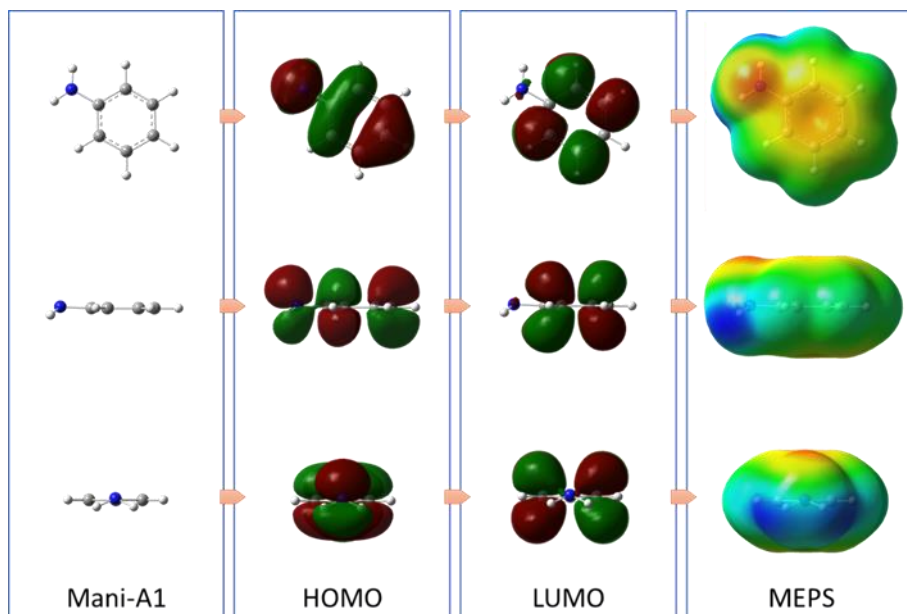


Figura 72. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da MAni-A1.

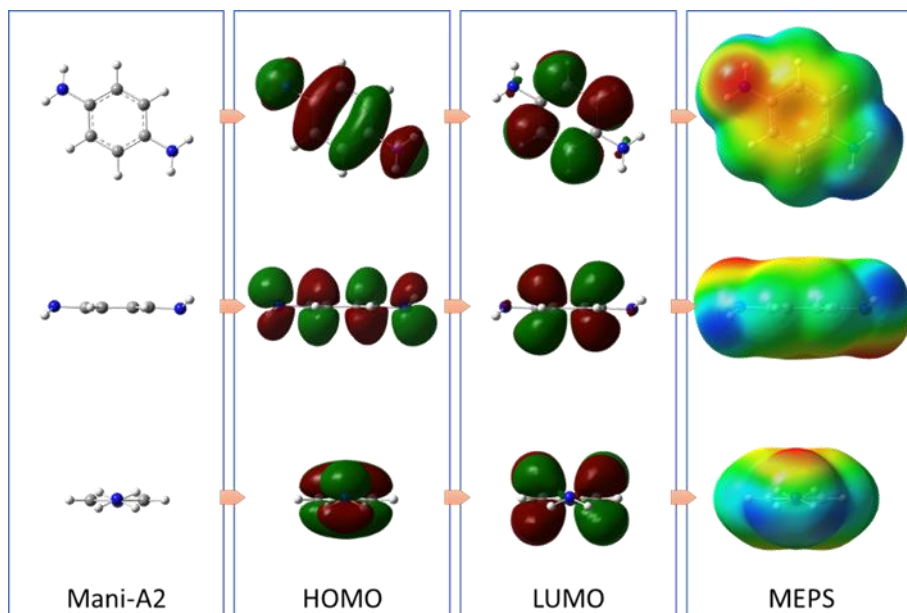


Figura 73. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da MAni-A2.

6.2.2. Propriedades Geométricas, OM's e MEPS's da PANi

Conforme as cadeias poliméricas aumentam, as distorções estruturais passam a ser maiores. No entanto, as principais propriedades geométricas variam pouco de um OC para outro, o que sugere que as propriedades ao longo da cadeia são bem próximas (ou pelo menos que os efeitos da expansão da cadeia são pouco impactantes sobre os comprimentos de ligação). Essas observações ocorrem para a PANi2-A1 e PANi2-A2 (**Tabela 16**), PANi3-A1 e PANi3-A2 (**Tabela 17**), e PANi4-A1 e PANi4-A2 (**Tabela 18**). No entanto, as cadeias com estruturas mais distintas (PANi4-B1, PANi4-B2, PANi4-C1 e PANi4-C2) apresentam significativas variações geométricas, sugerindo que há também diferenças de propriedades.

Tabela 16. Principais comprimentos de ligação (em Å) da PANi2-A1 e da PANi2-A2 (OPT>B3LYP/6-31G(d)).

Ligação	PAni2-A1	PAni2-A2	Ligação	PAni2-A1	PAni2-A2
C1C2	1,404	1,402	N2H _A	1,010	1,010
C1C6	1,403	1,403	C7C8	1,407	1,405
C2C3	1,392	1,393	C7C12	1,409	1,404
C3C4	1,404	1,403	C8C9	1,394	1,392
C4C5	1,403	1,405	C9C10	1,396	1,403
C5C6	1,392	1,391	C10C11	1,397	1,403
N1C1	1,404	1,408	C11C12	1,391	1,392
N1H _A	1,013	1,014	N3C10	–	1,407
N1H _B	1,013	1,014	N3H _A	–	1,014
N2C4	1,409	1,407	N3H _B	–	1,014
N2C7	1,395	1,403	–	–	–

Tabela 17. Principais comprimentos de ligação (em Å) da PANi3-A1 e da PANi3-A2 (OPT>B3LYP/6-31G(d)).

Ligação	PAni3-A1	PAni3-A2	Ligação	PAni3-A1	PAni3-A2
C1C2	1,404	1,403	C9C10	1,403	1,405
C1C6	1,403	1,403	C10C11	1,405	1,405
C2C3	1,392	1,392	C11C12	1,390	1,391
C3C4	1,405	1,405	N3C10	1,407	1,404
C4C5	1,403	1,404	N3C13	1,395	1,404
C5C6	1,392	1,391	N3H _A	1,010	1,010
N1C1	1,405	1,407	C13C14	1,409	1,404
N1H _A	1,014	1,014	C13C18	1,407	1,405
N1H _B	1,013	1,014	C14C15	1,391	1,392
N2C4	1,406	1,404	C15C16	1,397	1,403
N2C7	1,400	1,402	C16C17	1,396	1,403
N2H _A	1,010	1,010	C17C18	1,394	1,392
C7C8	1,405	1,405	N4C16	–	1,407
C7C12	1,406	1,405	N4H _A	–	1,014
C8C9	1,392	1,391	N4H _B	–	1,014

Tabela 18. Principais comprimentos de ligação (em Å) da PAni4-A1, da PAni4-A2, da PAni4-B1, da PAni4-B2, da PAni4-C1 e da PAni4-C2, sendo essas duas últimas as formas catiônicas (OPT>B3LYP/6-31G(d)).

Ligação	PAni4-A1	PAni4-A2	PAni4-B1	PAni4-B2	PAni4-C1	PAni4-C2
C1C2	1,404	1,403	1,406	1,406	1,425	1,422
C1C6	1,403	1,403	1,408	1,408	1,425	1,422
C2C3	1,392	1,392	1,389	1,389	1,376	1,378
C3C4	1,404	1,405	1,413	1,413	1,418	1,415
C4C5	1,403	1,404	1,412	1,411	1,420	1,417
C5C6	1,392	1,392	1,386	1,386	1,373	1,375
N1C1	1,405	1,407	1,394	1,396	1,346	1,350
N1H _A	1,013	1,014	1,012	1,013	1,011	1,011
N1H _B	1,014	1,014	1,012	1,013	1,011	1,010
N2C4	1,406	1,404	1,390	1,391	1,385	1,389
N2C7	1,400	1,402	1,307	1,308	1,368	1,371
N2H _A	1,010	1,010	–	–	1,017	1,016
C7C8	1,405	1,405	1,462	1,462	1,422	1,419
C7C12	1,407	1,405	1,460	1,460	1,424	1,421
C8C9	1,392	1,391	1,353	1,353	1,373	1,376
C9C10	1,403	1,405	1,460	1,459	1,423	1,419
C10C11	1,405	1,405	1,462	1,461	1,421	1,417
C11C12	1,390	1,391	1,353	1,353	1,373	1,376
N3C10	1,405	1,401	1,307	1,309	1,372	1,380
N3C13	1,399	1,401	1,389	1,387	1,379	1,380
N3H _A	1,010	1,009	–	–	1,017	1,015
C13C14	1,407	1,405	1,411	1,412	1,421	1,419
C13C18	1,405	1,405	1,413	1,414	1,419	1,417
C14C15	1,390	1,391	1,387	1,386	1,373	1,376
C15C16	1,405	1,405	1,409	1,411	1,424	1,419
C16C17	1,402	1,405	1,408	1,410	1,426	1,421
C17C18	1,392	1,391	1,388	1,386	1,374	1,376
N4C16	1,407	1,402	1,395	1,389	1,359	1,371
N4C19	1,396	1,404	1,400	1,410	1,409	1,389
N4H _A	1,010	1,010	1,010	1,010	1,016	1,016
C19C20	1,407	1,405	1,406	1,403	1,407	1,415
C19C24	1,409	1,404	1,407	1,403	1,408	1,417
C20C21	1,394	1,392	1,394	1,392	1,391	1,378
C21C22	1,396	1,403	1,396	1,404	1,399	1,422
C22C23	1,397	1,403	1,397	1,404	1,400	1,422
C23C24	1,391	1,392	1,392	1,391	1,389	1,375
N5C22	–	1,407	–	1,402	–	1,350
N5H _A	–	1,014	–	1,013	–	1,011
N5H _B	–	1,014	–	1,013	–	1,010

Essas diferenças eram esperadas porque as cadeias de tipo B e C não têm mudanças de tamanhos de cadeia, e sim de composições, o que afeta as estruturas eletrônicas (e isso afeta praticamente tudo). Analisando os principais OM's e as MEPS's da PAni2-A1 (**Figura 74**), PAni2-A2 (**Figura 75**), PAni3-A1 (**Figura 76**), PAni3-A2 (**Figura 77**), PAni4-A1 (**Figura 78**) e PAni4-A2 (**Figura 79**), a única conclusão evidente é que à medida que a cadeia aumenta, há grande regularidade de estrutura eletrônica e de distribuição de cargas elétricas, mesmo com evidentes distorções estruturais (a tendência conformacional é de uma torção dessas cadeias como fitas). Novamente, as formas com um ou dois $-NH_2$ nas extremidades refletem basicamente as mesmas propriedades gerais, o que justifica a aproximação usada aqui de que as simulações com ambas as extremidades com amina sejam interessantes.

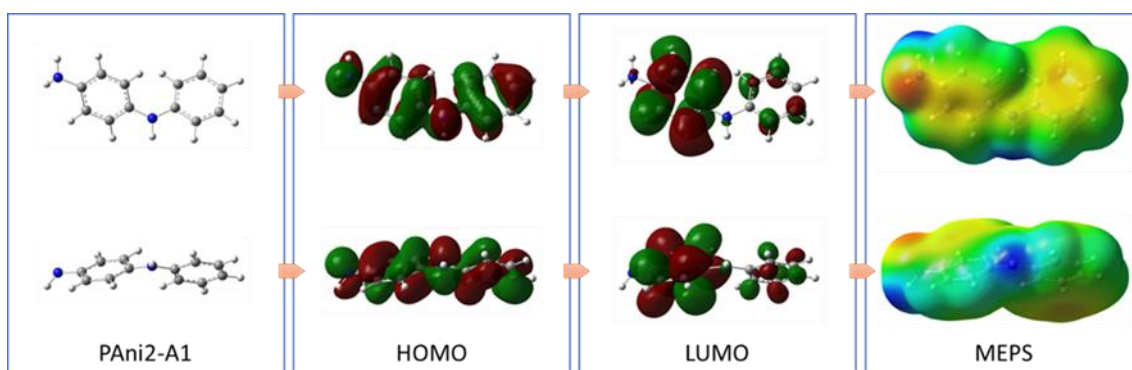


Figura 74. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAni2-A1.

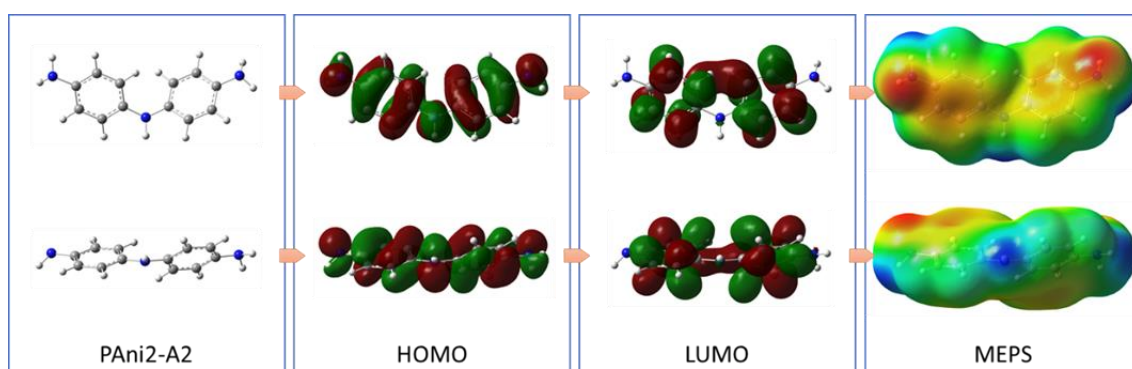


Figura 75. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAni2-A2.

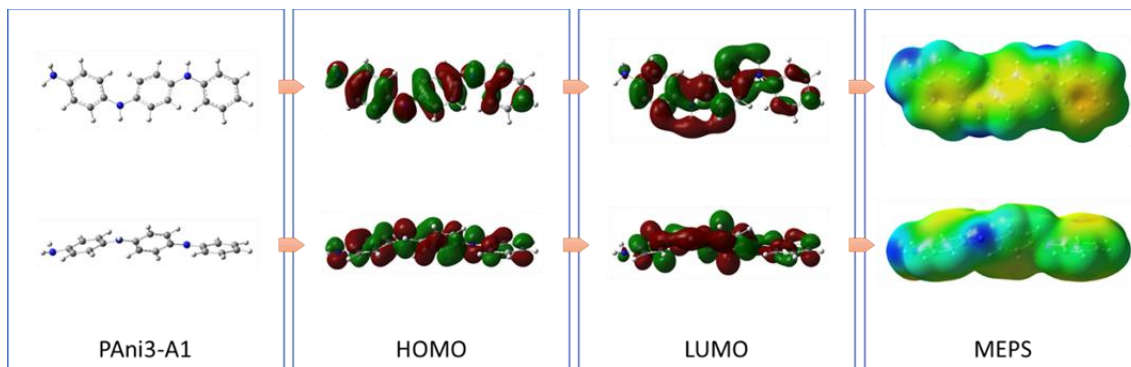


Figura 76. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PANi3-A1.

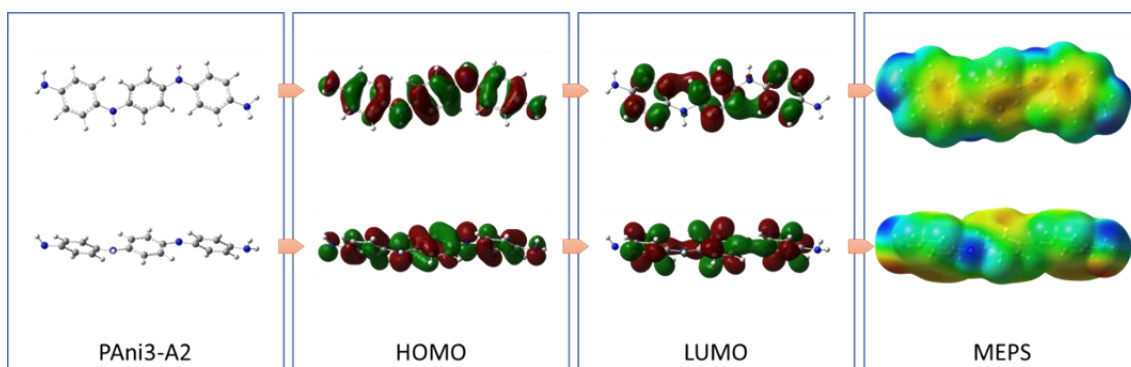


Figura 77. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PANi3-A2.

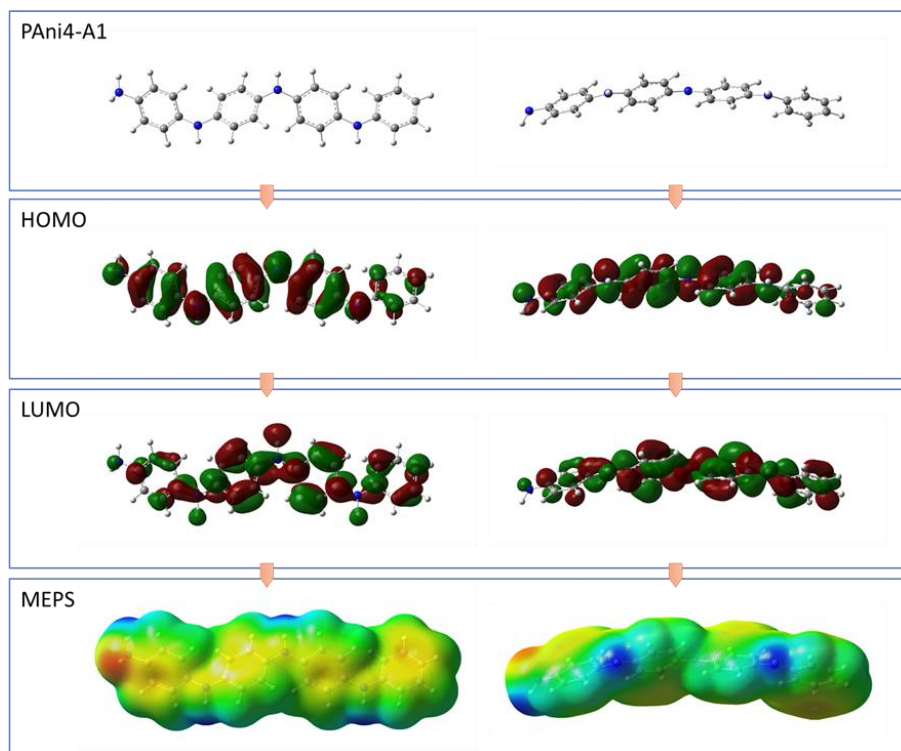


Figura 78. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PANi4-A1.

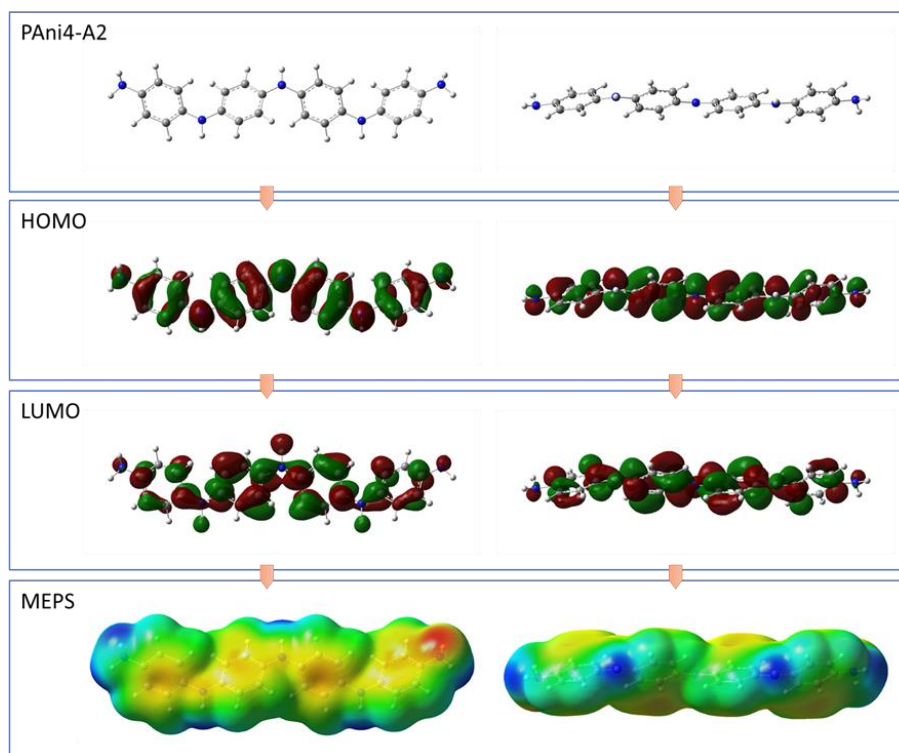


Figura 79. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PANi4-A2.

A PANi4-B1 e a PANi4-B2 são mais interessantes porque exibem MEPS's com os quais é possível visualizar as regiões nucleofílicas (**Figura 80** e **Figura 81**), caracterizadas como nitrogênios potencialmente básicos. Essas regiões são as δ^- 's mais pronunciadas, em lados opostos na estrutura. Sua presença justifica a ação como doadora de densidade eletrônica dessas cadeias. Notavelmente, a presença de dois NH_2 de extremidade favorece o potencial nucleofílico dessas regiões, pois o vermelho é mais intenso para a PANi4-B2. A PANi4-C1 e a PANi4-C2 são mais complicadas de analisar em termos de MEPS, pois sua carga $2+$ não permite a obtenção de uma imagem convencional (**Figura 82** e **Figura 83**). No entanto, é possível notar que as δ^+ 's se localizam quase que totalmente sobre os hidrogênios das aminas, sejam elas de extremidade ou de meio de cadeia. O interessante no estudo desses últimos dois OC's é que eles são a estrutura de base para as formas salinas, as quais têm sido muito aplicadas tecnologicamente. Nesse sentido, entender suas propriedades e seu comportamento molecular pode permitir um maior entendimento de como funcionam seus materiais.

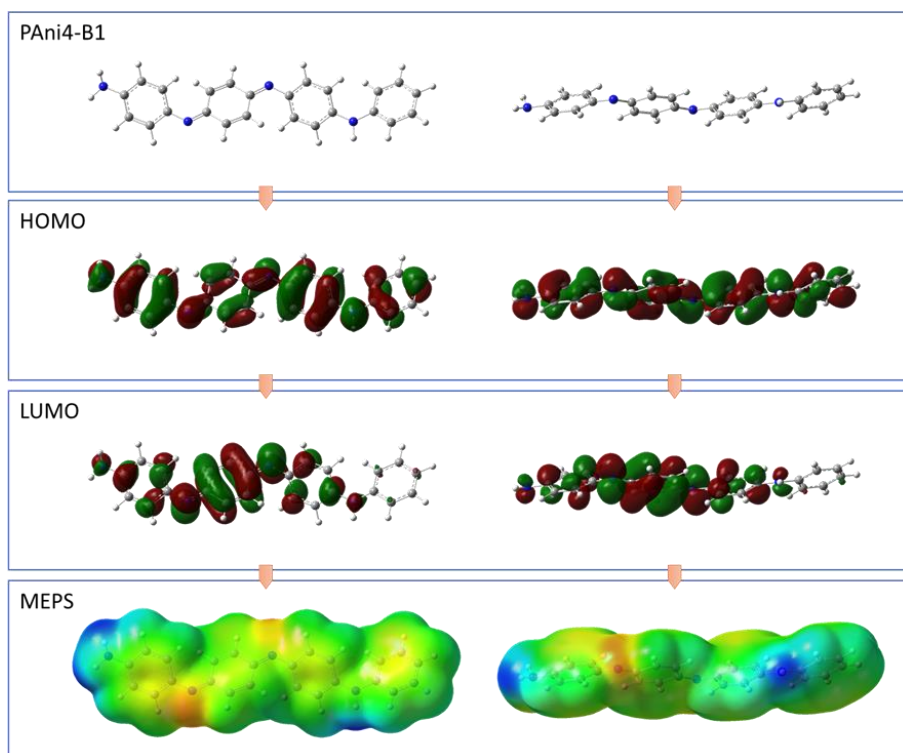


Figura 80. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAni4-B1.

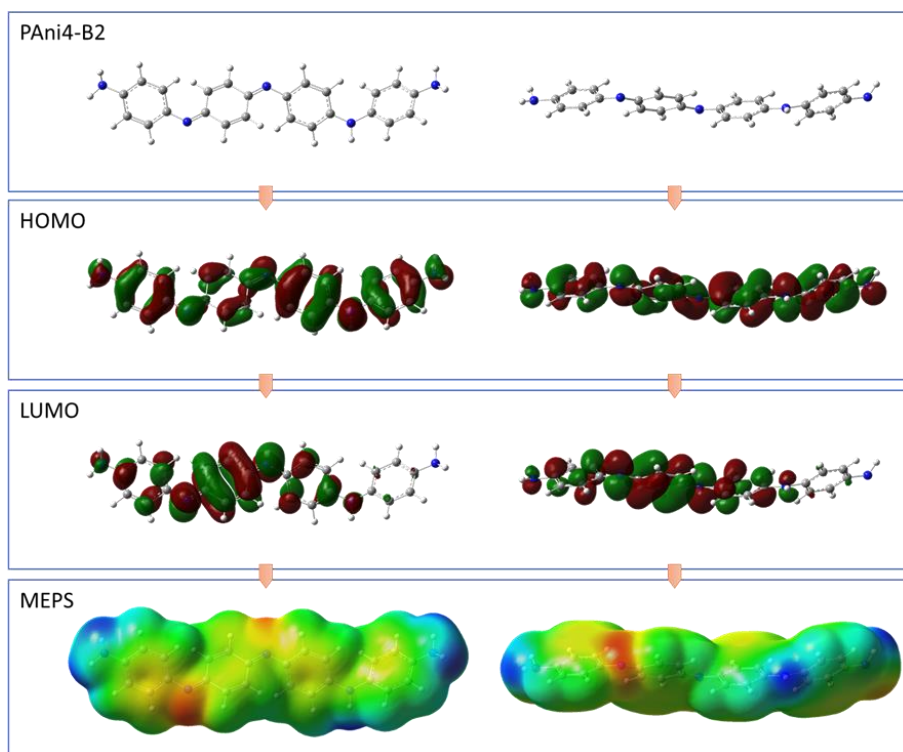


Figura 81. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAni4-B2.

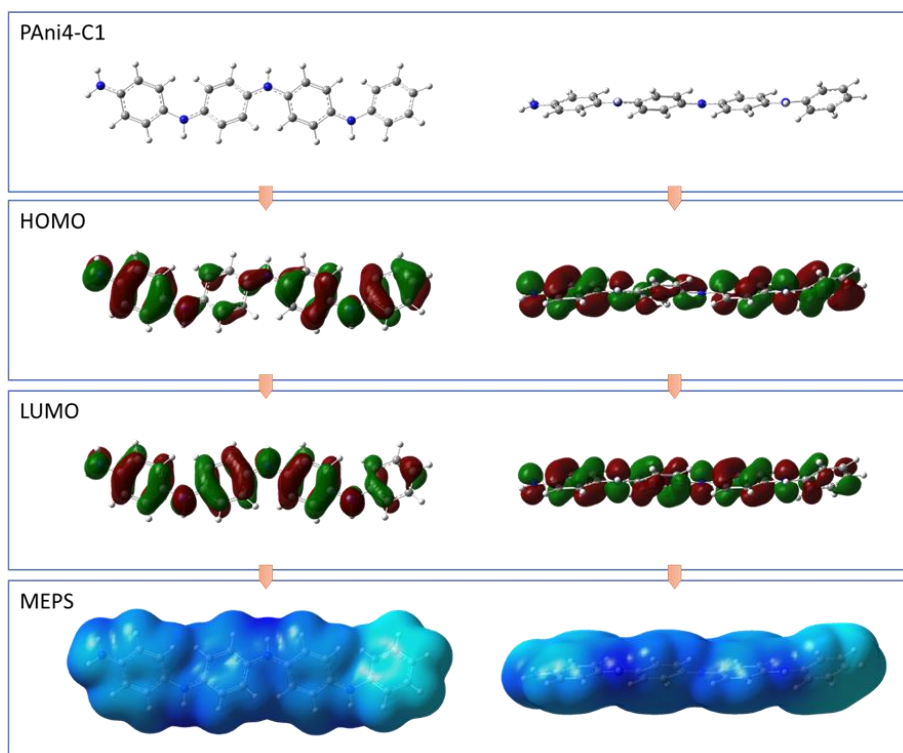


Figura 82. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAni4-C1.

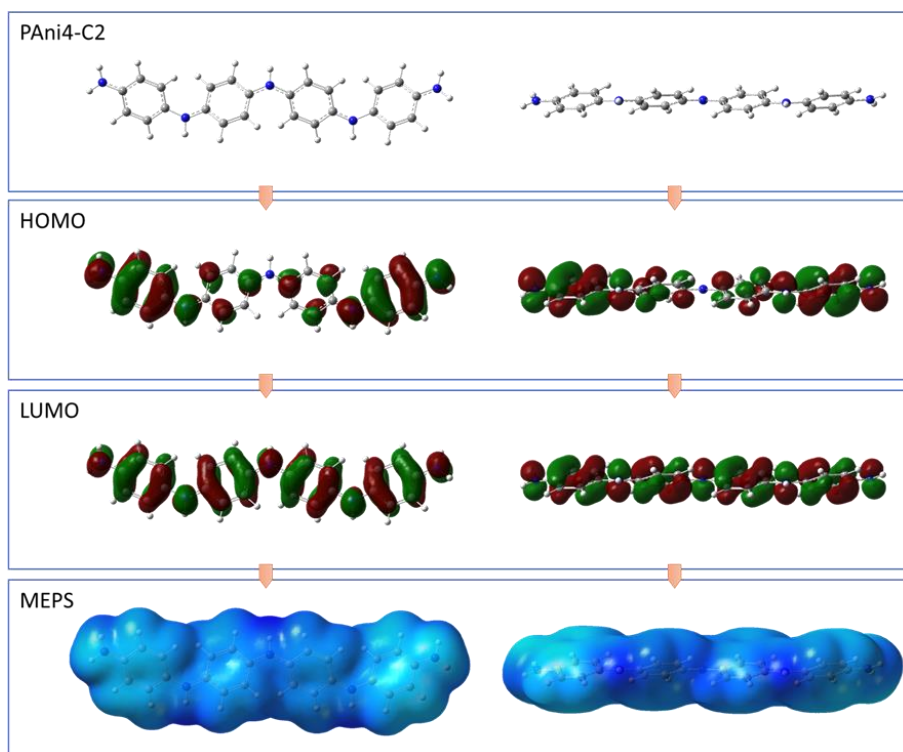


Figura 83. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAni4-C2.

Com a inserção de contra íons na estrutura da PAni4-C1 e PAni4-C2, obtém-se os Sais de Esmeraldina, condutores de grande importância tecnológica. Os três tipos de contra íons explorados aqui, todos adicionados na mesma proporção de duas espécies químicas, causaram aproximadamente o mesmo impacto sobre a geometria (**Tabela 19**), com diferenças mais significativas nas ligações N2H_A e N3H_A. A justificativa para isso é simples, e tem relação com o tipo de interação entre o OC e os contra íons, que é predominantemente iônica (mesmo que envolva uma ligação de hidrogênio). Os contra íons não se aproximam tanto dos OC's a ponto de terem uma ligação de hidrogênio tão próxima, mas sua interação é suficiente para que as ligações N2H_A e N3H_A sofram aumentos em comparação a PAni4-C1 e PAni4-C2 sem contra íons. Como a interação é predominantemente iônica, o resto da estrutura orgânica quase não sente efeito distinto dos contra íons, uma vez que a carga elétrica é a mesma, -1.

Embora esses resultados sugiram que as identidades dos contra íons possam ser de certa forma ignoradas em termos de impactos geométricos, cada tipo de sal terá outras propriedades bem distintas. A mobilidade desses contra íons, por exemplo, depende de fatores como a força das interações que mantêm essas espécies aniônicas na mesma posição. Isso tem grande importância no estudo dos materiais condutores e semicondutores, pois a facilidade com que essas espécies iônicas se deslocam ao longo da estrutura pode definir o qual condutor o material pode ser.

Os principais OM's e as MEPS's para todos esses sais (**Figura 84, Figura 85, Figura 86, Figura 87, Figura 88 e Figura 89**) não precisaram ser analisados individualmente porque as mudanças são pequenas, desconsiderando as volumosas δ 's dos contra íons. Isso sugere novamente que, embora as interações sejam importantes, elas afetaram pouco a estrutura eletrônica dos OC's, pelo menos em termos de HOMO's e LUMO's.

Tabela 19. Principais comprimentos de ligação (em Å) da PAni4-C1 e PAni4-C2 com os três diferentes contra íons estudados, o que leva à forma neutra desses OC's (OPT>B3LYP/6-31G(d)).

Ligação	Com 2×Cl ⁻		Com 2×NO ₃ ⁻		Com 2×HSO ₄ ⁻	
	PAni4-C1	PAni4-C2	PAni4-C1	PAni4-C2	PAni4-C1	PAni4-C2
C1C2	1,415	1,414	1,415	1,414	1,415	1,414
C1C6	1,414	1,413	1,414	1,413	1,415	1,414
C2C3	1,381	1,382	1,381	1,382	1,381	1,382
C3C4	1,414	1,413	1,414	1,413	1,413	1,413
C4C5	1,417	1,416	1,417	1,417	1,417	1,416
C5C6	1,379	1,380	1,379	1,380	1,378	1,379
N1C1	1,370	1,373	1,369	1,372	1,367	1,370
N1H _A	1,010	1,010	1,010	1,010	1,009	1,010
N1H _B	1,010	1,010	1,010	1,010	1,009	1,010
N2C4	1,386	1,387	1,387	1,388	1,389	1,391
N2C7	1,334	1,335	1,336	1,338	1,339	1,340
N2H _A	1,110	1,106	1,112	1,104	1,074	1,070
C7C8	1,439	1,438	1,439	1,438	1,437	1,436
C7C12	1,445	1,444	1,444	1,443	1,443	1,442
C8C9	1,361	1,362	1,361	1,362	1,362	1,363
C9C10	1,445	1,443	1,444	1,443	1,442	1,440
C10C11	1,438	1,437	1,438	1,437	1,436	1,434
C11C12	1,361	1,361	1,361	1,361	1,361	1,362
N3C10	1,335	1,338	1,337	1,339	1,341	1,344
N3C13	1,384	1,381	1,385	1,383	1,386	1,382
N3H _A	1,111	1,108	1,115	1,110	1,074	1,071
C13C14	1,416	1,418	1,417	1,418	1,417	1,419
C13C18	1,414	1,416	1,415	1,416	1,415	1,417
C14C15	1,380	1,378	1,380	1,378	1,379	1,377
C15C16	1,415	1,416	1,415	1,417	1,416	1,418
C16C17	1,417	1,419	1,417	1,420	1,418	1,420
C17C18	1,380	1,378	1,379	1,378	1,378	1,377
N4C16	1,377	1,371	1,376	1,370	1,374	1,369
N4C19	1,411	1,416	1,412	1,416	1,413	1,416
N4H _A	1,012	1,012	1,012	1,012	1,012	1,012
C19C20	1,403	1,403	1,403	1,403	1,403	1,403
C19C24	1,403	1,402	1,403	1,402	1,403	1,402
C20C21	1,394	1,389	1,394	1,389	1,394	1,389
C21C22	1,396	1,407	1,396	1,407	1,396	1,408
C22C23	1,397	1,407	1,397	1,407	1,397	1,408
C23C24	1,392	1,389	1,392	1,389	1,392	1,388
N5C22	–	1,391	–	1,390	–	1,389
N5H _A	–	1,012	–	1,012	–	1,012
N5H _B	–	1,012	–	1,012	–	1,012

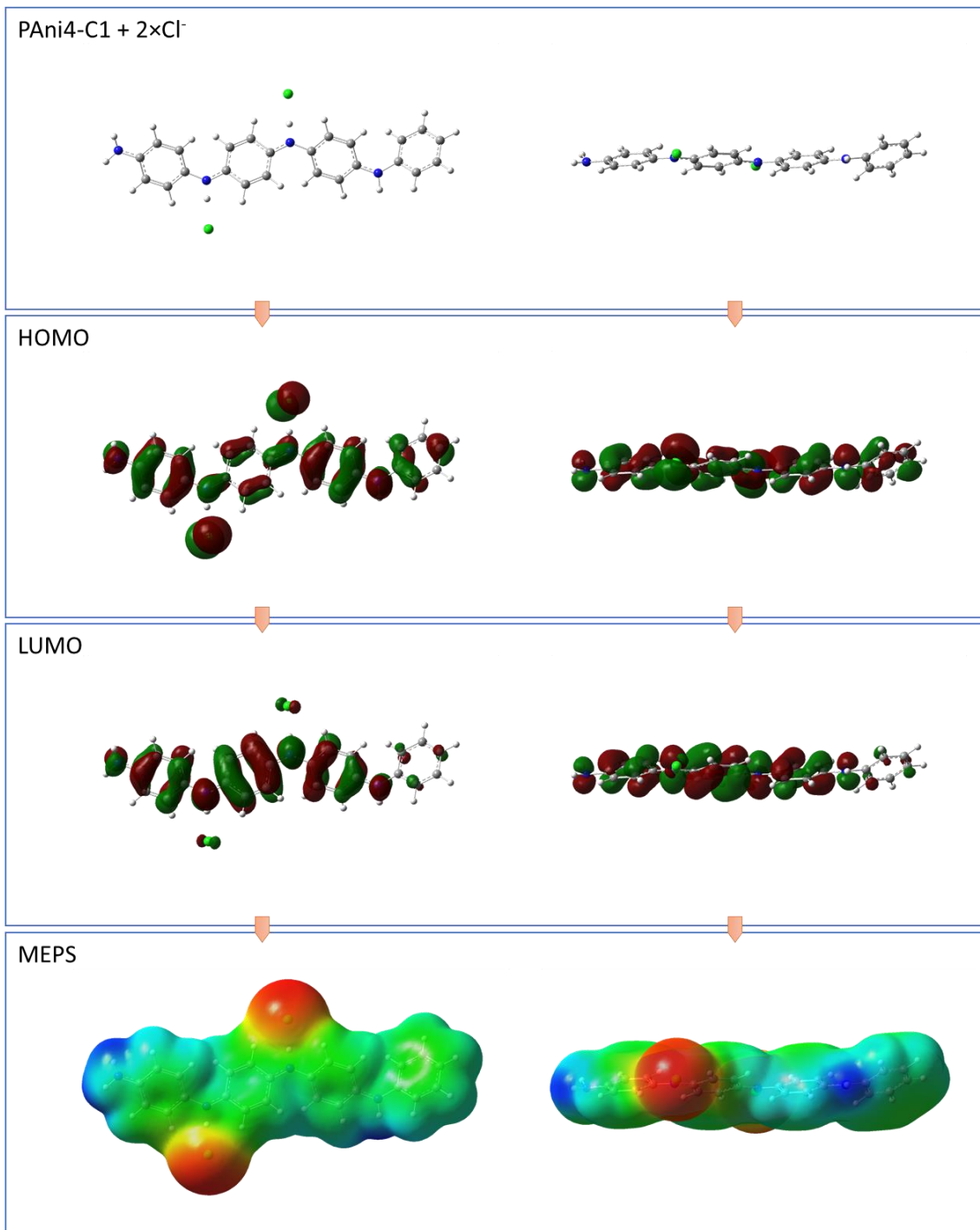


Figura 84. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAni4-C1 com 2×Cl⁻.

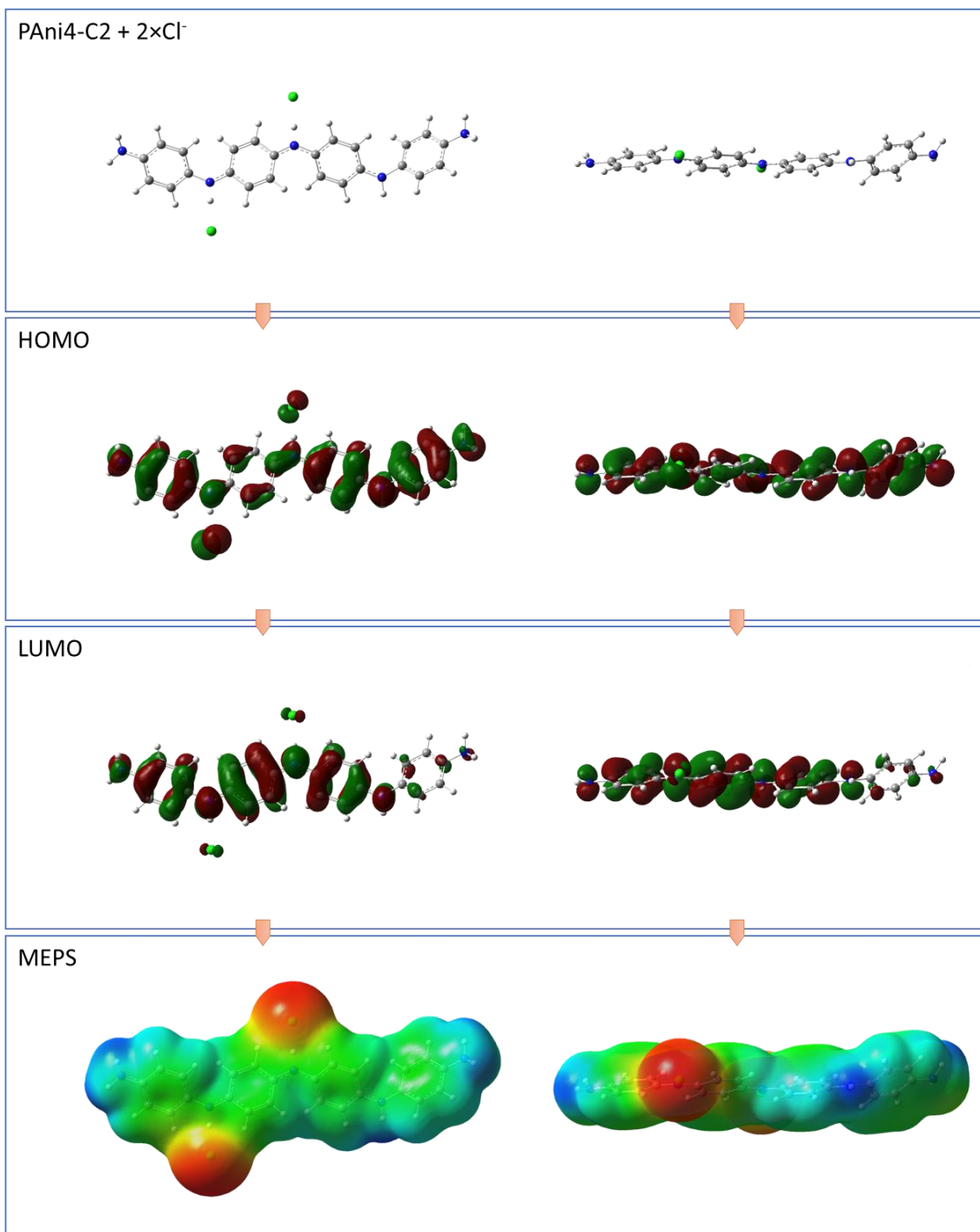


Figura 85. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAni4-C2 com 2×Cl⁻.

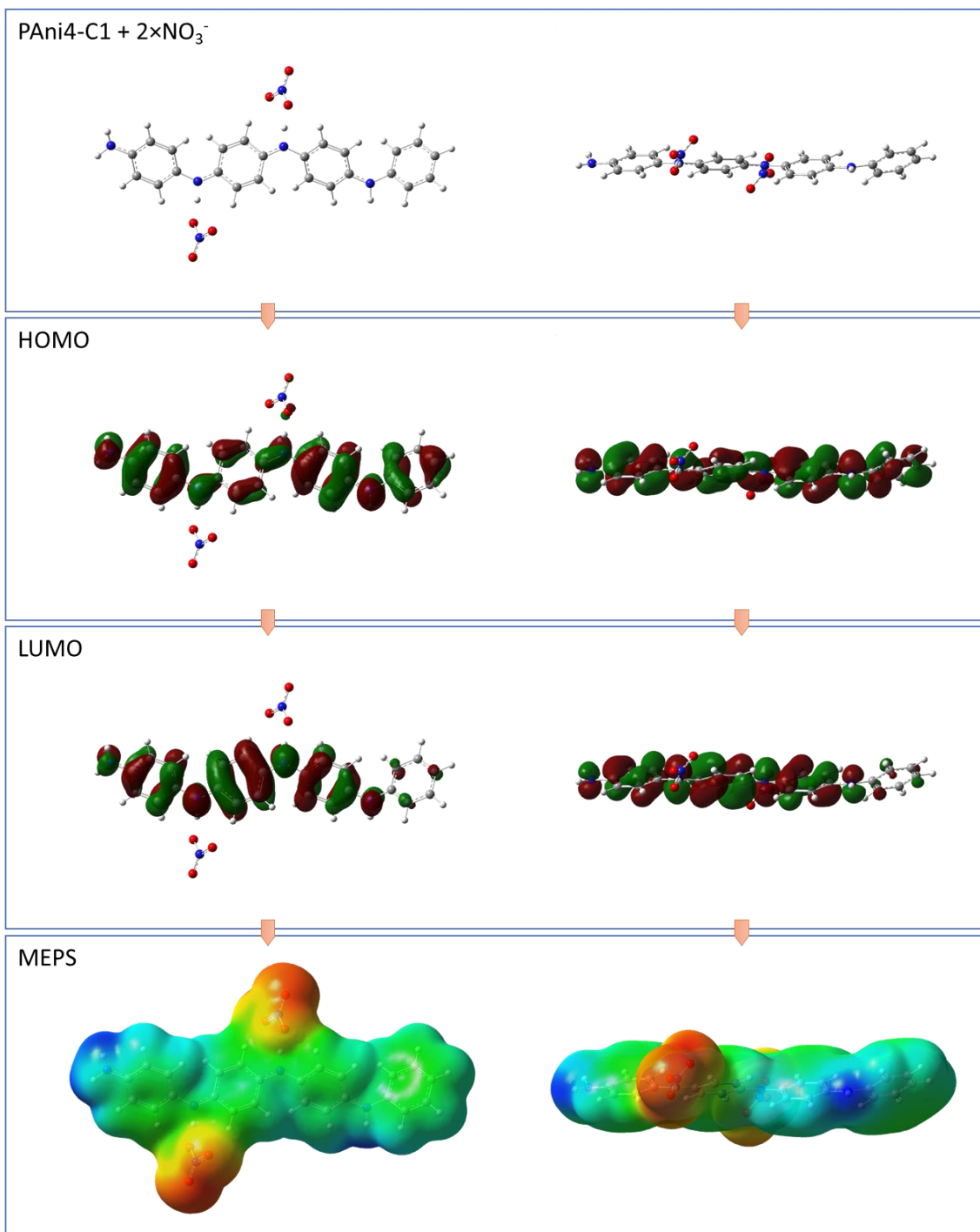


Figura 86. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PA*n*i4-C1 com 2×NO₃⁻.

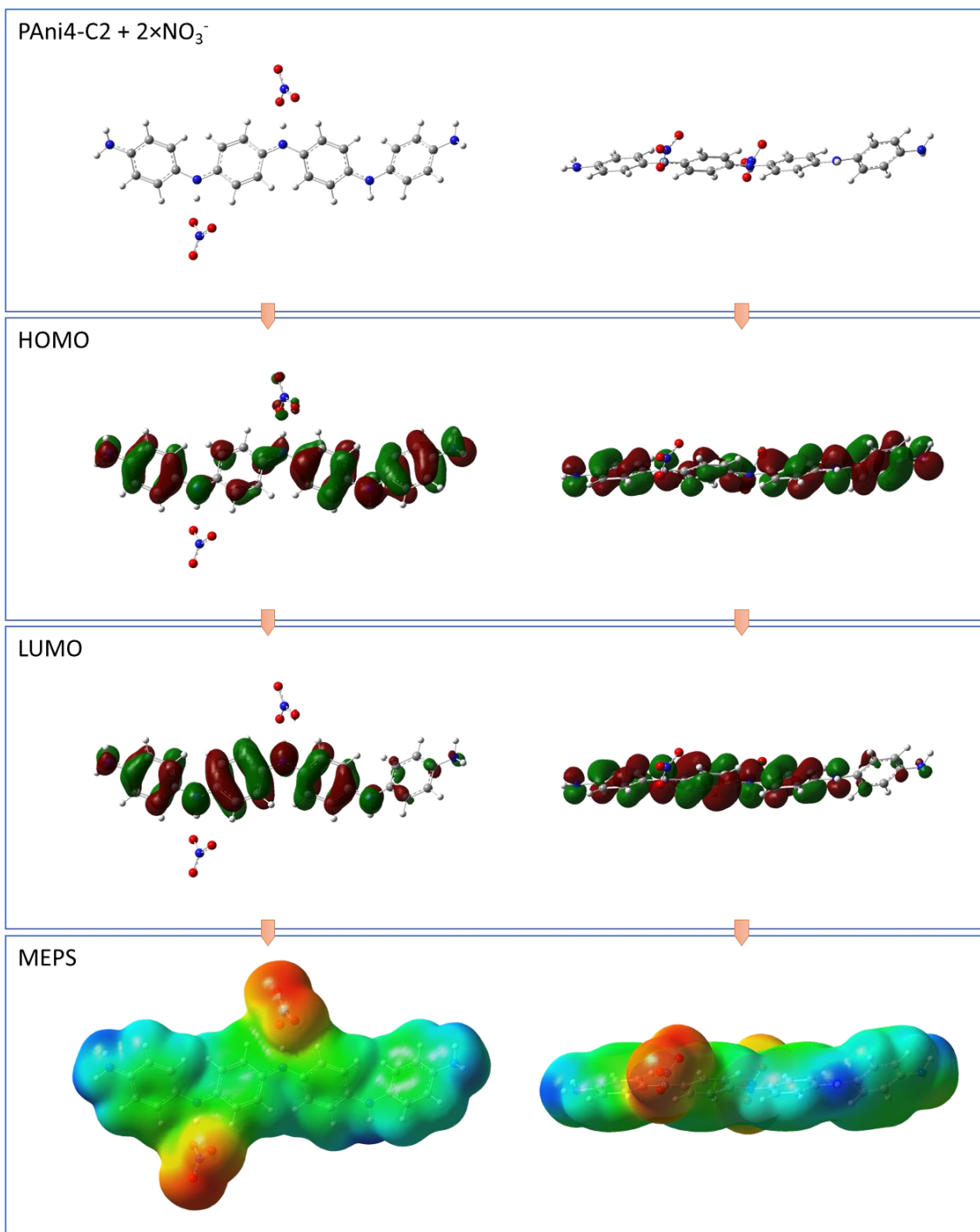


Figura 87. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAi4-C2 com 2×NO₃⁻.

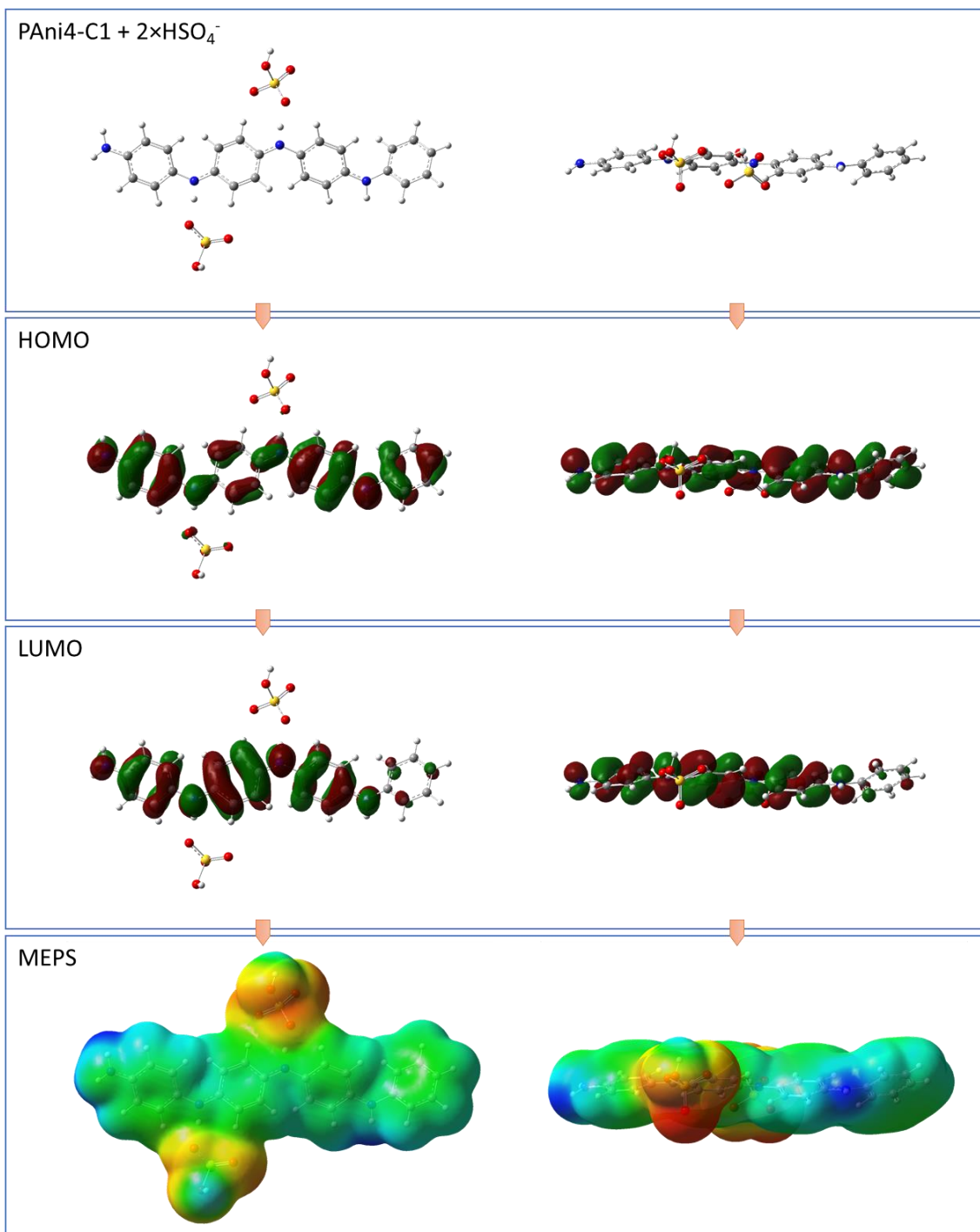


Figura 88. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PAi4-C1 com 2×HSO₄⁻.

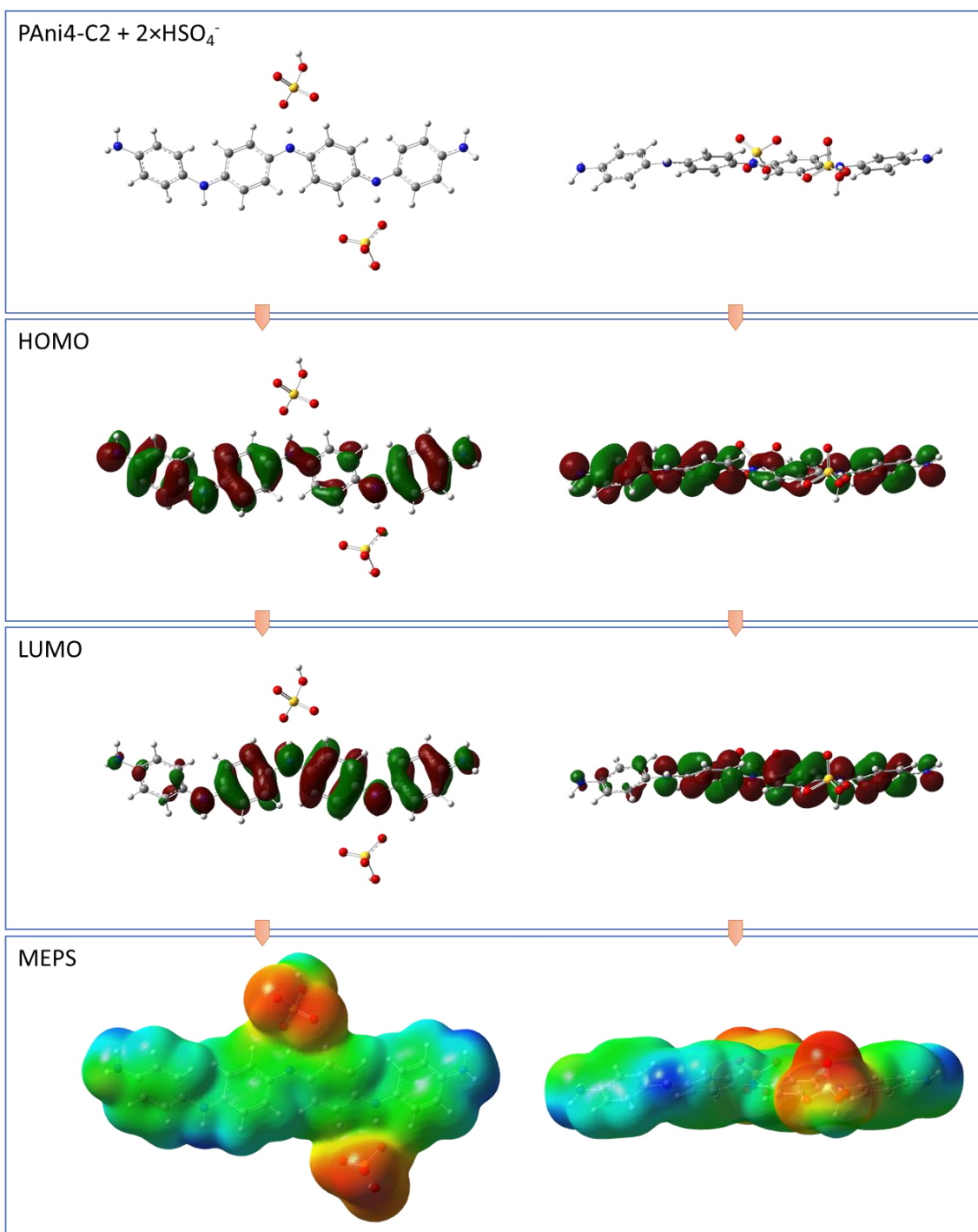


Figura 89. Conformação geométrica, HOMO, LUMO e MEPS da PA_{ni}4-C2 com 2×HSO₄⁻.

6.2.3. Interações Entre os OC's e o IC

A escolha da superfície menor se deu pela análise da MEPS da Si₁₃₀O₂(OH), onde se encontrou as cavidades regulares (**Figura 90**), o que fundamenta a tese apresentada aqui de que a “polimerização orientada é favorecida pela regularidade de propriedades superficiais das matrizes inorgânicas usadas”. A abordagem usada é bem menos complexa que a usada para o SP dos OC's, mas o impacto sobre a MEPS não é tão expressivo. A característica mais irregular nessa superfície

foi a disposição das regiões polares (δ^+ e δ^-), mas como a rotação dos CG's $-OH$ é livre, é possível que em um sistema real alguma regularidade geral seja observada, ou ainda que a disposição desses OH dependa das condições do sistema.

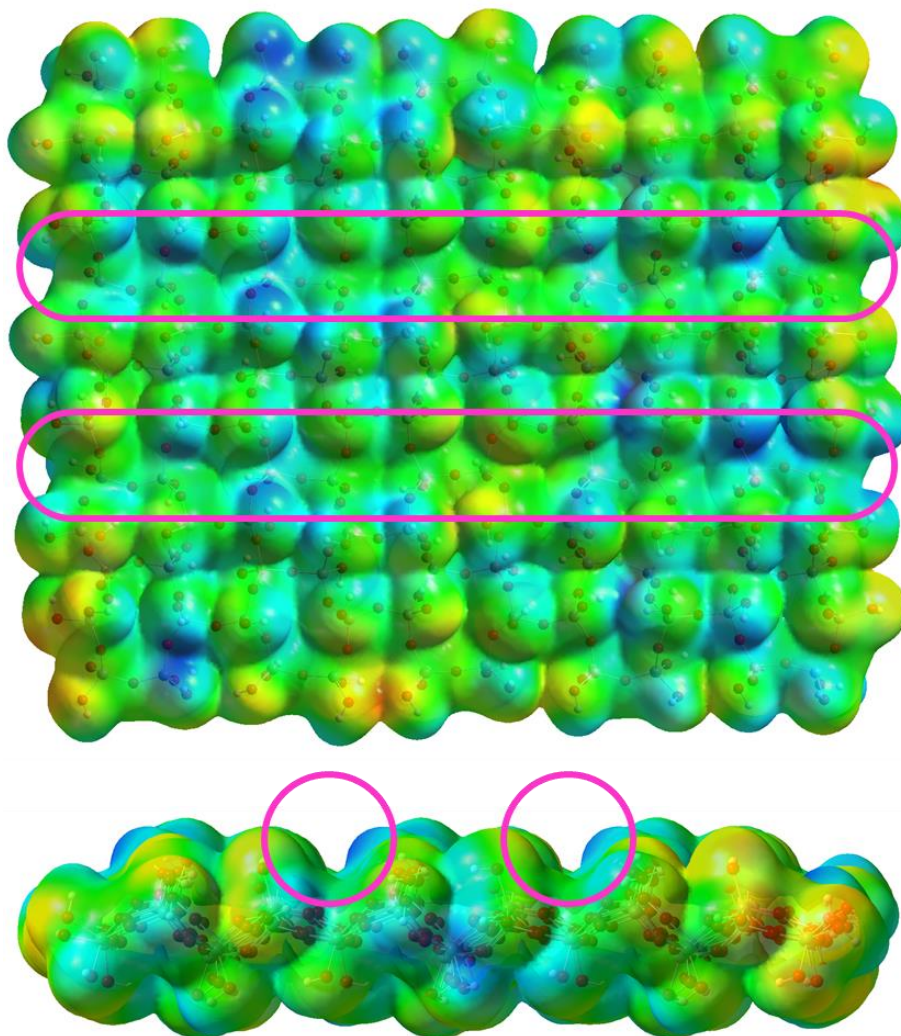


Figura 90. MEPS de grande superfície $Si_{130}O_2(OH)$ usada para gerar a superfície menor, a $Si_{21}O_2(OH)$, e cavidades regulares paralelas na superfície onde provavelmente as cadeias poliméricas encontram maior facilidade de deposição (destaques em rosa).

A $Si_{21}O_2(OH)$ usada para a deposição dos OC's permitiu que as energias associadas às interações fossem estimadas. A opção por congelar átomos foi extremamente útil, por reduzir o tempo de OPT, além de estar bem fundamentada, já que os átomos mais internos do IC têm menor mobilidade em relação aos de fronteira. As interações dos OC's de diferentes tipos e terminações de cadeia apresentaram comportamento próximo geometricamente, como será mostrado. O sistema mais simples, a MAni sobre $Si_{21}O_2(OH)$, tem o $-NH_2$ aproximado da cavidade, mas ainda há uma distância que sugere que a interação não é tão intensa (**Figura 91**). Ambas as orientações dos

-NH₂ em relação à superfície inorgânica sugerem a formação de ligações de hidrogênio, mas os tipos são diferentes: quando a δ^- do -NH₂ se orienta para a superfície inorgânica, o hidrogênio de algum -OH recebe densidade eletrônica, o que gera a doação N→H-O; quando a δ^+ do -NH₂ se orienta para a superfície inorgânica, o oxigênio de algum -OH doa densidade eletrônica, o que gera a doação O→H-N. As intensidades dessas distintas ligações de hidrogênio não foram mensuradas em termos energéticos, pois a própria OPT já reajustava as conformações para as condições apresentadas nas figuras (no caso da deposição da MAni, apenas a N→H-O foi observada).

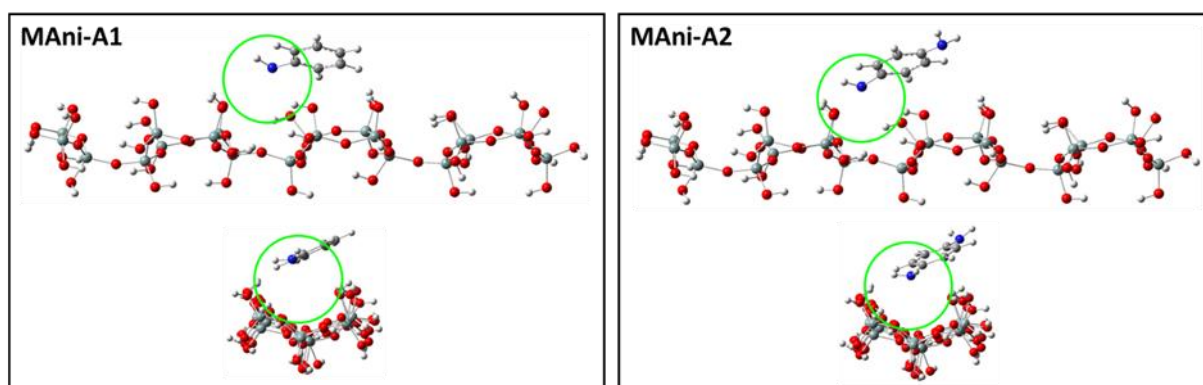


Figura 91. Sistemas com a MAni sobre o IC, destacando-se com círculos verdes as δ^- 's dos -NH₂ apontando para a superfície inorgânica.

Os diversos OC's baseados na PAni4 foram depositados sobre a Si₂₁O₂(OH), e os resultados foram mais interessantes que aqueles observados para a MAni. Primeiramente se comparou os neutros (PAni4-A, PAni4-B α e PAni4-B β) com ambas as terminações de cadeia (**Figura 92**). A OPT aproximou mais esses OC's da cavidade em comparação à MAni, além de levar às ligações de hidrogênio O→H-N para pelo menos um -NH₂ de cada cadeia (as cadeias com dois -NH₂ apresentaram uma ligação de hidrogênio N→H-O). Um aspecto interessante é que, visualmente, as cadeias B α e B β formam sistemas geometricamente similares, indicando que a presença do H_A no N3 ou no N4 não tem grande impacto em termos de deposição.

A PAni4-C catiônica e suas formas neutras com contra íons também se acomodaram bem à cavidade do IC (**Figura 93**). Como demonstrado previamente, os contra íons tiveram pouco efeito sobre a geometria da PAni4-C, e as deposições pareceram também não sentir muito a presença de cada par de ânions. No entanto, os H_A próximos aos ânions agora estão muito mais afastados dos nitrogênios, de tal forma que as cadeias parecem desprotonadas (com ácidos restabelecidos e interagindo por ligações de hidrogênio). Tal efeito sugere por aproximação que os contra íons terão maior mobilidade, uma vez que a intensidade da interação dos H_A com o OC será reduzida.

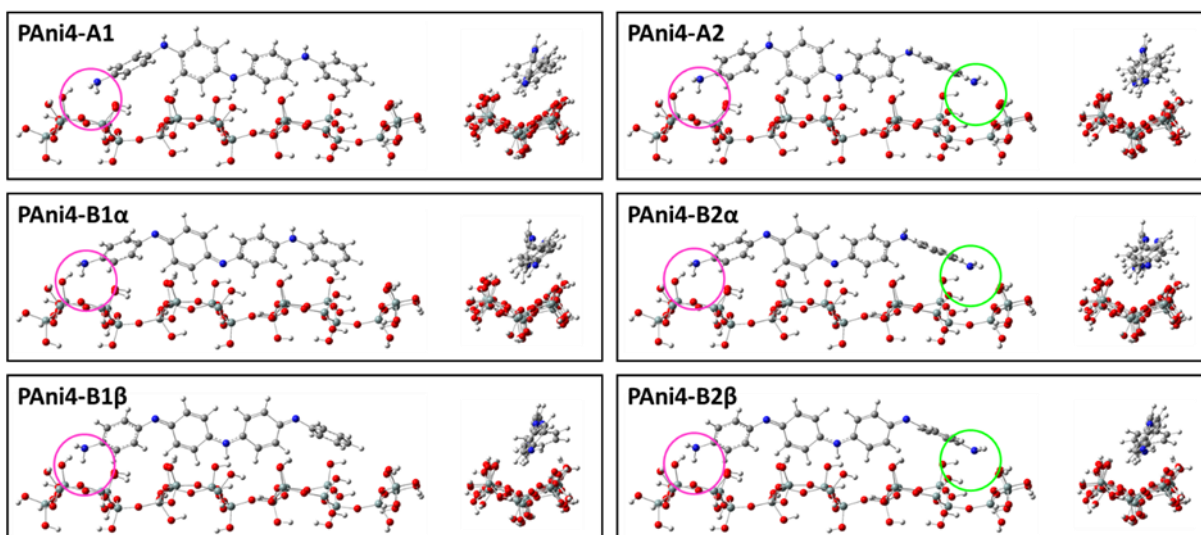


Figura 92. Sistemas com a PANi4 nos tipos A, B α e B β (e ambas as terminações de cadeia) sobre o IC, destacando-se as regiões polares positivas (círculos rosas) e negativas (círculos verdes) do -NH_2 apontadas para a superfície inorgânica.

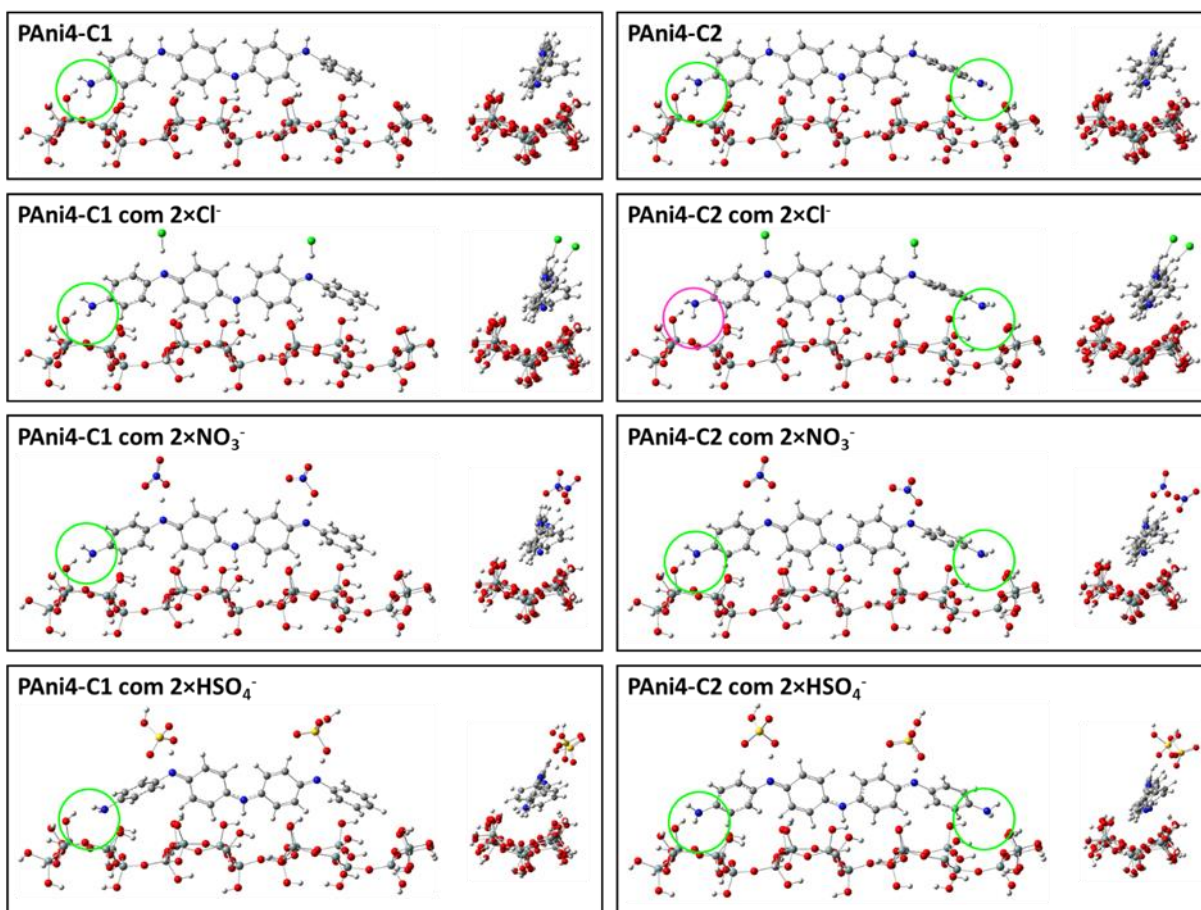


Figura 93. Sistemas com a PANi4-C catiônica e neutra com os contra íons (e ambas as terminações de cadeia) sobre o IC, destacando-se as regiões polares positivas (círculos rosas) e negativas (círculos verdes) do -NH_2 apontadas para a superfície inorgânica.

Em concordância com as observações apresentadas acima, as intensidades das interações entre MAni e Si₂₁O₂(OH) são menores que as da PAni4 em suas diversas formas, como pode ser visto pelas ΔE_{Int} 's (**Tabela 20**). A justificativa deve estar relacionada à quantidade de interações polares, bem maiores nas cadeias com quatro unidades monoméricas. Logicamente, a comparação direta é arriscada, uma vez que são sistemas diferentes em dimensões, mas com basicamente as mesmas formas de interação. Quatro moléculas da MAni, por exemplo, teriam quase -90 kJ×mol⁻¹ de ΔE_{Int} , um valor relativamente próximo dos OC's com quatro unidades monoméricas. Além disso, a interação da MAni com a superfície inorgânica não é nada desprezível, o que pode ser muito importante para o processo de polimerização. Se as ΔE_{Int} seguem linearidade de aumento com a expansão das cadeias, é sempre melhor energeticamente manter as cadeias depositadas nas cavidades à medida que as cadeias crescem.

Tabela 20. Valores do G_{HL} dos OC's isolados e quando em interação com o Si₂₁O₂(OH), e impactos energéticos das interações IC+OC.

OC	G _{HL} ^a / eV		ΔE_{Int} ^a / kJ×mol ⁻¹
	OC Isolado ^b	Si ₂₁ O ₂ (OH) + OC ^c	
MAni-A1	5,566	4,334	-22,774
MAni-A2	4,785	3,553	-31,897
PAni4-A1	4,398	2,994	-78,573
PAni4-A2	4,186	2,899	-118,011
PAni4-B1 α	2,534	2,249	-78,067
PAni4-B2 α	2,481	2,276	-114,771
PAni4-B1 β	1,587	1,462	-94,305
PAni4-B2 β	1,518	1,405	-111,665
PAni4-C1	1,123	1,074	-101,061
PAni4-C2	0,872	0,806	-109,735
PAni4-C1/2×Cl ⁻	1,528	1,391	-90,722
PAni4-C2/2×Cl ⁻	1,447	1,324	-105,947
PAni4-C1/2×NO ₃ ⁻	1,462	1,344	-88,642
PAni4-C2/2×NO ₃ ⁻	1,310	1,247	-106,225
PAni4-C1/2×HSO ₄ ⁻	1,513	1,377	-73,262
PAni4-C2/2×HSO ₄ ⁻	1,407	1,202	-117,431

^aValores obtidos com SP>B3LYP/3-21G. ^bValores obtidos com SP//OPT>B3LYP/3-21G//PM6/ZDO. ^cComponentes dos sistemas atômicos otimizados por abordagens de MM e QM com ONIOM (OPT>Dreiding/ZDO aplicada ao Si₂₁O₂(OH), e OPT>PM6/ZDO aplicada aos OC's).

A comparação das ΔE_{Int} da PAni4 em diversas formas mostra que a existência de dois –NH₂, um em cada extremidade das cadeias, melhora bastante a interação com a superfície inorgânica (**Figura 94**). A melhor interação envolve a PAni4-A2, mas com valor muito próximo da

PAni4-C2/2×HSO₄H⁻. Como descrito na metodologia, a presença de um –NH₂ em cada extremidade contraria princípios de estequiometria, mas os resultados ficam mais consistentes dessa forma. A ΔE_{int} muda de forma mais irregular quando se comparam apenas as formas com um –NH₂, mas para as formas com dois –NH₂, há uma sequência de redução dos valores até a PAni4-C2/2×NO₃⁻, seguida do grande aumento na PAni4-C2/2×HSO₄⁻.

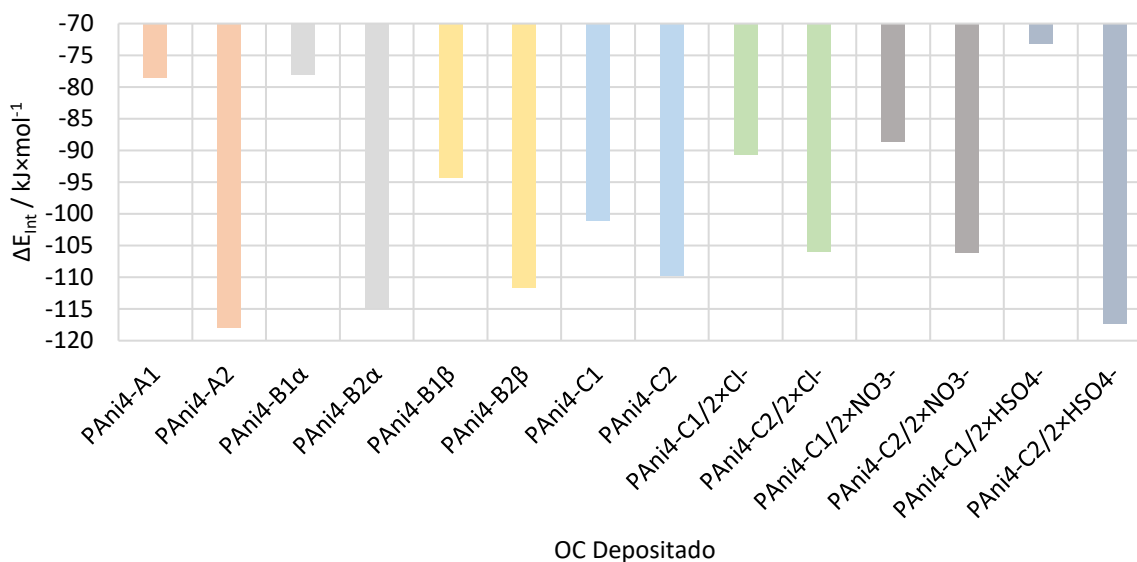


Figura 94. Diferenças de ΔE_{int} para as diversas formas da PANi4 (SP>B3LYP/3-21G após uso de técnica ONIOM para OPT>Dreiding/ZDO aplicada ao Si₂₁O₂(OH) e OPT>PM6/ZDO aplicada aos OC's).

Os G_{HL} 's seguiram uma linearidade bem interessante, e consistente com a tese apresentada. A interação com a cavidade, que é menor na MAni, deve causar um aumento na condutividade teórica dos materiais desse tipo (pelo menos em termos de OM's), pois há redução significativa dos valores para as diversas formas da PANi4. Os menores valores são os da 1PAni4-C1 e da 1PAni4-C2 (com a desse último sendo a menor), o que ilustra que a protonação da Base Esmeraldina é importante para tais propriedades. Os Sais de Esmeraldina depositados sobre Si₂₁O₂(OH) têm valores maiores que a PANi4-C catiônica, mas menores que os das outras formas neutras (PAni4-A, PAni4-B α e PAni4-B β). No entanto, é importante lembrar que a forma catiônica explorada aqui é apenas teórica, uma vez que sempre há contra íons na natureza.

Comparando-se apenas os Sais de Esmeraldina com dois –NH₂, a ordem decrescente de G_{HL} é: PAni4-C2/2×Cl⁻ > PAni4-C2/2×NO₃⁻ > PAni4-C2/2×HSO₄⁻. Esse resultado demonstra que a melhor condutividade teórica seria a do sal com 2×HSO₄⁻, que são notadamente os ânions mais complexos e volumosos. No entanto, antes de assumir realmente a relação entre o G_{HL} e

condutividade elétrica, é necessário discriminar as duas coisas. Em compostos orgânicos, o G_{HL} tem diversos significados, incluindo reatividade global. Para relacionar diretamente as diferenças de G_{HL} com fenômenos tão complexos como deslocamentos de cargas elétricas, é necessária uma quantidade maior de cálculos, e maior detalhamento sobre a estrutura do sistema atômico. Tais condições não foram trabalhadas na presente tese, sendo os resultados apenas uma base para a análise de um problema relacionado às interações entre uma superfície inorgânica simples e um conjunto de moléculas neutras ou positivas. Com isso, é possível sugerir ou, de maneira mais adequada, teorizar que nas condições usadas para os cálculos, um material com matriz inorgânica baseada na sílica e depósito superficial de cadeias de Base Esmeraldina protonadas com carga negativa balanceadas por ânions HSO_4^- (PAni4-C2/2 \times HSO_4^-), haveria maior facilidade para as transições eletrônicas responsáveis por diversos fenômenos, incluindo as deslocalizações de cargas elétricas ao longo das cadeias orgânicas.

6.3. Resultados para o CE3: Derivações da Estefolidina e Isocoripalmina

Esses alcaloides são interessantes para análise porque apresentam mais de uma posição nucleofílica na estrutura, o que permite imaginar como seria possível prever quais produtos seriam mais comuns em um sistema reacional. O O2 e o O4 parecem ter a mesma natureza quando desprotonados, mas o efeito do resto da estrutura (um pouco assimétrica) pode influenciar nessas propriedades. Dessa maneira, o presente estudo abre um leque para novas teorias.

6.3.1. Análise Conformacional do AS e dos CG's

As conformações geométricas do AS são importantes para o entendimento de diversos aspectos moleculares, alguns dos quais são muito importantes para o estudo da energética e mecanismos de reações. Nesse sentido, entender a conformação do AS é uma etapa crucial para a continuidade dos estudos.

O nitrogênio é um elemento importante para a conformação da cadeia de quatro anéis de seis membros, porque tem influência sobre a geometria mesmo quando é terciário (sem um quarto ligante). As duas conformações distintas do N1 têm grande impacto sobre o plano da cadeia. Tais conformações dão origem às estereoquímicas *R* e *S* desse átomo de nitrogênio protonado (comportamento de um carbono assimétrico). Os cálculos mostraram que, dependendo da geometria do N1, o AS pode ser mais planar (conformação NR) ou mais curvado (conformação NS), como pode ser visto na **Figura 95**. A diferença geométrica das duas formas do N1 leva a duas

condições relevantes: com NR (menor energia) há menor tensão nas cadeias do AS; com NS (maior energia) há exposição ligeiramente maior dos elétrons não-ligantes do N1.

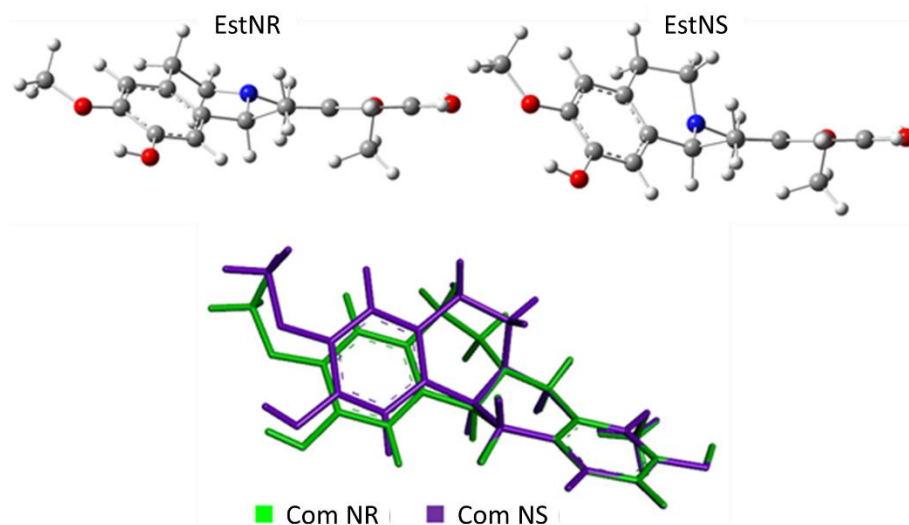


Figura 95. Conformações do AS baseadas na estereoquímica do N1, supondo-se que estivesse protonado (OPT>B3LYP/3-21G, um cálculo preliminar).

6.3.1.1. Conformações dos CG's na EstNR e na EstNS

A EstNR e a EstNS possuem R1 e R2 igual a -H, e não tem R3. Esses dois compostos isoméricos foram submetidos a análise conformacional dos CG's na região E, e dos CG's na região F, usando OPT>B3LYP/3-21G. Encontraram-se três C_{Min} 's para as regiões E de ambos os compostos (**Tabela 21** e **Figura 96**). As C_{Min} -E1's exibem energias bem menores que as C_{Min} -E2's e C_{Min} -E3's, o que deve estar relacionado à orientação do H2 da hidroxila para o O1 da metoxila, formando uma ligação de hidrogênio intramolecular de 2,115 Å. Essa ligação de hidrogênio não é observada nas outras conformações de outras C_{Min} 's. Tanto as conformações quanto as variações de energia são relativamente próximas quando se comparam as formas NR e NS. Por esse motivo, ilustram-se nas figuras apenas as C_{Min} 's da EstNR, já que visualmente não se percebe diferenças em relação ao EstNS.

Tabela 21. Principais A_ϕ 's das C_{Min} 's na região E, e ΔE_T em comparação à C_{Min} -E1 (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/3-21G).

C_{Min}	EstNR			EstNS		
	$A_\phi / ^\circ$		$\Delta E_T / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$	$A_\phi / ^\circ$		$\Delta E_T / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$
	C6C1O1C18	C1C2O2H2		C6C1O1C18	C1C2O2H2	
C_{Min} -E1	-0,121	-0,073	0,000	1,018	0,275	0,000
C_{Min} -E2	-0,529	179,592	18,604	0,339	179,654	18,809
C_{Min} -E3	-130,431	178,577	24,590	-129,775	178,525	24,646
C_{Min} -E4	129,307	-179,250	24,837	128,344	-179,291	24,667

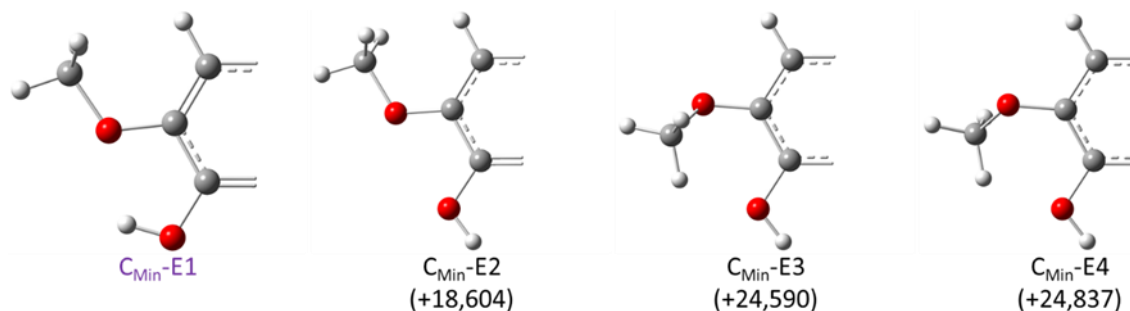


Figura 96. C_{Min} 's da região E da EstNR (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/3-21G), com as ΔE_T 's entre parênteses (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$).

A partir da C_{Min} -E1, iniciou-se a análise geométrica da região B, obtendo-se quatro C_{Min} . As regiões A e B são muito próximas em termos químicos, e por isso as conformações deveriam ser próximas, o que se confirma parcialmente (**Tabela 22** e **Figura 97**). Verifica-se que a C_{Min} -F1 e C_{Min} -F2 ocorrem novamente com uma ligação de hidrogênio intramolecular, agora envolvendo o H3 e o O3. A orientação do $-O_3CH_3$ para fora do plano do anel aromático pode ser explicada ao se considerar que, nessa região, há impedimento estérico causado pelo $C_{13}H_2$ na cadeia vizinha (**Figura 98**).

Tabela 22. Principais A_ϕ 's das C_{Min} 's na região F, e ΔE_T em comparação à C_{Min} -F1 (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/3-21G).

C_{Min}	EstNR			EstNS		
	$A_\phi / ^\circ$		$\Delta E_T / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$	$A_\phi / ^\circ$		$\Delta E_T / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$
	C12C14O3C19	C14C15O4H3		C12C14O3C19	C14C15O4H3	
C_{Min} -F1	-89,878	10,701	0,000	-87,217	9,181	0,000
C_{Min} -F2	95,220	-13,638	2,119	94,804	-13,391	3,261
C_{Min} -F3	-131,599	178,849	10,528	-131,437	179,328	11,765
C_{Min} -F4	132,636	-179,728	10,597	132,767	-179,581	12,048

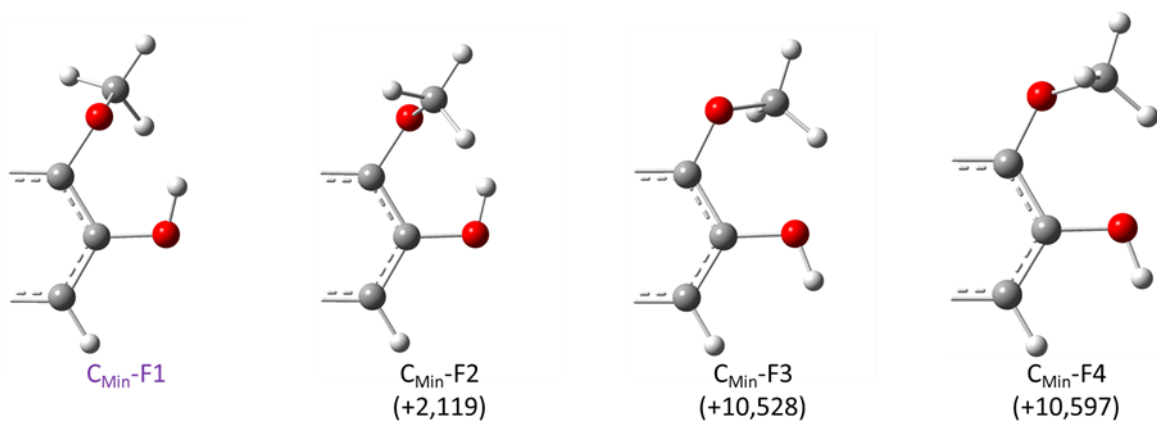


Figura 97. C_{Min} 's da região F da EstNR (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/3-21G), com as ΔE_r 's entre parênteses (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$).

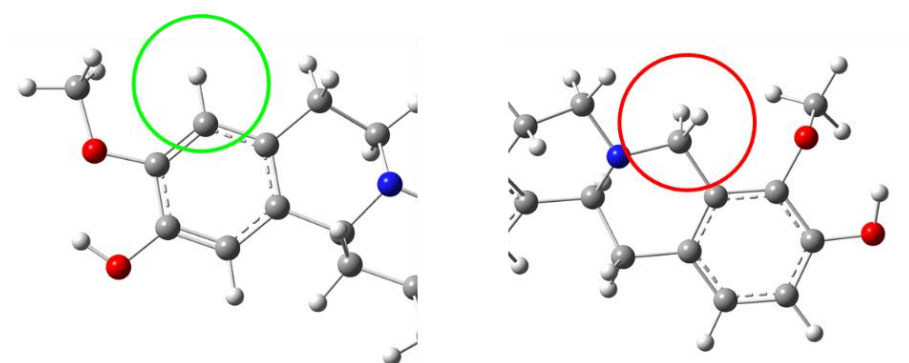


Figura 98. Impedimento estérico sobre os OCH_3 causado pelos hidrogênios apolares, pouco efetiva na C_{Min} -E1, que consegue se orientar no plano do anel aromático, mas muito impactante no C_{Min} -F1 e C_{Min} -F2, onde o grupo OCH_3 precisa se orientar fora do plano do anel aromático.

Comparando-se as formas NR e NS, a C_{Min} -B1 e a C_{Min} -B2 são bastante próximas, mas C_{Min} -B3 e C_{Min} -B4 se encontram invertidas. Isso significa que o C_{Min} -B3 do NR é próximo do C_{Min} -B4 do NS, e o C_{Min} -B4 do NR é próximo do C_{Min} -B3 do NS. A razão para isso deve estar relacionada às diferenças estruturais, mas como a diferença energética entre as quatro conformações é nitidamente pequena (comparando C_{Min} -B3 e C_{Min} -B4 das formas NR e NS), essas observações não serão exploradas.

6.3.1.2. Conformações dos CG's na IscNR e na IscNS

Quando o R2 é $-\text{CH}_3$, o volume causa maior impedimento estérico, de forma que o alinhamento do ângulo diedro com o plano do anel aromático resulta no C_{Min} -B3 (C_{Min} de maior energia). As formas mais estáveis (C_{Min} -B1 e C_{Min} -B2) dispõem os grupos fora do plano dos anéis, evitando ao máximo a aproximação dos $-\text{OCH}_3$. No entanto, as energias da C_{Min} -B1 e C_{Min} -B2 são

bem próximas, e não são muito menores que a energia da $C_{\text{Min}}\text{-B3}$ (nos primeiros casos houve diferenças da ordem de dezenas de quilo-joules).

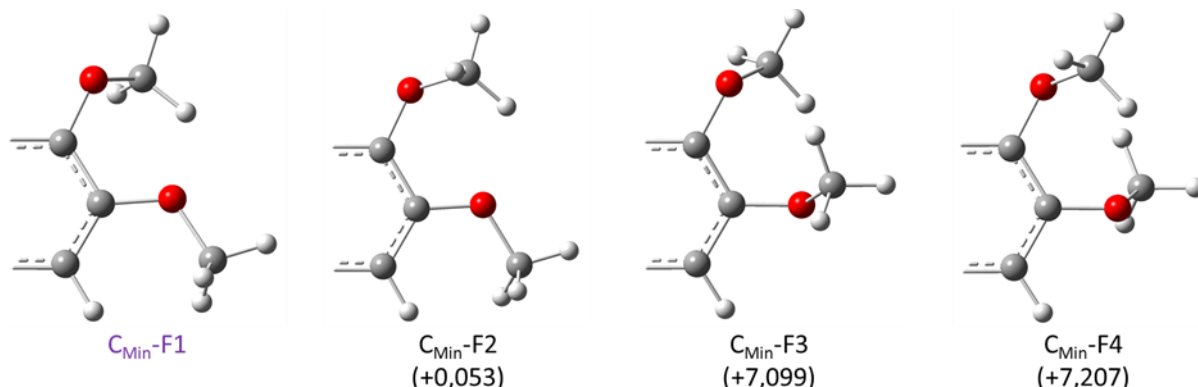


Figura 99. C_{Min} 's da região F da IscNR (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/3-21G), com as ΔE_{T} 's entre parênteses (em $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$).

Tabela 23. Principais A_{ϕ} 's das C_{Min} 's na região F, e ΔE_{T} em comparação à $C_{\text{Min}}\text{-F1}$ (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/3-21G).

C_{Min}	IscNR			IscNS		
	$A_{\phi} / ^{\circ}$		$\Delta E_{\text{T}} / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$	$A_{\phi} / ^{\circ}$		$\Delta E_{\text{T}} / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$
	C12C14O3C19	C14C15O4C27		C12C14O3C19	C14C15O4C27	
$C_{\text{Min}}\text{-F1}$	-129,047	176,930	0,000	-128,437	177,398	0,000
$C_{\text{Min}}\text{-F2}$	129,589	-177,585	0,053	129,274	-177,319	0,318
$C_{\text{Min}}\text{-F3}$	-118,527	65,997	7,099	-118,169	65,730	7,388
$C_{\text{Min}}\text{-F4}$	118,065	-66,034	7,207	118,912	-66,298	7,695

6.3.2. MEPS's dos Precursores Originais e Desprotonados

Os precursores em conformação de menor energia tiveram suas MEPS's obtidas em condição neutra e aniônica. Embora seja possível uma comparação das áreas das superfícies (porque se usou a mesma abordagem, a SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G), a comparação direta das tonalidades das cores é arriscada, mas será feita aqui em termos qualitativos. Para uma análise comparativa mais adequada, seria necessário que os parâmetros que definem as cores fossem exatamente os mesmos. No entanto, esses parâmetros para espécies neutras acabam sendo muito diferentes daqueles de espécies carregadas, o que dificulta a definição de valores comuns a todos os casos.

A EstNR e a EstNS possuem duas formas aniônicas distintas, porque esse precursor apresenta duas hidroxilas desprotonáveis (O2H e O4H). A desprotonação, caso ocorresse duas vezes, levaria à formação de um ânion de carga elétrica -2 extremamente reativo. Mas como se

observa para a EstNR e para a EstNS (**Figura 100**), a desprotonação em uma posição afeta a polaridade da outra posição (notar que as δ^+ 's sobre os hidrogênios ácidos dão lugar as δ^0 's nas formas aniônicas). Assim, duas desprotonações consecutivas seriam improváveis para esses dois compostos. A IscNR e a IscNS possuem apenas uma forma aniônica, porque nesse precursor há apenas uma hidroxila desprotonável (O2H).

Em ambos os precursores, a desprotonação gera estruturas com oxigênios apresentando intensas e extensas δ^- 's, sendo assim melhores nucleófilos em comparação aos compostos neutros. Notadamente, parte significativa da carga negativa irá se distribuir sobre o anel aromático próximo da posição de substituição, e a δ^0 será drasticamente reduzida. Mas é sobre o oxigênio onde ocorreu a desprotonação que se localiza a maior parte da carga negativa.

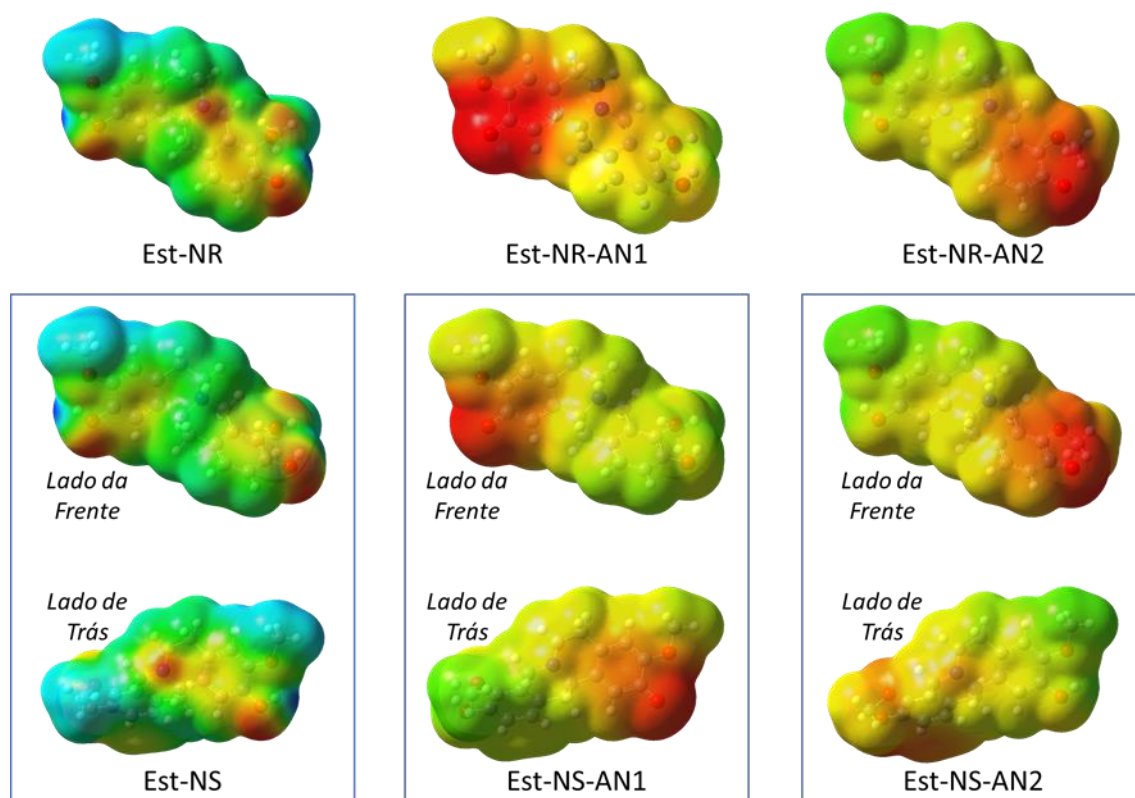


Figura 100. MEPS's da EstNR e EstNS, nas formas neutra e desprotonada nas posições O2 (AN1) e O4 (AN2) (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G).

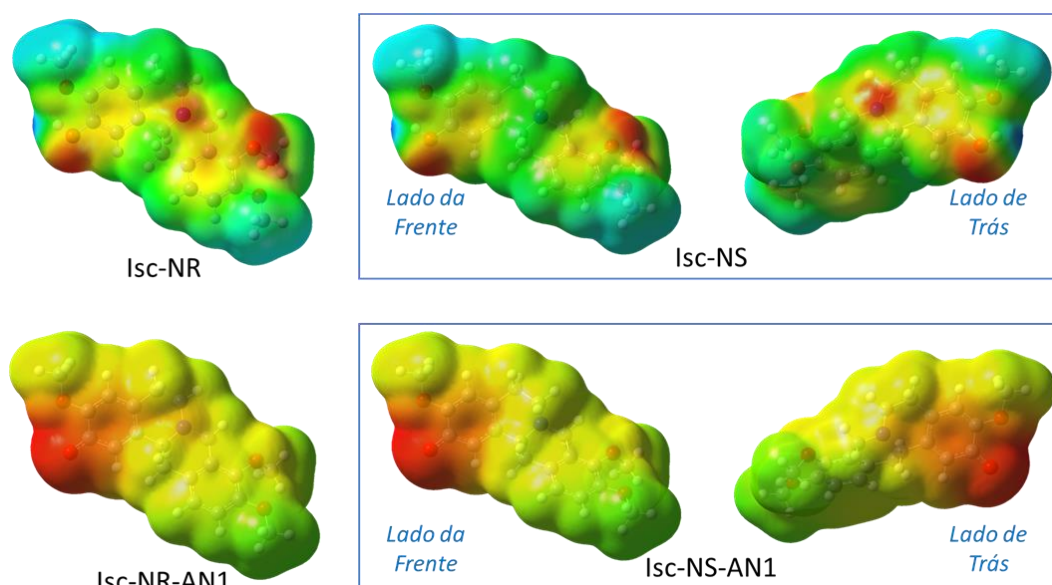


Figura 101. MEPS's da IscNR e IscNS, nas formas neutra e desprotonada na posição O2 (AN1) (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G).

Não é possível pelas cores definir qual posição de desprotonação gera o ânion mais reativo (mais ativado), mas em ambos os precursores fica evidente que o nitrogênio tem menor potencial para receber o eletrófilo. A δ^- sobre o nitrogênio, embora exista e com boa intensidade, tem menor área, um fator muito relevante em se tratando de colisões efetivas. Mesmo as formas neutras dos precursores apresentam oxigênios com δ^- s com maiores áreas que as do nitrogênio. No entanto, essa observação não exclui a possibilidade de uma reação de adição ao nitrogênio, uma vez que existem diversos fatores envolvidos.

6.3.3. Diferenças de Energia das Conformações NR e NS

As melhores conformações foram usadas para os cálculos mais rigorosos, com os quais se obteve as E_T 's dos alcaloides e de outras substâncias para a análise da energética de formação dos derivados (**Tabela A13**). No entanto, esses valores também serviram para a comparação entre as formas NR e NS (**Tabela 24**), o que permitiu estimar o quão importante é a discriminação dessas conformações. Os resultados mostram que a forma NR é a mais estável em todos os casos, mas as diferenças oscilam significativamente (as discriminações 1 e 2 para alguns sistemas foram necessárias porque os resultados de algumas reações por OPT não levaram aos melhores mínimos energéticos). Embora as formas NR e NS dos alcaloides precursores apresentem diferenças de energia de mais de $8 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$, muitas comparações mostram diferenças de energia menores (a diferença IscNR-D2 + KBr / IscNS-D2 + KBr é de apenas $1,373 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$). A transição natural de NR para NS, embora possível, envolve distorção das cadeias cíclicas aromáticas no AS, o que deve

implicar em grandes energias de transição. No entanto, em um sistema sob efeito de energização (como o aquecimento realizado no meio reacional), pode-se conseguir a energia necessária para que o processo ocorra, o que levaria a mistura das duas formas (isso caso as duas já não existam em equilíbrio por algum motivo).

Tabela 24. Diferenças de energia na comparação entre vários pares NR/NS, com a forma NR sendo a mais estável em todos os casos (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G).

Est		Isc	
Par NR / NS	$\Delta E_T / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$	Par NR / NS	$\Delta E_T / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$
EstNR / EstNS	-8,244	IscNR / IscNS	-9,221
EstNR-AN1 / EstNS-AN1	-11,424	IscNR-AN1 / IscNS-AN1	-12,253
EstNR-AN1 + Br ⁻ / EstNS-AN1 + Br ⁻	-9,195	IscNR-AN1 + Br ⁻ / IscNS-AN1 + Br ⁻	-9,848
EstNR-D1 + KBr / EstNS-D1 + KBr	-2,035	IscNR-D1 + KBr / IscNS-D1 + KBr	-1,373
EstNR-AN2 / EstNS-AN2	-6,682	IscNR-D3 + Br ⁻ / IscNS-D3 + Br ⁻	-3,164
EstNR-AN2 + Br ⁻ / EstNS-AN2 + Br ⁻	-9,701	–	–
EstNR-D2 + KBr / EstNS-D2 + KBr	-7,861	–	–
EstNR-D3 + Br ⁻ / EstNS-D3 + Br ⁻	-2,951	–	–

6.3.4. ΔE_R de Formação dos Derivados

Após essas observações, foi interessante comparar as variações energéticas associadas à cada reação teórica (Tabela 25). Com exceção das desprotonações (as quais separam cargas) e das adições ao N1, todas apresentaram valores negativos de variação energética, indicando uma menor energia em relação aos compostos originais. É importante ressaltar que, embora a adição ao N1 ocorra com aumento de energia do sistema, os valores não são nem próximos dos negativos observados (todos mais negativos que $-60 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$). Dessa forma, há a possibilidade de que algumas interações importantes para a estabilização dos sistemas não tenham sido adequadamente consideradas. Mais cálculos devem ser realizados na busca por sistemas com as interações adequadas para a redução global da energia.

Um aspecto interessante é que as regiões do O2 e O4 da EstNR e EstNS, locais mais importantes para as reações que precedem os derivados D1 e D2, levam a valores de ΔE_R que sugerem que os processos mais estáveis envolvem o lado do O4. A única exceção ocorre na formação EstNS-D1, que tem ΔE_R $0,073 \text{ kJ}\times\text{mol}^{-1}$ menor que o EstNS-D2 (a comparação direta é aceitável porque a composição é a mesma).

Tabela 25. ΔE_R 's das reações de desprotonação, de formação de sal e de derivação (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G).

Composto Precursor	Composto Resultante	$\Delta E_R / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$
EstNR	EstNR-AN1	422,288
	EstNR-AN1 + K ⁺	-65,992
	EstNR-D1 + KBr	-181,695
	EstNR-AN2	406,525
	EstNR-AN2 + K ⁺	-72,230
	EstNR-D2 + KBr	-190,386
	EstNR-D3 + Br ⁻	6,616
EstNS	EstNS-AN1	425,468
	EstNS-AN1 + K ⁺	-65,042
	EstNS-D1 + KBr	-187,904
	EstNS-AN2	404,962
	EstNS-AN2 + K ⁺	-70,773
	EstNS-D2 + KBr	-187,831
	EstNS-D3 + Br ⁻	1,323
IscNR	IscNR-AN1	428,022
	IscNR-AN1 + K ⁺	-64,209
	IscNR-D1 + KBr	-182,661
	IscNR-D3 + Br ⁻	17,187
IscNS	IscNS-AN1	431,055
	IscNS-AN1 + K ⁺	-63,582
	IscNS-D1 + KBr	-190,509
	IscNS-D3 + Br ⁻	11,129

Os valores tão negativos de ΔE_R para essas reações sugeriam que os sistemas ficariam bem mais estáveis com a formação dos produtos. Dessa forma, as OPT poderiam reproduzir isso naturalmente durante os procedimentos de ajustes estruturais. Logicamente que isso é bem distante da MD, mas permite se ter uma ideia de como as estruturas se reajustam durante a formação de produtos de reação. Para isso, montou-se sistemas onde o BrTol se orientava para próximos das regiões nucleofílicas (O2 e O4), todas em forma desprotonada, o que garantia um maior potencial para doação de densidade eletrônica.

6.3.5. Reações de Derivação por OPT

Seguindo a lógica apresentada pelos valores de ΔE_R , as OPT conseguiram levar à formação da EstNR-D1 (**Figura 102**), EstNR-D2 (**Figura 103**), EstNS-D1 (**Figura 104**), EstNS-D2 (**Figura 105**), IscNR-D2 (**Figura 106**) e IscNS-D2 (**Figura 107**). A quantidade de pontos para alcançar a convergência é imprevisível, mas para todos foi entre 38 e 89, um valor relativamente pequeno (isso não reflete o tempo gasto em cada OPT).

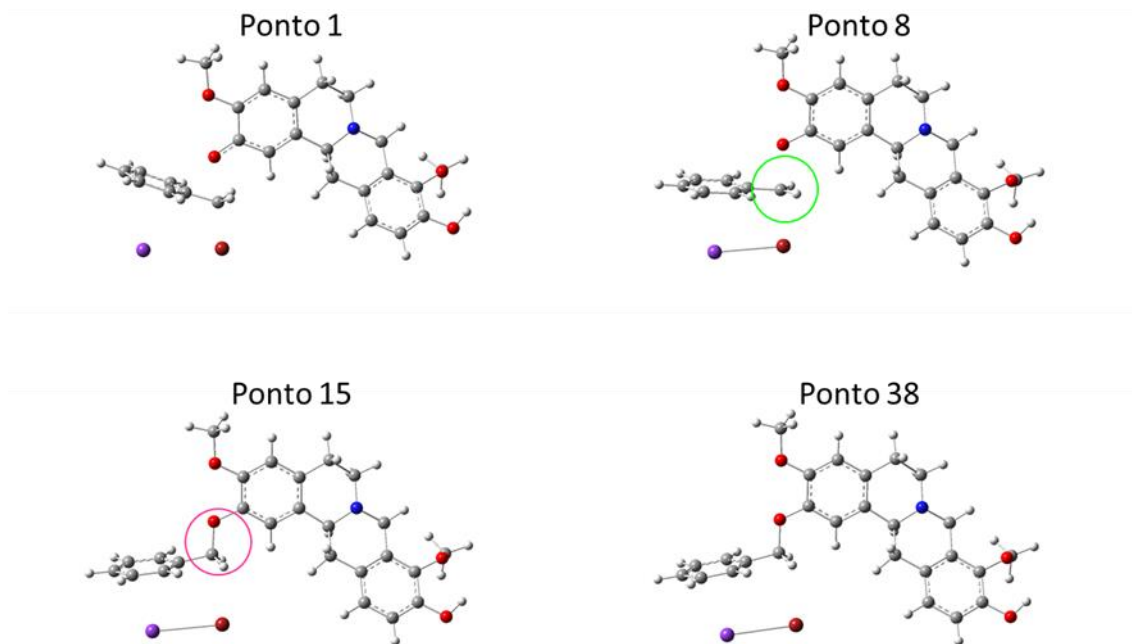


Figura 102. Reação por OPT para formação da EstNR-D1 em interação com KBr, com destaque para a obtenção de carbono trigonal planar típico de reações S_N2 (círculo verde), e para o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

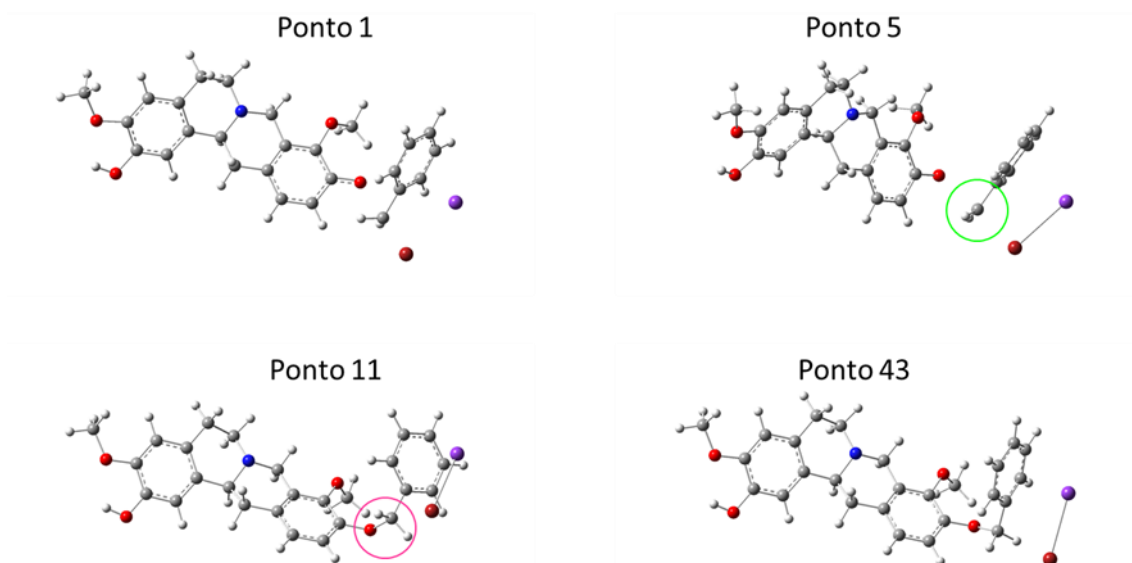


Figura 103. Reação por OPT para formação da EstNR-D2 em interação com KBr, com destaque para a obtenção de carbono trigonal planar típico de reações S_N2 (círculo verde), e para o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

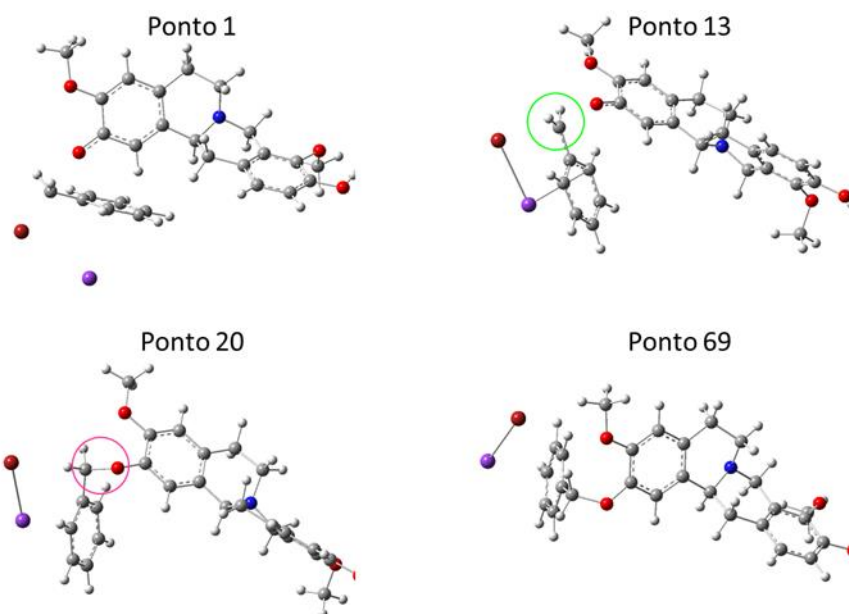


Figura 104. Reação por OPT para formação da EstNS-D1 em interação com KBr, com destaque para a obtenção de carbono trigonal planar típico de reações S_N2 (círculo verde), e para o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

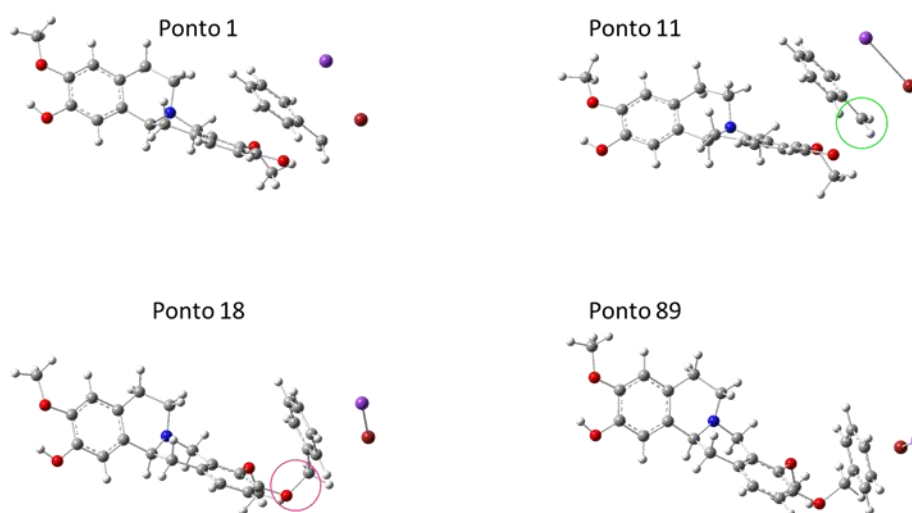


Figura 105. Reação por OPT para formação da EstNS-D2 em interação com KBr, com destaque para a obtenção de carbono trigonal planar típico de reações S_N2 (círculo verde), e para o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

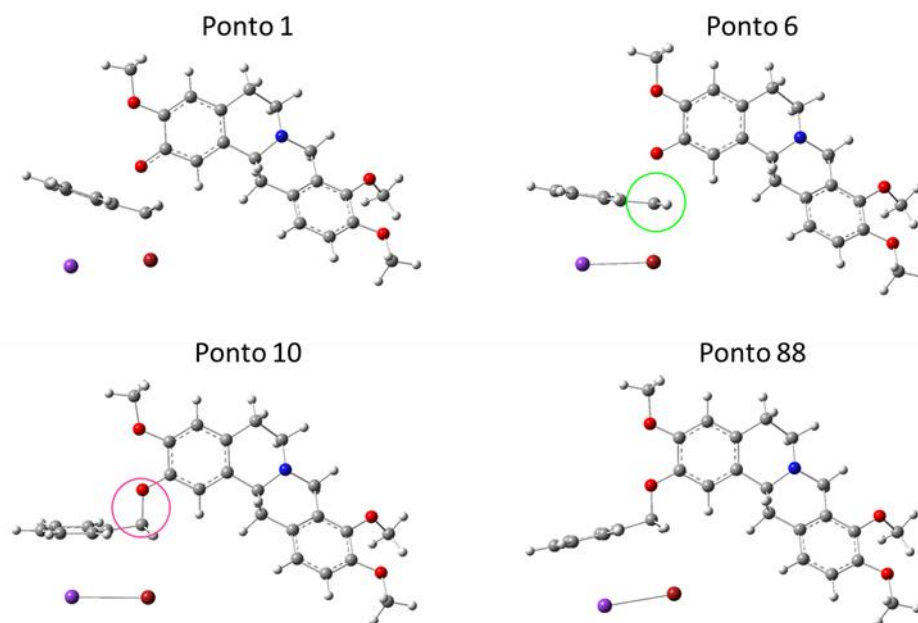


Figura 106. Reação por OPT para formação da IscNS-D1 em interação com KBr, com destaque para a obtenção de carbono trigonal planar típico de reações S_N2 (círculo verde), e para o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

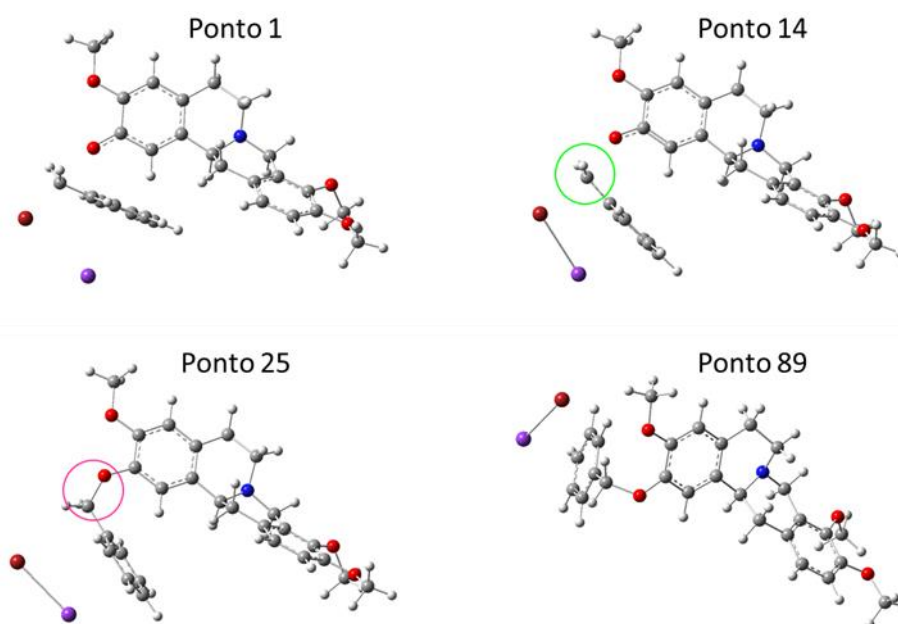


Figura 107. Reação por OPT para formação da IscNS-D2 em interação com KBr, com destaque para a obtenção de carbono trigonal planar típico de reações S_N2 (círculo verde), e para o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

Um dos aspectos mais interessantes é que a OPT leva à geometria trigonal planar no carbono do BrTol, basicamente na mesma forma que se observa em estudos de reações S_N2 . De fato, pode-se inferir que as condições viabilizam que a interação proceda no sentido de formação dos produtos, uma vez que as variações geométricas são expressivas, e mesmo assim os cálculos

convergem para os derivados, com a ligação entre o carbono do BrTol e o oxigênio dos alcaloides se alcançando o comprimento ideal, e com o sal KBr assumindo uma posição de interação com alguma região polar na molécula (o Br se desprende completamente do composto orgânico original).

A OPT prevê até mesmo a formação dos derivados D3, mesmo que os valores de ΔE_R tenham demonstrado que não há uma redução energética global nessas reações em específico. Obteve-se com a OPT os derivados EstNR-D3 (**Figura 108**), EstNS-D3 (**Figura 109**), IscNR-D3 (**Figura 110**) e IscNS-D3 (**Figura 111**), todos com carga neutra devido a presença do contra íon Br^- . No caso da EstNS-D3 e da IscNS-D3, uma das ligações dos anéis sofre aumento significativo, e por isso o *GaussView* não as enquadra como ligações (isso explica o porquê de as mesmas não serem exibidas). No entanto, os comprimentos são de ligações CN, mas um pouco acima dos valores padrão devido a distorção da cadeia com geometria otimizada.

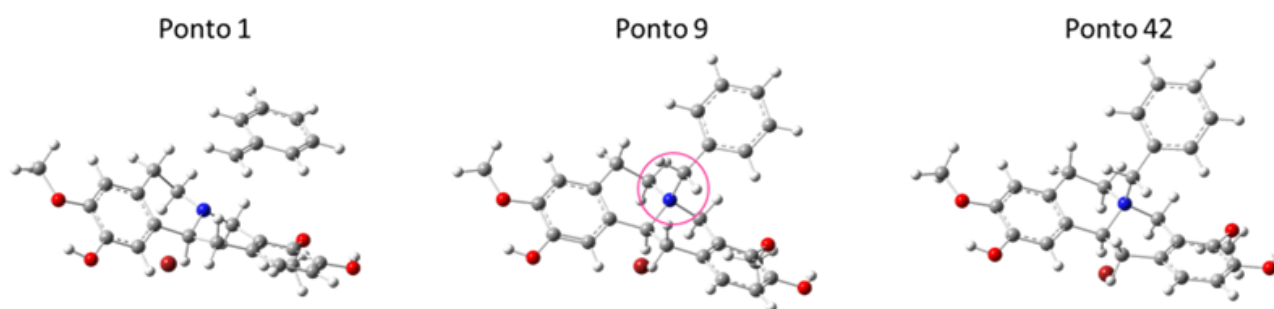


Figura 108. Reação por OPT para formação da EstNR-D3 em interação com Br^- , com destaque o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

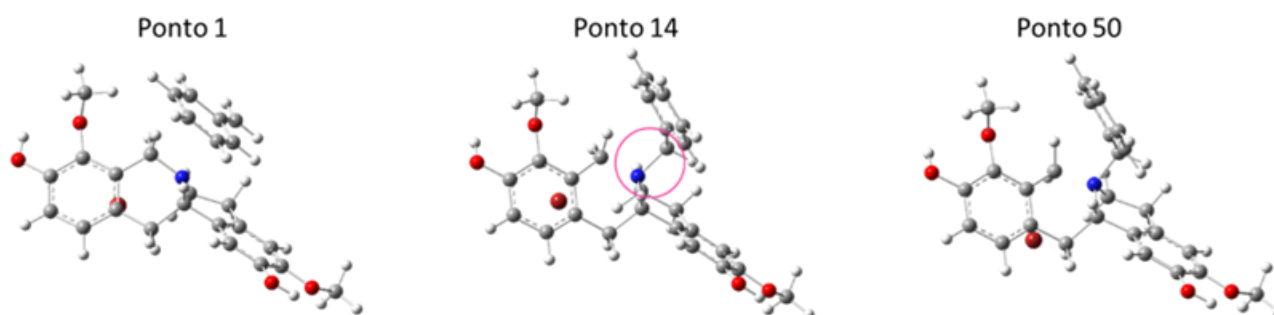


Figura 109. Reação por OPT para formação da EstNS-D3 em interação com Br^- , com destaque o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).



Figura 110. Reação por OPT para formação da IscNR-D3 em interação com Br^- , com destaque o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

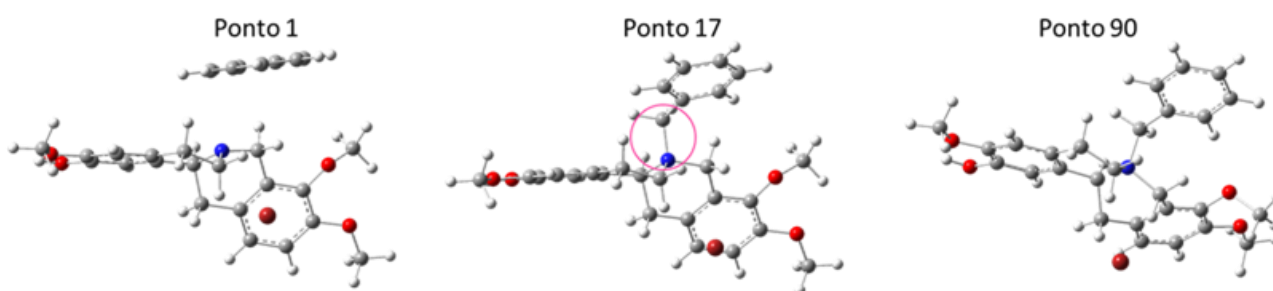


Figura 111. Reação por OPT para formação da IscNS-D3 em interação com Br^- , com destaque o ponto onde o comprimento é pequeno o suficiente para ser considerado uma ligação química (círculo rosa).

6.3.6. Reações Laterais e o Efeito da Separação de Fases

Reações laterais, previstas com base nas características do sistema, foram exploradas e mostram que alguns produtos interessantes poderiam ocorrer no sistema reacional (**Tabela 26**). A reação que leva a adição no N1, por exemplo, seria mais viável em condições que aumentassem as chances do N1 de atuar como nucleófilo, já que os O2 e O4 são melhores competidores nesse quesito. Assim, usou-se como base para a reação de formação dos derivados de adição em N1 a teoria de formação de um carbocátion do BrTol, o CCTol. Esse carbocátion, em meio extremamente básico, seria rapidamente convertido à álcool (o α -Hidróxi-Tolueno, OHTol), o que se apresenta abaixo de duas formas, a primeira com esse álcool isolado, e a segunda com esse ele em interação com o sal resultante. Em ambas as reações laterais, o resultado é uma redução significativa da energia (comparável às ΔE_R 's de formação dos derivados). A melhor forma de se utilizar esse carbocátion para reação com o N1 seria se não houve ânions OH^- tão agressivos, o que pode ter ocorrido durante a separação em duas fases, uma bastante polar (a Água, H_2O) e outra menos polar (o Diclorometano, CH_2Cl_2). Nessas condições, moléculas de precursores não-reagentes (neutras) e do BrTol podem ter migrado para a fase menos polar, onde o CCTol poderia ser formado e

estabilizado por esse solvente aprótico, mas ainda em condições de equilíbrio que desfavorecem o processo. No entanto, se um desses carbocátions entra em contato com o N1 de um alcaloide neutro que migrou para a fase apolar, é possível que ocorra a reação de formação do derivado de adição. Como as chances são menores para esse caso, a população de derivados do tipo D3 deve ser bem inferior à de D1 e D2.

Tabela 26. ΔE_R 's das reações laterais consideradas no presente estudo (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G).

Composto Original	Produto Lateral	$\Delta E_R / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$
BrTol	CCTol	607,814
	OHTol	-115,743
	OHTol + KBr	-165,168
DMF	DMF-D1	-98,183
	DMF-D2	-211,072

Outra possibilidade que poderia afetar significativamente o rendimento reacional seria a reação da base com o solvente. Embora a DMF seja considerada inerte para uma grande quantidade de reações, há aplicações desse composto em reações específicas. Dessa forma, é possível imaginar que, nas condições de energização por aquecimento, algumas moléculas do solvente reajam com a base, o que leva à formação do DMF-D1 e DMF-D2, ambos ocorrendo com ΔE_R 's bem negativos. Essa possibilidade, a qual foi pouco explorada, ilustra como é difícil se ter controle total sobre todos os processos envolvidos na síntese de compostos químicos.

7. CONCLUSÕES

As vantagens desse tipo de estudo, combinando métodos experimentais e teóricos, resumem-se basicamente no aumento na quantidade de resultados interessantes para a análise em nível molecular de casos experimentais, os quais permitem novas perspectivas e melhores fundamentações para a análise e discussão desses casos. Com a abordagem teórico, pôde-se explorar mais sobre os LPT's, além de ter sido publicado um trabalho com a principal tese desenvolvida para explicar as diferenças de atividades desses compostos. Um conjunto maior de dados de geometria, espectroscópicos, energéticos e eletrônicos permitiu mais uma vez inferir a grande rigidez do LS, o que pode ser extremamente influente em suas propriedades de acoplamento ligante-proteína. A teoria dos *clusters* como resposta para a baixa atividade do MelAc em comparação ao BetAc recebeu novo embasamento, agora com a MD, que demonstrou que as estruturas aglomeradas de moléculas do MelAc são mais estáveis e se mantêm mais unidas em comparação ao outro ácido orgânico. No caso das interações entre OC's baseados na MAni e PAni, os resultados sugerem que a regularidade das cavidades na superfície da sílica deve aumentar a tendência de deposição orientada das cadeias em polimerização, o que implica em polimerização orientada e sobreposição mais regular de cadeias orgânicas. Aspectos eletrônicos também foram melhorados, com a redução do G_{HL} , o que pode ser relacionado a um aumento da condutividade elétrica. As ΔE_{int} entre a superfície inorgânica e as cadeias de PAni confirmou em nível teórico a grande redução energética com a deposição de cadeias poliméricas em comparação a deposições de unidades monoméricas individuais. No caso dos alcaloides e suas reações de derivação, a análise conformacional e energética apontou para duas conformações baseadas em estereoquímica teórica para o nitrogênio do AS, que assume formas R/S quando protonado. Essas duas condições têm grande impacto na estrutura, uma vez que a atuação do nitrogênio como nucleófilo depende da posição da região de densidade negativa. As diferenças de energia apontaram a forma NR como mais estável, mas a forma NS teria em teoria os elétrons não ligantes do nitrogênio mais expostos, podendo então reagir com mais facilidade (a cinética poderia ser mais vantajosa para a forma NS). As reações de derivação principais envolvendo o O2 e O4 tiveram ótimos valores de redução energética global, mas as diferenças não permitem confirmar quais produtos seriam mais comuns. No entanto, a reação envolvendo o N1 seria energeticamente inviável, o que sugere que os produtos com adição ao nitrogênio seriam incomuns. Em teoria, um carbocátion precisa ser formado para que ocorra a adição no N1, o que não é viável em meio básico. Assim, propõe-se que a separação em sistema bifásico permitiu a produção do carbocátion.

8. REFERÊNCIAS

1. Abrantes AA, Martins LM. A produção do conhecimento científico: relação sujeito-objeto e desenvolvimento do pensamento. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*. 2007;11(22):313-325. doi:10.1590/s1414-32832007000200010
2. Laudan L, Donovan A, Laudan R, et al. Mudança científica: modelos filosóficos e pesquisa histórica. *Estudos Avançados*. 1993;7(19):7-89. doi:10.1590/s0103-40141993000300002
3. Ribeiro AA, Ciências C De, Luterana U, Tostes RM, Rs C, Greca IM. Simulacoes computacionais e ferramentas de modelizacao em educacao quimica. *Química Nova*. 2003;26(4):542-549.
4. Sebastiani D, Parrinello M. A new ab-initio approach for NMR chemical shifts in periodic systems. *Journal of Physical Chemistry A*. 2001;105(10):1951-1958. doi:10.1021/jp002807j
5. Civalleri B, Zicovich-Wilson CM, Valenzano L, Ugliengo P. B3LYP augmented with an empirical dispersion term (B3LYP-D*) as applied to molecular crystals. *CrystEngComm*. 2008;10(4):405-410. doi:10.1039/b715018k
6. Lima JCB de, Morgon NH. Comparação entre métodos compostos no cálculo de afinidades por próton e elétron em sistemas moleculares. *Química Nova*. 2010;33(1):195-202. doi:10.1590/s0100-40422010000100033
7. Luque FJ, Zhang Y, Alemán C, Bachs M, Gao J, Orozco M. Solvent effects in chloroform solution: Parametrization of the MST/SCRF continuum model. *Journal of Physical Chemistry*. 1996;100(10):4269-4276. doi:10.1021/jp9529331
8. Papas BN, Schaefer HF. Concerning the precision of standard density functional programs: Gaussian, Molpro, NWChem, Q-Chem, and Gamess. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2006;768(1-3):175-181. doi:10.1016/j.theochem.2006.05.010
9. André GH, Gustavo A, Barbosa H. A estranha e contraditória relação entre os químicos e a química teórica. 2009;1(3).
10. Raupp D, Serrano A, Costa Martins TL. A evolução da química computacional e sua contribuição para a educação em Química. *Revista Liberato*. 2008;9(12):13-22. doi:10.31514/rliberato.2008v9n12.p13
11. Foresman, J. B.; Frisch AE; *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. 2nd ed. Gaussian; 1996.
12. Koirtzohann SR. A history of atomic absorption spectroscopy from an academic perspective. *Analytical Chemistry*. 2008;63(21):1024-1031. doi:10.1021/AC00021A001
13. Thomas NC. The early history of spectroscopy. *Journal of Chemical Education*. 1991;68(8):631-634. doi:10.1021/ED068P631

14. Rosenfeld L. Men and ideas in the history of atomic theory. *Archive for History of Exact Sciences*. 1971;7(2):69-90. doi:10.1007/BF00411806
15. Viana HEB, Porto PA. The development of Dalton's atomic theory as a case study in the history of science: Reflections for educators in chemistry. *Science and Education*. 2010;19(1):75-90. doi:10.1007/s11191-008-9182-2
16. Rutherford E. LXXIX. The scattering of α and β particles by matter and the structure of the atom . *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1911;21(125):669-688. doi:10.1080/14786440508637080
17. M.A.F.R.S. JJT. XL. Cathode Rays. *Philosophical Magazine Series 5*. 1897;44:269:293-316.
18. Rutherford's Nuclear World: The Story of the Discovery of the Nucleus | Sections | American Institute of Physics. Accessed November 22, 2020. <https://history.aip.org/exhibits/rutherford/sections/alpha-particles-atom.html>
19. Pauletti F, Rosa MPA, Catelli F. A importância da utilização de estratégias de ensino envolvendo os três níveis de representação da Química. *Revista Brasileira de Ensino de Ciência e Tecnologia*. 2014;7(3). doi:10.3895/s1982-873x2014000300008
20. Holum JR. *Fundamentals of General, Organic, and Biological Chemistry*. John Wiley & Sons; 1994.
21. Donald M. West, Stanley R. Crouch, Douglas A. Skoog F james H. *Fundamentos De Química Analítica*. Thomson Pioneira; 1997.
22. Kirchhoff G, Bunsen R. Chemische Analyse durch Spectralbeobachtungen. *Annalen der Physik*. 1860;186(6):161-189. doi:10.1002/andp.18601860602
23. Planck M. Über das Gesetz der Energieverteilung im Normalspektrum. *Von Kirchhoff bis Planck*. 1978;4(1901):178-191. doi:10.1007/978-3-663-13885-3_16
24. Planck M. On the Law of Distribution of Energy in the Normal Spectrum. *Annalen der Physik*. 1901;4:553-563. doi:10.1103/PhysRev.7.229
25. Bohr N. Conservation laws in quantum theory. *Nature*. 1936;138(3479):25-26. doi:10.1038/138025b0
26. Plotnitsky A. What is complementarity?: Niels Bohr and the architecture of quantum theory. *Physica Scripta*. 2014;2014(T163):014002. doi:10.1088/0031-8949/2014/T163/014002
27. Dirac PAM. The quantum theory of dispersion. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1927;114(769):710-728. doi:10.1098/rspa.1927.0071

28. Dirac PAM. The quantum theory of the emission and absorption of radiation. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1927;114(767):243-265. doi:10.1098/rspa.1927.0039
29. Dirac PAM. The quantum theory of the electron. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1928;117(778):610-624. doi:10.1098/rspa.1928.0023
30. Pais A. Einstein and the quantum theory. *Reviews of Modern Physics*. 1979;51(4):863-914. doi:10.1103/RevModPhys.51.863
31. Schrödinger E. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Physical Review*. 1926;28(6):1049-1070. doi:10.1103/PhysRev.28.1049
32. Mackinnon E. Heisenberg, Models, and the Rise of Matrix Mechanics. *Historical Studies in the Physical Sciences*. 1977;8:137-188. doi:10.2307/27757370
33. Camilleri K, Kristian. Heisenberg and the Interpretation of Quantum Mechanics. *hiqm*. Published online 2009. Accessed June 7, 2021. <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2009hiqm.book....C/abstract>
34. Bloch F. Heisenberg and the early days of quantum mechanics. *Physics Today*. 1976;29(12):23-27. doi:10.1063/1.3024633
35. Copeland BJ. Colossus: Its origins and originators. *IEEE Annals of the History of Computing*. 2004;26(4):38-45. doi:10.1109/MAHC.2004.26
36. Maraner P, Onofri E, Tecchioli GP. Spectral methods in computational quantum mechanics. *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 1991;37(1-3):209-219. doi:10.1016/0377-0427(91)90119-5
37. Barker RS, Eyring H, Baker DA, Thorne CJ. Use of Molecular Quantum-Mechanical Approximations Exemplified in the Energy Calculation of the H₃— System. *The Journal of Chemical Physics*. 2004;23(8):1381. doi:10.1063/1.1742313
38. Jensen F. *Introduction to Computational Chemistry*. 2nd ed. Wiley; 2007.
39. Lowe, J. P.; Peterson KA; *Quantum Chemistry*. Elsevier; 2006.
40. Kit OO, Tallinen T, Mahadevan L, Timonen J, Koskinen P. Twisting graphene nanoribbons into carbon nanotubes. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*. 2012;85(8). doi:10.1103/PhysRevB.85.085428
41. Quantum Molecular Dynamics Studies of H₂ Transport in Water : TechWeb : Boston University. Accessed January 7, 2021. <https://www.bu.edu/tech/support/research/visualization/gallery/water/>

42. Leja K, Lewandowicz G. Polymer biodegradation and biodegradable polymers - A review. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2010;19(2):255-266.
43. DerMarderosian, A.; Beutler JA. *The Review of Natural Products: The Most Complete Source of Natural Product Information*. Facts and Comparisons; 2002.
44. Ding Y, Yao GM, Chen YL, Yang YS. Racemic 2,10-dibenzyloxy-12-chloro-3,9-dimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-dibenzo[a,g]quinolizine. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. 2005;61(7):2020-2021. doi:10.1107/S1600536805017307
45. Smith MB, March J. *March's Advanced Organic Chemistry*.; 2006. doi:10.1002/0470084960
46. Adelaide Maria De Souza Antunes. *Setores Da Indústria Química Orgânica*. Editora E-papers; 2007.
47. Minkin VI. Glossary of terms used in theoretical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1999). *Pure and Applied Chemistry*. 1999;71(10):1919-1981. doi:10.1351/pac199971101919
48. Párkányi C. *Theoretical Organic Chemistry*. 1st ed. Elsevier Science; 1997.
49. de Azevedo Calderon L, Silva-Jardim I, Zuliani JP, et al. Amazonian biodiversity: A view of drug development for leishmaniasis and malaria. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2009;20(6):1011-1023. doi:10.1590/s0103-50532009001000026
50. Silva TF, Oliveira AB de. Plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira: uma revisão. *Revista Fitos*. 2016;10(3):339-363. doi:10.5935/2446-4775.20160026
51. Faria J V., H. Valido I, H. P. Paz W, et al. Comparative evaluation of the chemical composition and biological activities of tropical fruits consumed in Manaus, central Amazonia, Brazil. *Food Research International*. Published online 2020:109836. doi:10.1016/j.foodres.2020.109836
52. do Nascimento MS, Pina N di PV, da Silva ASB, et al. In vitro antiplasmodial activity and identification, using tandem LC-MS, of alkaloids from *Aspidosperma excelsum*, a plant used to treat malaria in Amazonia. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019;228:99-109. doi:10.1016/j.jep.2018.09.012
53. Gottlieb OR. Chemical studies on medicinal myristicaceae from Amazonia. *Journal of Ethnopharmacology*. 1979;1(4):309-323. doi:10.1016/S0378-8741(79)80001-X
54. Pohlit AM, Lima RBS, Frausin G, et al. Amazonian plant natural products: Perspectives for discovery of new antimalarial drug leads. *Molecules*. 2013;18(8):9219-9240. doi:10.3390/molecules18089219
55. Da Silva NG, Alecrim AM, Costa RA, De Oliveira KMT. Geometry and stability of molecular clusters: Factor to be considered in biomolecular activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. Published online 2018. doi:10.21577/0103-5053.20180113

56. do Carmo Dominique FM, Amaral AC, Machado M, et al. Evaluation of Antiplasmodial activity of extracts and constituents from *Ampelozizyphus amazonicus*. *Pharmacognosy Magazine*. 2015;11(44):244. doi:10.4103/0973-1296.166071
57. Suksamrarn A, Tanachatchairatana T, Kanokmedhakul S. Antiplasmodial triterpenes from twigs of *Gardenia saxatilis*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;88(2-3):275-277. doi:10.1016/S0378-8741(03)00261-7
58. Kashiwada Y, Hashimoto F, Cosentino LM, Chen CH, Garrett PE, Lee - KH. Betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives as potent anti-HIV agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996;39(5):1016-1017. doi:10.1021/jm950922q
59. Yogeewari P, Sriram D. Betulinic Acid and Its Derivatives: A Review on their Biological Properties. *Current Medicinal Chemistry*. 2010;12(6):657-666. doi:10.2174/0929867053202214
60. Baratto LC, Porsani M V., Pimentel IC, Pereira Netto AB, Paschke R, Oliveira BH. Preparation of betulinic acid derivatives by chemical and biotransformation methods and determination of cytotoxicity against selected cancer cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;68:121-131. doi:10.1016/j.ejmech.2013.07.012
61. Picanço WM, Feitosa B de A, da Silva NG, et al. Aniline-oriented polymerization over nano-SiO₂ particles. *Journal of Molecular Structure*. 2018;1167:118-126. doi:10.1016/j.molstruc.2018.04.087
62. Nastase F, Stamatina I, Nastase C, Mihaiescu D, Moldovan A. Synthesis and characterization of PAni-SiO₂ and PTh-SiO₂ nanocomposites' thin films by plasma polymerization. *Progress in Solid State Chemistry*. 2006;34(2-4):191-199. doi:10.1016/j.progsolidstchem.2005.11.022
63. Su N. Polyaniline-doped spherical polyelectrolyte brush nanocomposites with enhanced electrical conductivity, thermal stability, and solubility property. *Polymers*. 2015;7(9):1599-1616. doi:10.3390/polym7091473
64. Li X, Wang G, Li X. Surface modification of nano-SiO₂ particles using polyaniline. *Surface and Coatings Technology*. 2005;197(1):56-60. doi:10.1016/j.surfcoat.2004.11.021
65. Zu L, Cui X, Jiang Y, et al. Preparation and electrochemical characterization of mesoporous polyaniline-silica nanocomposites as an electrode material for pseudocapacitors. *Materials*. 2015;8(4):1369-1383. doi:10.3390/ma8041369
66. Sanches EA, De Souza SM, Carvalho APL, Trovati G, Fernandes EGR, Mascarenhas YP. Nanocomposite based on polyaniline emeraldinebase and α -Al₂O₃: A structural

- characterization. *International Journal of Materials Research*. 2015;106(10):1094-1100. doi:10.3139/146.111280
67. Sanches EA, Carolino ADS, Santos ALD, Fernandes EGR, Trichês DM, Mascarenhas YP. The Use of the Le Bail method to analyze the semicrystalline pattern of a nanocomposite based on polyaniline emeraldine-salt form and α -Al₂O₃. *Advances in Materials Science and Engineering*. 2015;2015(February). doi:10.1155/2015/375312
68. Fukuyo M, Hirotsu K, Higuchi T. The structure of aniline at 252 K. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. 1982;38(2):640-643. doi:10.1107/s056774088200363x
69. Lister DG, Tyler JK, Høg JH, Larsen NW. The microwave spectrum, structure and dipole moment of aniline. *Journal of Molecular Structure*. 1974;23(2):253-264. doi:10.1016/0022-2860(74)85039-8
70. Niu Z, Boggs JE. The structure of aniline. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1984;109(3-4):381-389. doi:10.1016/0166-1280(84)80022-6
71. Evans JC. The vibrational assignments and configuration of aniline, aniline-NHD and aniline-ND₂. *Spectrochimica Acta*. 1960;16(4):428-442. doi:10.1016/0371-1951(60)80037-9
72. Wang Y, Saebø S, Pittman CU. The structure of aniline by ab initio studies. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1993;281(2-3):91-98. doi:10.1016/0166-1280(93)87064-K
73. Gorse AD, Pesquer M. A theoretical study of aniline and some derivatives in their ground states. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1993;281(1):21-32. doi:10.1016/0166-1280(93)80024-T
74. Akalin E, Akyüz S. Force field and IR intensity calculations of aniline and transition metal(II) aniline complexes. *Journal of Molecular Structure*. 1999;482-483:175-181. doi:10.1016/S0022-2860(98)00780-7
75. Faez R, Reis C, Freitas PS De, Kosima OK, Ruggeri G, Paoli M a De. Polímeros Condutores. *Química nova na escola*. 2000;11:13-18.
76. Sapurina I, Stejskal J. The mechanism of the oxidative polymerization of aniline and the formation of supramolecular polyaniline structures. *Polymer International*. 2006;55(July):961-969. doi:10.1002/pi
77. Ciric-Marjanovic G. Recent advances in polyaniline research: Polymerization mechanisms, structural aspects, properties and applications. *Synthetic Metals*. 2013;177(3):1-47. doi:10.1016/j.synthmet.2013.06.004

78. Wallwork SC. Hydrogen-bond radii. *Acta Crystallographica*. 1962;15(8):758-759. doi:10.1107/s0365110x6200198x
79. Zhou Y, Parisini T, Polycarpou MM. Detection of drift sensor faults in a class of nonlinear uncertain systems. *Proceedings of the IEEE Conference on Decision and Control*. 2015;54rd IEEE:3169-3174. doi:10.1109/CDC.2015.7402694
80. Wu, S., Tinant, B., Declercq, J.-P., Van Meerssche, M., Chen YY. Structure of L-Stepholidine Monohydrate. *Acta Crystallographica Section C*. 1987;43:2126-2128.
81. Gadhiya S V., Hu C, Harding WW. An alternative synthesis and X-ray crystallographic confirmation of (-)-stepholidine. *Tetrahedron Letters*. 2016;57(19):2090-2092. doi:10.1016/j.tetlet.2016.03.108
82. Ribár B, Radivojević P, Gašić O, Kanyó I, Golič L. Structure of isocorypalmine. *Acta Crystallographica Section C*. 1992;48(5):944-945. doi:10.1107/S0108270191011575
83. Ribár B, Lazar D, Gašić O, Kanyó I, Simonov YA, Kravtsov VK. Structure of (±)-tetrahydropalmatine. *Acta Crystallographica Section C*. 1993;49(9):1691-1693. doi:10.1107/S0108270193002410
84. Oliveira V, Silva E, Olivati C. Fabricação e caracterização de filmes finos de OC8OC8-PPV aplicados em dispositivos sensores de umidade. *Journal of Experimental Techniques and Instrumentation*. 2018;1(1):27-40. doi:10.30609/jeti.2018-1.5270
85. De Souza FS, Silva SDO, De Faria LJG, et al. Dados espectroscópicos de diterpenos labdânicos: Uma análise teórica via RMN e DFT. *Química Nova*. 2015;38(5):645-650. doi:10.5935/0100-4042.20150057
86. Dippy JFJ. The dissociation constants of monocarboxylic acids; their measurement and their significance in theoretical organic chemistry. *Chemical Reviews*. 1939;25(2):151-211. doi:10.1021/cr60081a002
87. Gao J. Chapter 2. Theoretical organic chemistry. *Annual Reports Section "B" (Organic Chemistry)*. 1996;93(0):3. doi:10.1039/oc9969300003
88. Reynolds CA. Theoretical organic chemistry. *Annual Reports on the Progress of Chemistry - Section B*. 1993;90(0):51-70. doi:10.1039/OC9939000051
89. Alberts IL. Theoretical organic chemistry. *Annual Reports on the Progress of Chemistry - Section B*. 1999;1999(95):373-394. doi:10.1039/a808606k
90. Deng XZ, Zhao QQ, Zhao YQ, Cai MQ. Theoretical study on photoelectric properties of lead-free mixed inorganic perovskite RbGe_{1-x}Sn_xI₃. *Current Applied Physics*. 2019;19(3):279-284. doi:10.1016/j.cap.2018.12.007

91. Holm RH. Theoretical Inorganic Chemistry. . *Journal of the American Chemical Society*. 1962;84(21):4170-4171. doi:10.1021/ja00880a054
92. Davidson ER. Computational Transition Metal Chemistry. *Chemical Reviews*. 2000;100(2):351-352. doi:10.1021/cr980385s
93. Tobias RS. Theoretical inorganic chemistry (Day, M. Clyde, Jr.; Selbin, Joel). *Journal of Chemical Education*. 1970;47(2):A121. doi:10.1021/ed047pa121.2
94. Hernández-Haro N, Ortega-Castro J, Martynov YB, Nazmitdinov RG, Frontera A. DFT prediction of band gap in organic-inorganic metal halide perovskites: An exchange-correlation functional benchmark study. *Chemical Physics*. 2019;516(August 2018):225-231. doi:10.1016/j.chemphys.2018.09.023
95. Yang G, Hou W, Feng X, Jiang X, Guo J. Density functional theoretical studies on polyaniline/HNb₃O₈ layered nanocomposites. *Advanced Functional Materials*. 2007;17(17):3521-3529. doi:10.1002/adfm.200700135
96. Li Z, Xiao Y, Xue W, Yang Q, Zhong C. Ionic liquid/metal-organic framework composites for H₂S removal from natural gas: A computational exploration. *Journal of Physical Chemistry C*. 2015;119(7):3674-3683. doi:10.1021/acs.jpcc.5b00019
97. Agranovich VM, Gartstein YN, Litinskaya M. Hybrid resonant organic-inorganic nanostructures for optoelectronic applications. *Chemical Reviews*. 2011;111(9):5179-5214. doi:10.1021/cr100156x
98. Arab A, Habibzadeh M. Theoretical study of geometry, stability and properties of Al and AlSi nanoclusters. *Journal of Nanostructure in Chemistry*. 2016;6(2):111-119. doi:10.1007/s40097-015-0185-7
99. Huang PW, Wang CZ, Chai ZF, Shi WQ. A theoretical study on geometry, bonding nature, and stability of several anhydrous and hydrated In(III), Gd(III) and Yb(III) complexes in liquid scintillator solvents. *Inorganica Chimica Acta*. 2017;463:20-28. doi:10.1016/j.ica.2017.04.014
100. Jana NC, Brandão P, Bauzá A, Frontera A, Panja A. Influence of ancillary ligands on preferential geometry and biomimetic catalytic activity in manganese(III)-catecholate systems: A combined experimental and theoretical study. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2017;176(August):77-89. doi:10.1016/j.jinorgbio.2017.08.008
101. Mazzanti A, Casarini D. Recent trends in conformational analysis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2012;2(4):613-641. doi:10.1002/wcms.96
102. Paterson Y, Rumsey SM, Nemethy G, Scheraga HA, Benedetti E. Sensitivity of Polypeptide Conformation to Geometry. Theoretical Conformational Analysis of Oligomers of α -

- Aminoisobutyric Acid. *Journal of the American Chemical Society*. 1981;103(11):2947-2955. doi:10.1021/ja00401a007
103. Hill SE, Feller D. Theoretical conformational analysis of thiacyclic macrocycles. *Journal of Physical Chemistry A*. 2000;104(3):652-660. doi:10.1021/jp993188l
104. Marín-Luna M, Claramunt RM, Nieto CI, Alkorta I, Elguero J, Reviriego F. A theoretical NMR study of polymorphism in crystal structures of azoles and benzazoles. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2019;57(6):275-284. doi:10.1002/mrc.4824
105. Gholivand K, Maghsoud Y, Hosseini M, Kahnouji M. A theoretical study on $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{31}\text{P}$ NMR chemical shifts, and the correlation between $^2\text{J}_{\text{P-H}}$ and the electronic structure of different phosphoryl benzamide derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2019;1183:230-240. doi:10.1016/j.molstruc.2019.01.081
106. Shi L, Zhao A, Wang H, Tian Y, Zheng R. Theoretical study of infrared spectra for the Ar–N₂O complex: Fundamental and combination bands. *Journal of Molecular Spectroscopy*. 2019;357:24-31. doi:10.1016/j.jms.2019.01.004
107. Sarka K, Danielache SO, Kondorskiy A, Nanbu S. Theoretical study of electronic properties and isotope effects in the UV absorption spectrum of disulfur. *Chemical Physics*. 2019;516(August 2018):108-115. doi:10.1016/j.chemphys.2018.08.045
108. Ramesh M, Niranjana MK. Theoretical investigation of lattice dynamics, dielectric properties, infrared reflectivity and Raman intensity spectra of Nowotny chimney-ladder semiconducting silicide Ru₂Si₃. *Materials Chemistry and Physics*. 2019;222(October 2018):165-172. doi:10.1016/j.matchemphys.2018.09.081
109. Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M, Pérez P. Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules*. 2016;21(6). doi:10.3390/molecules21060748
110. Fu Z xin, Li J. Origins of chemoselectivity of Rh(III)-Catalyzed C–H activation of N-(pivaloyloxy)benzamide: Insights from density functional theory calculations. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2019;880:163-169. doi:10.1016/j.jorganchem.2018.11.011
111. Findik V, Degirmenci I, Çatak Ş, Aviyente V. Theoretical investigation of thiol-ene click reactions: A DFT perspective. *European Polymer Journal*. 2019;110:211-220. doi:10.1016/j.eurpolymj.2018.11.030
112. Galabov B, Koleva G, Hadjieva B, Schaefer HF. π -Hydrogen Bonding Probes the Reactivity of Aromatic Compounds: Nitration of Substituted Benzenes. *Journal of Physical Chemistry A*. 2019;123(5):1069-1076. doi:10.1021/acs.jpca.8b12508

113. Xie M, Lu W. Theoretical insights into intermolecular interactions during d 8 organometallic self-aggregation. *Dalton Transactions*. 2019;48(4):1275-1283. doi:10.1039/c8dt03707h
114. Lee H, Dehez F, Chipot C, Lim HK, Kim H. Enthalpy-Entropy Interplay in π -Stacking Interaction of Benzene Dimer in Water. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2019;15(3):1538-1545. doi:10.1021/acs.jctc.8b00880
115. Montero-Campillo MM, Brea O, M3 O, Alkorta I, Elguero J, Y3ñez M. Modulating the intrinsic reactivity of molecules through non-covalent interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2019;21(5):2222-2233. doi:10.1039/c8cp06908e
116. Cosimi E, Trapp N, Ebert MO, Wennemers H. Combined experimental and theoretical study of long-range H-F interactions in α -fluoro amides. *Chemical Communications*. 2019;55(16):2253-2256. doi:10.1039/c8cc09987a
117. Brinck T, Stenlid JH. The Molecular Surface Property Approach: A Guide to Chemical Interactions in Chemistry, Medicine, and Material Science. *Advanced Theory and Simulations*. 2019;2(1):1800149. doi:10.1002/adts.201800149
118. Higuchi C, Tanaka H, Yoshizawa K. Molecular understanding of the adhesive interactions between silica surface and epoxy resin: Effects of interfacial water. *Journal of Computational Chemistry*. 2019;40(1):164-171. doi:10.1002/jcc.25559
119. Zapata-Escobar AD, Murillo-L3pez JA, Hadad CZ, Restrepo A. Understanding the nature of bonding interactions in the carbonic acid dimers. *Journal of Molecular Modeling*. 2019;25(1):1-10. doi:10.1007/s00894-018-3907-1
120. Costa RA, Pinheiro MLB, Oliveira KMT De, et al. Structural, vibrational, and electronic properties of the glucoalkaloid strictosidine: A combined experimental and theoretical study. *Journal of Chemistry*. 2016;2016(X). doi:10.1155/2016/1752429
121. Loharch S, Karmahapatra V, Gupta P, Madathil R, Parkesh R. Integrated Chemoinformatics Approaches Toward Epigenetic Drug Discovery. In: *Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*. Vol 27. Springer; 2019:247-269. doi:10.1007/978-3-030-05282-9_8
122. Wade R, Salo-Ahen O. Molecular Modeling in Drug Design. *Molecules*. 2019;24(2):321. doi:10.3390/molecules24020321
123. Berenger F, Zhang KYJ, Yamanishi Y. Chemoinformatics and structural bioinformatics in OCaml. *Journal of Cheminformatics*. 2019;11(1):10. doi:10.1186/s13321-019-0332-0

124. Shweta, Khan E, Tandon P, Maurya R, Kumar P. A theoretical study on molecular structure, chemical reactivity and molecular docking studies on dalbergin and methylalbergin. *Journal of Molecular Structure*. 2019;1183:100-106. doi:10.1016/j.molstruc.2019.01.065
125. Gaur R, Usman M. A combined experimental and theoretical investigation of ruthenium(II)-hydrazone complex with DNA: Spectroscopic, nuclease activity, topoisomerase inhibition and molecular docking. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2019;209:100-108. doi:10.1016/j.saa.2018.10.035
126. Di Marino D, Raniolo S, Gori A, Limongelli V. Targeting the mRNAs Translation Process: A Novel Theoretical Based Approach to Design Tailored Anticancer Agents. *Biophysical Journal*. 2019;116(3):152a. doi:10.1016/j.bpj.2018.11.845
127. Gancia E, Montana JG, Manallack DT. Theoretical hydrogen bonding parameters for drug design. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2001;19(3-4):349-362. doi:10.1016/S1093-3263(00)00084-X
128. Hao MH. Theoretical calculation of hydrogen-bonding strength for drug molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2006;2(3):863-872. doi:10.1021/ct0600262
129. Favia AD. Theoretical and computational approaches to ligand-based drug discovery. *Frontiers in Bioscience*. 2011;16(1):1276. doi:10.2741/3788
130. Quack M, Kutzelnigg W. Molecular Spectroscopy and Molecular Dynamics: Theory and Experiment. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*. 1995;99(3):231-245. doi:10.1002/bbpc.19950990302
131. Balasubramanian K, Gupta SP. Quantum Molecular Dynamics, Topological, Group Theoretical and Graph Theoretical Studies of Protein-Protein Interactions. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2019;19(6):426-443. doi:10.2174/1568026619666190304152704
132. Gupta M, Chauhan R, Prasad Y, Wadhwa G, Jain CK. Protein-protein interaction and molecular dynamics analysis for identification of novel inhibitors in Burkholderia cepacia GG4. *Computational Biology and Chemistry*. 2016;65:80-90. doi:10.1016/j.compbiolchem.2016.10.003
133. Rakers C, Bermudez M, Keller BG, Mortier J, Wolber G. Computational close up on protein-protein interactions: How to unravel the invisible using molecular dynamics simulations? *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2015;5(5):345-359. doi:10.1002/wcms.1222

134. Chang S, Zhou X, Xing Z. Computing solubility parameters of phosphorous flame retardants by molecular dynamics and correlating their interactions with poly(ethylene terephthalate). *Textile Research Journal*. 2019;89(2):195-203. doi:10.1177/0040517517741161
135. Mananghaya MR, Santos GN, Yu D. Solubility of aminotriethylene glycol functionalized single wall carbon nanotubes: A density functional based tight binding molecular dynamics study. *Journal of Computational Chemistry*. 2019;40(8):952-958. doi:10.1002/jcc.25776
136. Meuwly M. Reactive molecular dynamics: From small molecules to proteins. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2019;9(1):1-22. doi:10.1002/wcms.1386
137. Kumar A, Zhang KYJ. Hierarchical virtual screening approaches in small molecule drug discovery. *Methods*. 2015;71(C):26-37. doi:10.1016/j.ymeth.2014.07.007
138. Alexandrov V, Brunner D, Hanania T, Leahy E. High-throughput analysis of behavior for drug discovery. *European Journal of Pharmacology*. 2015;750:82-89. doi:10.1016/j.ejphar.2014.11.047
139. Bernard P, Scior T, Didier B, Hibert M, Berthon JY. Ethnopharmacology and bioinformatic combination for leads discovery: Application to phospholipase A2 inhibitors. *Phytochemistry*. 2001;58(6):865-874. doi:10.1016/S0031-9422(01)00312-0
140. Bernard P, Pintore M, Berthon JY, Chrétien JR. A molecular modeling and 3D QSAR study of a large series of indole inhibitors of human non-pancreatic secretory phospholipase A2. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2001;36(1):1-19. doi:10.1016/S0223-5234(00)01183-1
141. Leung CH, Ma DL. Recent advances in virtual screening for drug discovery. *Methods*. 2015;71(C):1-3. doi:10.1016/j.ymeth.2014.12.012
142. Ooms F. Molecular Modeling and Computer Aided Drug Design. Examples of their Applications in Medicinal Chemistry. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;7(2):141-158. doi:10.2174/0929867003375317
143. Drews J. Drug discovery: A historical perspective. *Science*. 2000;287(5460):1960-1964. doi:10.1126/science.287.5460.1960
144. Geldenhuys WJ, Gaasch KE, Watson M, Allen DD, Van Der Schyf CJ. Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. *Drug Discovery Today*. 2006;11(3-4):127-132. doi:10.1016/S1359-6446(05)03692-5
145. Andrade CH, Goulart Trossini GH, Ferreira EI. Modelagem Molecular No Ensino De Química Farmacêutica. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2010;7(1):1-23. doi:10.5216/ref.v7i1.9603

146. Costa MDS, Kiralj R, Ferreira MMC. Estudo teórico da interação existente entre a artemisinina e o heme. *Quimica Nova*. 2007;30(1):25-31. doi:10.1590/S0100-40422007000100006
147. da Silva EF, Svendsen HF. Computational chemistry study of reactions, equilibrium and kinetics of chemical CO₂ absorption. *International Journal of Greenhouse Gas Control*. 2007;1(2):151-157. doi:10.1016/S1750-5836(07)00022-9
148. Silva WA, Andrade CKZ, Napolitano HB, et al. Biological and structure-activity evaluation of chalcone derivatives against bacteria and fungi. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2013;24(1):133-144. doi:10.1590/S0103-50532013000100018
149. Carvalho I, Pupo MT, Borges ÁDL, Bernardes LSC. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. *Quimica Nova*. 2003;26(3):428-438. doi:10.1590/S0100-40422003000300023
150. Barros AIRNA, Silva AMS, Alkorta I, Elguero J. Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2'-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring. *Tetrahedron*. 2004;60(31):6513-6521. doi:10.1016/j.tet.2004.06.005
151. Dobado JA, Benkadour N, Melchor S, Portal D. Structure and theoretical NMR chemical shifts of modified cyclodextrins. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2004;672(1-3):127-132. doi:10.1016/j.theochem.2003.11.012
152. Dobrowolski JC, Mazurek AP. On the qualitative theoretical NMR chemical shifts of model carbyne catenanes and knots. *Chemical Physics Letters*. 2001;348(1-2):60-66. doi:10.1016/S0009-2614(01)01096-X
153. Dokalik A, Kalchauer H, Mikenda W, Schweng G. NMR spectra of nitrogen-containing compounds. Correlations between experimental and GIAO calculated data. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 1999;37(12):895-902. doi:10.1002/(SICI)1097-458X(199912)37:12<895::AID-MRC581>3.0.CO;2-7
154. Fereyduni E, Rofouei MK, Kamaee M, Ramalingam S, Sharifkhani SM. Single crystal structure, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, ¹H NMR, ¹³C NMR) studies, physico-chemical properties and theoretical calculations of 1-(4-chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)triazene. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2012;90:193-201. doi:10.1016/j.saa.2012.01.032
155. Kubicki D, Gryff-Keller A, Szczeciński P. A combined DFT - NMR study of cyclic 1,2-diones and methyl ethers of their enols: The power and limitations of the method based on theoretical predictions of ¹³C NMR chemical shifts. *Journal of Molecular Structure*. 2012;1021:95-101. doi:10.1016/j.molstruc.2012.04.064

156. Oliveira BG, Araújo RCMU, Carvalho AB, Ramos MN. Metodologia AGOA: a modelagem de clusters de hidratação no complexo aziridina...ácido fluorídrico. *Química Nova*. 2009;32(5):1184-1188. doi:10.1590/s0100-40422009000500019
157. Silva DB da, Matos M de FC, Nakashita ST, et al. Isolamento e avaliação da atividade citotóxica de alguns alcalóides oxaporfínicos obtidos de annonaceae. *Química Nova*. 2007;30(8):1809-1812. doi:10.1590/s0100-40422007000800004
158. Timmons C, Wipf P. Density functional theory calculation of ¹³C NMR shifts of diazaphenanthrene alkaloids: Reinvestigation of the structure of samoquasine A. *Journal of Organic Chemistry*. 2008;73(22):9168-9170. doi:10.1021/jo801735e
159. Tunç T, Tezcan H, Sağlam S, Dilek N. Comparative experimental and theoretical studies of N-(4-Methylbenzylidene) -N'-(2-carboxyphenyl) hydrazine novel Schiff base. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2014;127:490-497. doi:10.1016/j.saa.2014.02.104
160. Basso EA, Oliveira PR, Caetano J, Schuquel ITA. Semiempirical and ab initio Calculations versus Dynamic NMR on Conformational Analysis of Cyclohexyl-N,N-dimethylcarbamate. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2001;12(2):215-222. doi:10.1590/S0103-50532001000200015
161. HAUSMANN U. *Beiträge Zur Kenntniss Des Betulins.*; 1876.
162. Hayek EWH, Jordis U, Moche W, Sauter F. A bicentennial of betulin. *Phytochemistry*. 1989;28(9):2229-2242. doi:10.1016/S0031-9422(00)97961-5
163. Tolstikov G, Flekhter O, Shultz E, Baltina L, Tolstikov A. Betulin and its derivatives. Chemistry and biological activity. *Chemistry for sustainable development*. 2005;13(1):1-29.
164. Amiri S, Dastghaib S, Ahmadi M, et al. Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects. *Biotechnology Advances*. 2020;38:107409. doi:10.1016/j.biotechadv.2019.06.008
165. Król SK, Kiełbus M, Rivero-Müller A, Stepulak A. Comprehensive review on betulin as a potent anticancer agent. *BioMed Research International*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/584189
166. Grymel M, Zawojak M, Adamek J. Triphenylphosphonium Analogues of Betulin and Betulinic Acid with Biological Activity: A Comprehensive Review. *Journal of Natural Products*. 2019;82(6):1719-1730. doi:10.1021/acs.jnatprod.8b00830
167. Boparai A, Niazi J, Bajwa N, Singh PA. Betulin, a Pentacyclic Tri-Terpenoid: An Hour to Rethink the Compound. *Open Access Journal of Translational Medicine & Research*. 2017;1(2). doi:10.15406/oajtmr.2017.01.00012

168. Król SK, Bębenek E, Sławińska-Brych A, Dmoszyńska-Graniczka M, Boryczka S, Stepulak A. Synthetic betulin derivatives inhibit growth of glioma cells in Vitro. *Anticancer Research*. 2020;40(11):6151-6158. doi:10.21873/anticancerres.14635
169. Singh PA, Brindavanam N, Kimothi G, Verma R, Aeri V. A Validated Hplc Method for the Determination of Betulin in the Stem Bark of Tectona Grandis Linn. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016;7(2):719-723. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.7(2).719-23
170. Alam MB, Chowdhury NS, Mazumder MEH, Haque ME. ANTIMICROBIAL AND TOXICITY STUDY OF DIFFERENT FRACTIONS OF DILLENIA INDICA LINN. BARK EXTRACT. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011;2(5):860-866.
171. Riya MP, Antu KA, Pal S, Srivastava AK, Sharma S, Raghu KG. Nutraceutical potential of Aerva lanata (L.) Juss. ex Schult ameliorates secondary complications in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Function*. 2014;5(9):2086-2095. doi:10.1039/c4fo00013g
172. Mullauer FB, Kessler JH, Medema JP. Betulin is a potent anti-tumor agent that is enhanced by cholesterol. *PLoS ONE*. 2009;4(4). doi:10.1371/journal.pone.0005361
173. Prachayasittikul S, Saraban P, Cherdtrakulkiat R, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. New bioactive triterpenoids and antimalarial activity of Diospyros rubra Lec. *EXCLI Journal*. 2010;9:1-10. doi:10.17877/DE290R-8933
174. Steele, J. C. P., Warhurst, D. C., Kirby, G. C., & Simmonds MSJ. In vitro and in vivo evaluation of betulinic acid as an antimalarial. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 1999;13(2):115-119.
175. Pavlova NI, Savinova O V., Nikolaeva SN, Boreko EI, Flekhter OB. Antiviral activity of betulin, betulinic and betulonic acids against some enveloped and non-enveloped viruses. *Fitoterapia*. 2003;74(5):489-492. doi:10.1016/S0367-326X(03)00123-0
176. Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell*. 2006;124(1):35-46. doi:10.1016/j.cell.2005.12.022
177. Soler F, Poujade C, Evers M, et al. Betulinic acid derivatives: A new class of specific inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 entry. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996;39(5):1069-1083. doi:10.1021/jm950669u
178. Fulda S, Friesen C, Los M, et al. Betulinic acid triggers CD95 (APO-1/Fas)- and p53-independent apoptosis via activation of caspases in neuroectodermal tumors. *Cancer Research*. 1997;57(21):4956-4964.

179. Pisha E, Chai H, Lee IS, et al. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nature Medicine*. 1995;1(10):1046-1051. doi:10.1038/nm1095-1046
180. Selzer E, Pimentel E, Wacheck V, et al. Effects of betulinic acid alone and in combination with irradiation in human melanoma cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000;114(5):935-940. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00972.x
181. Zuco V, Supino R, Righetti SC, et al. Selective cytotoxicity of betulinic acid on tumor cell lines, but not on normal cells. *Cancer Letters*. 2002;175(1):17-25. doi:10.1016/S0304-3835(01)00718-2
182. Fulda S, Jeremias I, Steiner HH, Pietsch T, Debatin KM. Betulinic acid: A new cytotoxic agent against malignant brain-tumor cells. *International Journal of Cancer*. 1999;82(3):435-441. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19990730)82:3<435::AID-IJC18>3.0.CO;2-1
183. Schmidt ML, Kuzmanoff KL, Ling-Indeck L, Pezzuto JM. Betulinic acid induces apoptosis in human neuroblastoma cell lines. In: *European Journal of Cancer*. Vol 33. Pergamon; 1997:2007-2010. doi:10.1016/S0959-8049(97)00294-3
184. Ryu SY, Lee CK, Ahn JW, Lee SH, Zee OP. Antiviral activity of triterpenoid derivatives. *Archives of Pharmacal Research*. 1993;16(4):339-342. doi:10.1007/BF02977528
185. Ryu SY, Lee CK, Lee CO, Kim HS, Zee OP. Antiviral Triterpenes from *Prunella vulgaris*. *Archives of Pharmacal Research*. 1992;15(3):242-245.
186. Mayaux JF, Bousseau A, Pauwels R, et al. Triterpene derivatives that block entry of human immunodeficiency virus type 1 into cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(9):3564-3568. doi:10.1073/pnas.91.9.3564
187. Fujioka T, Kashiwada Y, Kilkuskie RE, et al. Anti-aids agents, 11. betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *syzigium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids. *Journal of Natural Products*. 1994;57(2):243-247. doi:10.1021/np50104a008
188. Nick A, Wright AD, Rali T, Sticher O. Antibacterial triterpenoids from *Dillenia papuana* and their structure-activity relationships. *Phytochemistry*. 1995;40(6):1691-1695. doi:10.1016/0031-9422(95)00491-O
189. Nyasse B, Nono JJ, Nganso Y, Ngantchou I, Schneider B. *Uapaca* genus (Euphorbiaceae), a good source of betulinic acid. *Fitoterapia*. 2009;80(1):32-34. doi:10.1016/j.fitote.2008.09.005

190. Wächter GA, Valcic S, Flagg ML, et al. Antitubercular activity of pentacyclic triterpenoids from plants of Argentina and Chile. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 1999;6(5):341-345. doi:10.1016/S0944-7113(99)80056-7
191. De Sá MS, Costa JFO, Krettli AU, et al. Antimalarial activity of betulinic acid and derivatives in vitro against Plasmodium falciparum and in vivo in P. berghei-infected mice. *Parasitology Research*. 2009;105(1):275-279. doi:10.1007/s00436-009-1394-0
192. Steele JCP, Warhurst DC, Kirby GC, Simmonds MSJ. In vitro and In vivo evaluation of betulinic acid as an antimalarial. *Phytotherapy Research*. 1999;13(2):115-119. doi:10.1002/(SICI)1099-1573(199903)13:2<115::AID-PTR404>3.0.CO;2-1
193. Silva GNS, Schuck DC, Cruz LN, et al. Investigation of antimalarial activity, cytotoxicity and action mechanism of piperazine derivatives of betulinic acid. *Tropical Medicine & International Health*. 2015;20(1):29-39. doi:10.1111/tmi.12395
194. Enwerem NM, Okogun JI, Wambebe CO, Okorie DA, Akah PA. Anthelmintic activity of the stem bark extracts of Berlina grandiflora and one of its active principles, betulinic acid. *Phytomedicine*. 2001;8(2):112-114. doi:10.1078/0944-7113-00023
195. Cichewicz RH, Kouzi SA. Chemistry, Biological Activity, and Chemotherapeutic Potential of Betulinic Acid for the Prevention and Treatment of Cancer and HIV Infection. *Medicinal Research Reviews*. 2004;24(1):90-114. doi:10.1002/med.10053
196. Mukherjee PK, Saha K, Das J, Pal M, Saha BP. Studies on the anti-inflammatory activity of rhizomes of Nelumbo nucifera. *Planta Medica*. 1997;63(4):367-369. doi:10.1055/s-2006-957705
197. Recio MDC, Giner RM, Manez S, et al. Anti-inflammatory activity of flavonol glycosides from Erythrospermum monticolum depending on single or repeated local TPA administration. *Planta Medica*. 1995;61(6):502-504. doi:10.1055/s-2006-959357
198. Safayhi H, Sailer ER. Anti-inflammatory actions of pentacyclic triterpenes. *Planta Medica*. 1997;63(6):487-493. doi:10.1055/s-2006-957748
199. Holy J, Kolomitsyna O, Krasutsky D, Oliveira PJ, Perkins E, Krasutsky PA. Dimethylaminopyridine derivatives of lupane triterpenoids are potent disruptors of mitochondrial structure and function. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2010;18(16):6080-6088. doi:10.1016/j.bmc.2010.06.075
200. Innocente AM, Silva GNS, Cruz LN, et al. Synthesis and antiplasmodial activity of betulinic acid and ursolic acid analogues. *Molecules*. 2012;17(10):12003-12014. doi:10.3390/molecules171012003

201. Santos RC, Salvador JAR, Marín S, Cascante M. Novel semisynthetic derivatives of betulin and betulinic acid with cytotoxic activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2009;17(17):6241-6250. doi:10.1016/j.bmc.2009.07.050
202. Santos RC, Salvador JAR, Marín S, Cascante M, Moreira JN, Dinis TCP. Synthesis and structure-activity relationship study of novel cytotoxic carbamate and N-acylheterocyclic bearing derivatives of betulin and betulinic acid. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2010;18(12):4385-4396. doi:10.1016/j.bmc.2010.04.085
203. Yang S, Liang N, Li H, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel betulinic acid derivatives. *Chemistry Central Journal*. 2012;6(1):1-9. doi:10.1186/1752-153X-6-141
204. Qi-he C, Jing L, Hai-feng Z, Guo-qing H, Ming-liang F. The betulinic acid production from betulin through biotransformation by fungi. *Enzyme and Microbial Technology*. 2009;45(3):175-180. doi:10.1016/j.enzmictec.2009.06.005
205. Chien NQ, Van Hung N, Santarsiero BD, et al. New 3-O-acyl betulinic acids from *Strychnos vanprukii* Craib. *Journal of Natural Products*. 2004;67(6):994-998. doi:10.1021/np030469i
206. Subramanyam R, Gollapudi A, Bonigala P, Chinnaboina M, Amooru DG. Betulinic acid binding to human serum albumin: A study of protein conformation and binding affinity. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2009;94(1):8-12. doi:10.1016/j.jphotobiol.2008.09.002
207. Ziegler HL, Franzyk H, Sairafianpour M, et al. Erythrocyte membrane modifying agents and the inhibition of *Plasmodium falciparum* growth: Structure-activity relationships for betulinic acid analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2004;12(1):119-127. doi:10.1016/j.bmc.2003.10.010
208. Ziegler HL, Stærk D, Christensen J, Hviid L, Hägerstrand H, Jaroszewskil JW. In vitro *Plasmodium falciparum* drug sensitivity assay: Inhibition of parasite growth by incorporation of stomatocytogenic amphiphiles into the erythrocyte membrane. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(5):1441-1446. doi:10.1128/AAC.46.5.1441-1446.2002
209. Corrêa RS, Coelho CP, Dos Santos MH, Ellena J, Doriguetto AC. Lupeol. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*. 2009;65(3):97-99. doi:10.1107/S0108270109004910
210. Gallo MBC, Sarachine MJ. Biological activities of lupeol. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2011;2(2):96-103. doi:10.4103/0975-8453.86298
211. Chaturvedi PK, Bhui K, Shukla Y. Lupeol: Connotations for chemoprevention. *Cancer Letters*. 2008;263(1):1-13. doi:10.1016/j.canlet.2008.01.047

212. Broniatowski M, Flasiński M, Wydro P. Lupane-type pentacyclic triterpenes in Langmuir monolayers: A synchrotron radiation scattering study. *Langmuir*. 2012;28(11):5201-5210. doi:10.1021/la300024f
213. Bhattacharyya S, Mitra D, Ray S, et al. Reversing effect of Lupeol on vasculogenic mimicry in murine melanoma progression. *Microvascular Research*. 2019;121(October 2018):52-62. doi:10.1016/j.mvr.2018.10.008
214. Saini M, Khan MF, Sangwan R, et al. Design, Synthesis and In-Vitro Antitumor Activity of Lupeol Derivatives via Modification at C-3 and C-30 Positions. *ChemistrySelect*. 2019;4(5):1800-1805. doi:10.1002/slct.201803101
215. Silva ATM e, Magalhães CG, Duarte LP, et al. Lupeol and its esters: NMR, powder XRD data and in vitro evaluation of cancer cell growth. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;53(3):1-10. doi:10.1590/s2175-97902017000300251
216. Zhao S, Huang Z, Gao J. Lupane-type triterpenoids from the leaves of heteropanax fragrans. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2011;32(4):1368-1370. doi:10.5012/bkcs.2011.32.4.1368
217. Hall SR, Maslen EN. The determination of the crystal structure of methyl melaleucate iodoacetate. *Acta Crystallographica*. 1965;18(2):265-279. doi:10.1107/s0365110x65000580
218. Chopra CS, Cole ARH, Theiberg KJL, White DE, Arthur HR. Triterpene compounds—VII. *Tetrahedron*. 1965;21(6):1529-1536. doi:10.1016/s0040-4020(01)98316-4
219. Chopra CS, Chau DC, White DE, Knight JO, White DL. *Tetrahedron Letters* No. 27, pp. 1847-1852, 1963. Pergamon Press. 1963;100(27):1847-1852.
220. Chopra CS, White DE. Triterpene compounds-IX. Mercuric acetate oxidation of a melaleucic acid derivative. *Tetrahedron*. 1966;22(3):897-901. doi:10.1016/0040-4020(66)80062-5
221. Vieira TR, Barbosa LCA, Maltha CRA, Paula VF, Nascimento EA. Constituintes químicos de *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae). *Quimica Nova*. 2004;27(4):536-539. doi:10.1590/s0100-40422004000400004
222. Lins Brandao MG, Lacaille-Dubois MA, Teixeira MA, Wagner H. Triterpene saponins from the roots of *Ampelozizyphus amazonicus*. *Phytochemistry*. 1992;31(1):352-354. doi:10.1016/0031-9422(91)83076-W
223. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. *Cell*. 2016;167(3):610-624. doi:10.1016/J.CELL.2016.07.055

224. Naing C, Whittaker MA, Wai VN, Mak JW. Is Plasmodium vivax Malaria a Severe Malaria?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(8):e3071. doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0003071
225. Andréia Patrícia Gomes, Rodrigo Roger Vitorino, Anielle de Pina Costa, Eduardo Gomes de Mendonça, Maria Goreti de Almeida Oliveira, Rodrigo Siqueira-Batista. Malária grave por Plasmodium falciparum. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2011;23(3):358-369.
226. Forezi LSM. Aniline (CAS No. 62-53-3). *Revista Virtual de Química*. 2011;3(6):496-503. doi:10.5935/1984-6835.20110053
227. Ahlbrecht H, Düber EO, Epszajn J, Marcinkowski RMK. Delocalisation, conformation and basicity of anilines. *Tetrahedron*. 1984;40(7):1157-1165. doi:10.1016/S0040-4020(01)99321-4
228. Kurono Y, Ikeda K, Yamamura F, Shiyonagi T. Methanesulfonic Acid Derivative of N-Alkyl Aniline: Basicity of Aniline and Reactivity. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 1976;24(2):349-352.
229. Vaschetto ME, Retamal BA, Monkman AP. Density functional studies of aniline and substituted anilines. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1999;468(3):209-221. doi:10.1016/S0166-1280(98)00624-1
230. Palafox MA, Núñez JL, Gil M. Accurate scaling of the vibrational spectra of aniline and several derivatives. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 2002;593(1-3):101-131. doi:10.1016/S0166-1280(02)00319-6
231. Sinclair WE, Pratt DW. Structure and vibrational dynamics of aniline and aniline-Ar from high resolution electronic spectroscopy in the gas phase. *Journal of Chemical Physics*. 1996;105(18):7942-7956. doi:10.1063/1.472710
232. Izumi CMS, Constantino VRL, Ferreira AMC, Temperini MLA. Spectroscopic characterization of polyaniline doped with transition metal salts. *Synthetic Metals*. 2006;156(9-10):654-663. doi:10.1016/j.synthmet.2005.12.023
233. Özdemir C, Can HK, Çolak N, Güner A. Synthesis, characterization, and comparison of self-doped, doped, and undoped forms of polyaniline, poly(o-anisidine), and poly[aniline-co-(o-anisidine)]. *Journal of Applied Polymer Science*. 2006;99(5):2182-2192. doi:10.1002/app.22718
234. Geniès EM, Boyle A, Lapkowski M, Tsintavis C. Polyaniline: A historical survey. *Synthetic Metals*. 1990;36(2):139-182. doi:10.1016/0379-6779(90)90050-U

235. Mazzeu MAC, Faria LK, Cardoso A de M, Gama AM, Baldan MR, Gonçalves ES. Structural and morphological characteristics of polyaniline synthesized in pilot scale. *Journal of Aerospace Technology and Management*. 2017;9(1):39-47. doi:10.5028/jatm.v9i1.726
236. Lee KJ, Kim WS, Lee JH, et al. CD10, a marker for specialized mesenchymal cells (onychofibroblasts) in the nail unit [1]. *Journal of Dermatological Science*. 2006;42(1):65-67. doi:10.1016/j.jdermsci.2005.12.013
237. Yang Y, Wang L, Sun HH, Cheng CH, Zhao Y. Effect of polymers doping on flux pinning behavior of MgB₂. In: *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. Vol 72. Pergamon; 2011:593-596. doi:10.1016/j.jpics.2010.10.035
238. Zhang K, Li Y. Electrical conductivity enhancement of polyaniline by refluxing. *Polymers for Advanced Technologies*. 2011;22(12):2084-2090. doi:10.1002/pat.1725
239. Xiao HM, Zhang WD, Lv C, Fu SY, Wan MX, Mai YW. Large Enhancement in Conductivity of Polyaniline Films by Cold Stretching. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2010;211(10):1109-1116. doi:10.1002/macp.200900711
240. Sun Y, Wei Z, Xu W, Zhu D. A three-in-one improvement in thermoelectric properties of polyaniline brought by nanostructures. *Synthetic Metals*. 2010;160(21-22):2371-2376. doi:10.1016/j.synthmet.2010.09.014
241. Jin J, Wang Q, Haque MA. Doping dependence of electrical and thermal conductivity of nanoscale polyaniline thin films. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2010;43(20):205302. doi:10.1088/0022-3727/43/20/205302
242. Jin J, Wang Q, Haque MA. Length-scale effects on electrical and thermal transport in polyaniline thin films. *Organic Electronics*. 2010;11(1):29-35. doi:10.1016/j.orgel.2009.09.018
243. Pal S, Balasubramanian G, Puri IK. Modifying thermal transport in electrically conducting polymers: Effects of stretching and combining polymer chains. *Journal of Chemical Physics*. 2012;136(4):044901. doi:10.1063/1.3678848
244. Proke J, Varga M, Kivka I, Rudajevová A, Stejskal J. The influence of compression pressure on transport properties of polyaniline. *Journal of Materials Chemistry*. 2011;21(13):5038-5045. doi:10.1039/c0jm03087b
245. Li J, Tang X, Li H, Yan Y, Zhang Q. Synthesis and thermoelectric properties of hydrochloric acid-doped polyaniline. *Synthetic Metals*. 2010;160(11-12):1153-1158. doi:10.1016/j.synthmet.2010.03.001

246. Amaral TP, Barra GMO, Barcia FL, Soares BG. Estudo das Propriedades de Compósitos de Polianilina e Resina Epoxídica. *Polímeros*. 2001;11(3):149-157. doi:10.1590/s0104-14282001000300015
247. Gawlicka-Chruszcz A, Stadnicka K. A comparative study of intermolecular interactions in the crystal structures of phenyl/phenyl end-capped oligoanilines. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*. 2002;58(7):o416-o420. doi:10.1107/S0108270102009472
248. Anju C, Palatty S. Tuning morphological and dielectric performance of a hybrid PANI-metal nanocomposite using p-TSA/binary transition metal compounds. *Journal of Molecular Structure*. 2021;1223. doi:10.1016/j.molstruc.2020.129000
249. Munasir, Luvita NRD, Kusumawati DH, Putri NP, Triwikantoro, Supardi ZAI. Synthesis of PANi-SiO₂ Nanocomposite with In-Situ Polymerization Method: Nanoparticle Silica (NPS) Amorphous and Crystalline Phase. *Journal of Physics: Conference Series*. 2018;997(1). doi:10.1088/1742-6596/997/1/012052
250. Rios JL, Simeon S, Villar A. Pharmacological activity of aporphinoid alkaloids. A review. *Fitoterapia*. 1989;60(5):387-412. doi:10.63019/ajb.v1i2.467
251. Seigler DS. *Plant Secondary Metabolism*. 1st ed. Springer US; 1998.
252. Bruneton J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. 2nd ed. Lavoisier; 1999.
253. Barbosa-Filho JM, Piuvezam MR, Moura MD, et al. Anti-inflammatory activity of alkaloids: a twenty-century review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2006;16(1):109-139. doi:10.1590/s0102-695x2006000100020
254. Patridge E, Gareiss P, Kinch MS, Hoyer D. An analysis of FDA-approved drugs: Natural products and their derivatives. *Drug Discovery Today*. 2016;21(2):204-207. doi:10.1016/j.drudis.2015.01.009
255. Bade R, Chan HF, Reynisson J. Characteristics of known drug space. Natural products, their derivatives and synthetic drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(12):5646-5652. doi:10.1016/j.ejmech.2010.09.018
256. Sparks TC, Hahn DR, Garizi N V. Natural products, their derivatives, mimics and synthetic equivalents: role in agrochemical discovery. *Pest Management Science*. 2017;73(4):700-715. doi:10.1002/ps.4458
257. Clark AM. Natural products as a resource for new drugs. *Pharmaceutical Research*. 1996;13(8):1133-1141. doi:10.1023/A:1016091631721

258. Rinner U, Hudlicky T. Synthesis of morphine alkaloids and derivatives. *Topics in Current Chemistry*. 2012;309:33-66. doi:10.1007/128_2011_133
259. Van Tellingen O, Sips JHM, Beijnen JH, Bult A, Nooijen WJ. Pharmacology, bio-analysis and pharmacokinetics of the vinca alkaloids and semi-synthetic derivatives (Review). *Anticancer Research*. 1992;12(5):1699-1715.
260. Bribi N. Pharmacological activity of Alkaloids: A Review. *Asian Journal of Botany*. 2018;1(April):1-6. doi:10.63019/ajb.v1i2.467
261. Polishchuk P, Madzhidov T, Gimadiev T, Bodrov A, Nugmanov R, Varnek A. Structure–reactivity modeling using mixture-based representation of chemical reactions. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2017;31(9):829-839. doi:10.1007/s10822-017-0044-3
262. Atkins, P.; De Paula J. *Physical Chemistry*. 8th ed. Oxford University; 2006.
263. Levine IN. *Quantum Chemistry*. 5th ed. Prentice Hall; 2000.
264. Ramachandran KI, Deepa G, Namboori K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications.*; 2008. doi:10.1007/978-3-540-77304-7
265. Sommerfeld A. Some Reminiscences of My Teaching Career. *American Journal of Physics*. 1949;17(5):315-316. doi:10.1119/1.1989585
266. Sommerfeld A. *Atombau Und Spektrallinien*. F. Vieweg; 1919.
267. Sakurai JJ, Napolitano J. Modern Quantum Mechanics. *Modern Quantum Mechanics*. Published online 2017. doi:10.1017/9781108499996
268. Broglie L De. Philosophical Magazine Series 6 XXXV . A tentative theory of light quanta. 2009;(August 2012):37-41.
269. Cramer CJ. *Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models*. Vol 43. Wiley; 2003. doi:10.1021/ci010445m
270. Lewars E. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. 2nd ed. Springer; 2011.
271. Pachucki K, Komasa J. Schrödinger equation solved for the hydrogen molecule with unprecedented accuracy. *Journal of Chemical Physics*. 2016;144(16):164306. doi:10.1063/1.4948309
272. Patil SH, Varshni YP. A simple description of the spectra of confined hydrogen, helium, and lithium. *Canadian Journal of Physics*. 2004;82(8):647-659. doi:10.1139/P04-036
273. Praeger JD. Relaxational approach to solving the Schrödinger equation. *Physical Review A - Atomic, Molecular, and Optical Physics*. 2001;63(2):1-10. doi:10.1103/PhysRevA.63.022115

274. Echenique P, Alonso JL. A mathematical and computational review of Hartree-Fock SCF methods in quantum chemistry. *Molecular Physics*. 2007;105(23-24):3057-3098. doi:10.1080/00268970701757875
275. Baerends EJ, Ellis DE, Ros P. Self-consistent molecular Hartree-Fock-Slater calculations I. The computational procedure. *Chemical Physics*. 1973;2(1):41-51. doi:10.1016/0301-0104(73)80059-X
276. Woolley RG, Sutcliffe BT. Molecular structure and the born-Oppenheimer approximation. *Chemical Physics Letters*. 1977;45(2):393-398. doi:10.1016/0009-2614(77)80298-4
277. Custodio R, Morgon NH. Método LCAO. *Revista Chemkeys*. 2018;(3):1-8. doi:10.20396/chemkeys.v0i3.9639
278. Deshmukh PC, Banik A, Angom D. Hartee-Fock Self-Consistent Field Method for Many-Electron Systems. 2011;(November).
279. Halgren TA, Lipscomb WN. Approximations to Self-Consistent Field Molecular Wavefunctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1972;69(3):652-656. doi:10.1073/pnas.69.3.652
280. Silva NG da, 00448481294, noam_gs@hotmail.com, 249/2017 D, <http://lattes.cnpq.br/7450280611321866>. *Estudos Teóricos Comparativos de Propriedades Energéticas, Estruturais, Eletrônicas e Espectroscópicas Dos Ácidos Betulínico e Melaleucico e Da Estabilidade de Clusters Desses Metabólitos Especiais*. Universidade Federal do Amazonas; 2015.
281. Jensen F. Atomic orbital basis sets. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2013;3(3):273-295. doi:10.1002/wcms.1123
282. Schäfer B. Elektronenstrukturechnungen. Published online 2014:1-11.
283. Ulusoy IS, Wilson AK. *Slater and Gaussian Basis Functions and Computation of Molecular Integrals*. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-813651-5.00002-4
284. Pablo E, J. L. A. A mathematical and computational review of Hartree-Fock SCF methods in Quantum Chemistry. *Molecular Physics*. 2007;00(00):1-16. doi:10.1080/0026897YYxxxxxxx
285. Thiel W. Semiempirical quantum-chemical methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2014;4(2):145-157. doi:10.1002/wcms.1161
286. Gorelsky SI, Lever ABP. Electronic structure and spectra of ruthenium diimine complexes by density functional theory and INDO/S. Comparison of the two methods. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2001;635(1-2):187-196. doi:10.1016/S0022-328X(01)01079-8

287. Yilmazer ND, Korth M. Comparison of molecular mechanics, semi-empirical quantum mechanical, and density functional theory methods for scoring protein-ligand interactions. *Journal of Physical Chemistry B*. 2013;117(27):8075-8084. doi:10.1021/jp402719k
288. Foster ME, Sohlberg K. Empirically corrected DFT and semi-empirical methods for non-bonding interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2010;12(2):307-322. doi:10.1039/b912859j
289. Fang CM, Van Huis MA, Thijsse BJ, Zandbergen HW. Stability and crystal structures of iron carbides: A comparison between the semi-empirical modified embedded atom method and quantum-mechanical DFT calculations. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*. 2012;85(5):054116. doi:10.1103/PhysRevB.85.054116
290. Hohenberg P, Kohn W. Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*. 1964;136(3B):B864. doi:10.1103/PhysRev.136.B864
291. Maslen EN, Streltsov VA, Streltsova NR. X-ray study of the electron density in calcite, CaCO₃. *urn:issn:0108-7681*. 1993;49(4):636-641. doi:10.1107/S0108768193002575
292. Maslen EN, Streltsov VA, Streltsova NR, Ishizawa N. Synchrotron X-ray study of the electron density in α -Fe₂O₃. *urn:issn:0108-7681*. 1994;50(4):435-441. doi:10.1107/S0108768194002284
293. Torikoshi M, Tsunoo T, Sasaki M, et al. Electron density measurement with dual-energy x-ray CT using synchrotron radiation. *Physics in Medicine & Biology*. 2003;48(5):673. doi:10.1088/0031-9155/48/5/308
294. Kohn W, Sham LJ. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*. 1965;140(4A). doi:10.1103/PhysRev.140.A1133
295. Rinaldi D, Rivail J Louis, Chimie L De, Nancy U De, Cedex FN. Polarisabilités moléculaires et effet diélectrique de milieu liquide théorique de la molécule d'eau et de ses dimères. *Noûs*. 1973;70:57-70.
296. Rivail JL, Rinaldi D. A quantum chemical approach to dielectric solvent effects in molecular liquids. *Chemical Physics*. 1976;18(1-2):233-242. doi:10.1016/0301-0104(76)87050-4
297. Tomasi J. Thirty years of continuum solvation chemistry: A review, and prospects for the near future. *Theoretical Chemistry Accounts*. 2004;112(4):184-203. doi:10.1007/s00214-004-0582-3
298. Tomasi J, Mennucci B, Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews*. 2005;105(8):2999-3093. doi:10.1021/cr9904009

299. Cancès E, Mennucci B, Tomasi J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to Isotropic and anisotropic dielectrics. *Journal of Chemical Physics*. 1997;107(8):3032-3041. doi:10.1063/1.474659
300. Zhao G, Yan W, Cao D. Simultaneous determination of betulin and betulinic acid in white birch bark using RP-HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007;43(3):959-962. doi:10.1016/j.jpba.2006.09.026
301. Boryczka S, Michalik E, Jastrzebska M, Kusz J, Zubko M, Bębenek E. X-ray crystal structure of betulin-DMSO solvate. *Journal of Chemical Crystallography*. 2012;42(4):345-351. doi:10.1007/s10870-011-0251-z
302. Kommera H, Kaluderović GN, Kalbitz J, Paschke R. Synthesis and anticancer activity of novel betulinic acid and betulin derivatives. *Archiv der Pharmazie*. 2010;343(8):449-457. doi:10.1002/ardp.201000011
303. Westheimer FH, Mayer JE. The theory of the racemization of optically active derivatives of diphenyl. *The Journal of Chemical Physics*. 1946;14(12):733-738. doi:10.1063/1.1724095
304. Engler EM, Andose JD, von Schleyer PR. Critical Evaluation of Molecular Mechanics. *Journal of the American Chemical Society*. 1973;95(24):8005-8025. doi:10.1021/ja00805a012
305. Allinger NL, Zhou X, Bergsma J. Molecular mechanics parameters. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1994;312(1):69-83. doi:10.1016/S0166-1280(09)80008-0
306. Hehre WJ. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations.*; 2003.
307. Vanommeslaeghe K, Guvench O, MacKerell AD. Molecular Mechanics. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(20):3281-3292. doi:10.2174/13816128113199990600
308. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2009;31(2):NA-NA. doi:10.1002/jcc.21334
309. Forli W, Halliday S, Belew R, Olson A. AutoDock Version 4.2. *Citeseer*. Published online 2012:1-66.
310. ChemAxon, MarvinSketch, Version 20.15.0,. Published online 2020.
311. Eros D, Kovesdi I, Orfi L, Takacs-Novak K, Acsady Gy, Keri Gy. Reliability of logP Predictions Based on Calculated Molecular Descriptors: A Critical Review. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;9(20):1819-1829. doi:10.2174/0929867023369042
312. Xing L, Glen RC. Novel methods for the prediction of logP, Pka, and logD. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 2002;42(4):796-805. doi:10.1021/ci010315d

313. Claramunt RM, Lopez C, Santa Maria MD, Sanz D, Elguero J. The Use of NMR Spectroscopy to Study Tautomerism. *ChemInform*. 2007;38(11). doi:10.1002/chin.200711279
314. Sayle RA. So you think you understand tautomerism? *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2010;24(6-7):485-496. doi:10.1007/s10822-010-9329-5
315. R. Dennington, T.A. Keith and JMM. GaussView, Version 6.1. *Semichem Inc, Shawnee Mission, KS, 2016*.
316. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ort and DJF. Gaussian 09, Revision A.02. *Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2016*.
317. Li X, Frisch MJ. Energy-represented direct inversion in the iterative subspace within a hybrid geometry optimization method. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2006;2(3):835-839. doi:10.1021/ct050275a
318. Schlegel HB. Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures. *Advances in Chemical Physics*. 2007;67(2):249-286. doi:10.1002/9780470142936.ch4
319. Vreven T, Frisch MJ, Kudin KN, Schlegel HB, Morokuma K. Geometry optimization with QM/MM methods II: Explicit quadratic coupling. *Molecular Physics*. 2006;104(5-7):701-714. doi:10.1080/00268970500417846
320. Mulliken RS. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. *The Journal of Chemical Physics*. 1955;23(10):1833-1840. doi:10.1063/1.1740588
321. Politzer P, Harris RR. Properties of Atoms in Molecules. I. A Proposed Definition of the Charge on an Atom in a Molecule. *Journal of the American Chemical Society*. 1970;92(22):6451-6454. doi:10.1021/ja00725a011
322. Hirshfeld FL. Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoretica Chimica Acta*. 1977;44(2):129-138. doi:10.1007/BF00549096
323. BIOVIA, Dassault Systèmes, Discovery Studio Visualizer, v19.1.0.18287, San Diego: Dassault Systèmes. Published online 2019.
324. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 2000;28(1):235-242. doi:10.1093/nar/28.1.235
325. Molinspiration Cheminformatics. Accessed November 17, 2020. <https://molinspiration.com/>
326. Hess B, Kutzner C, Van Der Spoel D, Lindahl E. GRGMACS 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2008;4(3):435-447. doi:10.1021/ct700301q

327. Berendsen HJC, van der Spoel D, van Drunen R. GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer Physics Communications*. 1995;91(1-3):43-56. doi:10.1016/0010-4655(95)00042-E
328. Lindahl E, Hess B, van der Spoel D. GROMACS 3.0: A package for molecular simulation and trajectory analysis. *Journal of Molecular Modeling*. 2001;7(8):306-317. doi:10.1007/S008940100045
329. Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark AE, Berendsen HJC. GROMACS: Fast, flexible, and free. *Journal of Computational Chemistry*. 2005;26(16):1701-1718. doi:10.1002/jcc.20291
330. GROMACS - Gromacs. Accessed January 7, 2021. <http://www.gromacs.org/>
331. Tang W, Chen NH, Li GQ, Wang GC, Li YL. Crystal structure of betulinic acid methanol monosolvate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. 2014;70(12):o1242-o1243. doi:10.1107/S1600536814023848
332. Ghuman J, Zunszain PA, Petitpas I, Bhattacharya AA, Otagiri M, Curry S. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. *Journal of Molecular Biology*. 2005;353(1):38-52. doi:10.1016/j.jmb.2005.07.075
333. Perozzo R, Kuo M, Sidhu ABS, et al. Structural elucidation of the specificity of the antibacterial agent triclosan for malarial enoyl acyl carrier protein reductase. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(15):13106-13114. doi:10.1074/jbc.M112000200
334. Read JA, Wilkinson KW, Tranter R, Sessions RB, Brady RL. Chloroquine Binds in the Cofactor Binding Site of Plasmodium falciparum Lactate Dehydrogenase *. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(15):10213-10218. doi:10.1074/JBC.274.15.10213
335. Huang J, Mackerell AD. CHARMM36 all-atom additive protein force field: Validation based on comparison to NMR data. *Journal of Computational Chemistry*. 2013;34(25):2135-2145. doi:10.1002/jcc.23354
336. CGenFF Home. Accessed January 7, 2021. <https://cgenff.umaryland.edu/>
337. Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics*. 1983;79(2):926-935. doi:10.1063/1.445869
338. Essmann U, Perera L, Berkowitz ML, Darden T, Lee H, Pedersen LG. A smooth particle mesh Ewald method. *The Journal of Chemical Physics*. 1995;103(19):8577-8593. doi:10.1063/1.470117

339. Hess B, Bekker H, Berendsen HJC, Fraaije JGEM. LINCS: A Linear Constraint Solver for molecular simulations. *Journal of Computational Chemistry*. 1997;18(12):1463-1472. doi:10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12<1463::AID-JCC4>3.0.CO;2-H
340. Berendsen HJC, Postma JPM, Van Gunsteren WF, Dinola A, Haak JR. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *The Journal of Chemical Physics*. 1984;81(8):3684-3690. doi:10.1063/1.448118
341. Bussi G, Donadio D, Parrinello M. Canonical sampling through velocity rescaling. *Journal of Chemical Physics*. 2007;126(1). doi:10.1063/1.2408420
342. Mecke M, Winkelmann J, Fischer J. Molecular dynamics simulation of the liquid-vapor interface: The Lennard-Jones fluid. *Journal of Chemical Physics*. 1997;107(21):9264-9270. doi:10.1063/1.475217
343. Nicolas JJ, K. E. Gubbins, Streett WB, Tildesley DJ. Equation of state for the Lennard-Jones fluid. *Molecular Physics*. 1979;37(January 2014):1429-1454. doi:http://dx.doi.org/10.1080/00268977900101051
344. CCDC. The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). <http://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-discovery/components/gold>. Published 2020. Accessed January 9, 2021. <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>
345. (IUCr) Crystallographic Information Framework. Accessed January 9, 2021. <https://www.iucr.org/resources/cif>
346. Konnert JH, Appleman DE. The crystal structure of low tridymite. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. 1978;34(2):391-403. doi:10.1107/s0567740878003210
347. Hirose T, Kihara K, Okuno M, Fujinami S, Shinoda K. X-ray, DTA and Raman studies of monoclinic tridymite and its higher temperature orthorhombic modification with varying temperature. *Journal of Mineralogical and Petrological Sciences*. 2005;100(2):55-69. doi:10.2465/jmps.100.55
348. Hair ML, Hertl W. Adsorption on Hydroxylated Silica Surfaces. *The Journal of Physical Chemistry*. 1969;99(12):4269-4276.
349. Farias RF de, Airoidi C. Síntese e reatividade de sílica lamelar. *Química Nova*. 2000;23(1):88-93. doi:10.1590/s0100-40422000000100015
350. Prado AGS, Faria EA, Padilha PM. Aplicação e modificação química da sílica gel obtida de areia. *Química Nova*. 2005;28(3):544-547. doi:10.1590/S0100-40422005000300030

351. HAIR ML. HYDROXYL GROUPS ON SILICA SURFACE. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 1975;30(3):299-309.
352. Dapprich S, Komáromi I, Byun KS, Morokuma K, Frisch MJ. A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1999;461-462:1-21. doi:10.1016/S0166-1280(98)00475-8
353. Vreven T, Mennucci B, Da Silva CO, Morokuma K, Tomasi J. The ONIOM-PCM method: Combining the hybrid molecular orbital method and the polarizable continuum model for solvation. Application to the geometry and properties of a merocyanine in solution. *Journal of Chemical Physics*. 2001;115(1):62-72. doi:10.1063/1.1376127
354. Clemente FR, Vreven T, Frisch MJ. Getting the Most out of ONIOM: Guidelines and Pitfalls. *Quantum Biochemistry*. Published online 2010:61-83. doi:10.1002/9783527629213.ch2
355. Orozco M, Marchán I, Soteras I, et al. *Beyond the Continuum Approach*; 2007. doi:10.1002/9780470515235.ch4
356. de Lima BR, Lima JM, Maciel JB, et al. Synthesis and Inhibition Evaluation of New Benzyltetrahydroprotoberberine Alkaloids Designed as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Frontiers in Chemistry*. 2019;7(September):1-12. doi:10.3389/fchem.2019.00629
357. de Lima BR, da Silva FMA, Soares ER, et al. Integrative approach based on leaf spray mass spectrometry, HPLC-DAD-MS/MS, and NMR for comprehensive characterization of isoquinoline-derived alkaloids in leaves of *Onychopetalum amazonicum* R. E. Fr. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2020;31(1):79-89. doi:10.21577/0103-5053.20190125
358. Suleimen EM, Van Hecke K, Van Meervelt L, Deborggraeve W, Dehaen W. Absolute configuration of 3-acetylbetulonic acid. *Journal of Structural Chemistry*. 2013;54(1):189-191. doi:10.1134/S0022476613010307
359. Santos RC, Matos Beja A, Salvador JAR, Paixão JA. 3 β -Hydroxylup-20(29)-en-28-yl 1H-imidazole-1-carboxylate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. 2010;66(7):1354-1358. doi:10.1107/S160053681002489X
360. Hall SR, Maslen EN. The crystal structure of metanilic acid. *Acta Crystallographica*. 1965;18(3):301-306. doi:10.1107/s0365110x65000725
361. Boryczka S, Michalik E, Kusz J, Nowak M, Chrobak E. Lup-20(29)-en-28-ol-3-one (betulone). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. 2013;69(5). doi:10.1107/S1600536813011008

362. Peipiņš U, Freimanis N, Stepanovs D, Mishnev A, Turks M. Betulin 3,28-di-O-tosylate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. 2014;70(8). doi:10.1107/S1600536814016602
363. Corrêa RS, Coelho CP, Dos Santos MH, Ellena J, Doriguetto AC. Lupeol. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*. 2009;65(3):97-99. doi:10.1107/S0108270109004910
364. Kezetas JJB, Madjouka SD, Kumar R, Ali MS, Njakou BL, Yousuf S. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 3-oxours-12-ene-27a,28-dioic acid (quafrinoic acid). *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*. 2017;73(5):763-766. doi:10.1107/S2056989017006077/RZ5213ISUP3.CML
365. Ray A, Suthar BP. Electrical conductivity of polySchiff bases: A theoretical study. *Polymer*. 1984;25(1):129-131. doi:10.1016/0032-3861(84)90277-5
366. Kobayashi A, Tanaka H, Kumasaki M, Torii H, Narymbetov B, Adachi T. Origin of the high electrical conductivity of neutral [Ni(ptdt)₂] (ptdt⁻ = propylenedithiotetrathiafulvalenedithiolate): A route to neutral molecular metal. *Journal of the American Chemical Society*. 1999;121(46):10763-10771. doi:10.1021/JA9921017/SUPPL_FILE/JA9921017_S.PDF
367. Shahab S, Sheikhi M, Filippovich L, et al. Spectroscopic Studies (Geometry Optimization, E → Z Isomerization, UV/Vis, Excited States, FT-IR, HOMO-LUMO, FMO, MEP, NBO, Polarization) and Anisotropy of Thermal and Electrical Conductivity of New Azomethine Dyes in Stretched Polymer Matrix. *Silicon* 2018 10:5. 2018;10(5):2361-2385. doi:10.1007/S12633-018-9773-8
368. Falcão DQ, Fernandes SBO, Menezes FS. Triterpenos de Hyptis fasciculata Benth. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2003;13:81-83. doi:10.1590/s0102-695x2003000300030
369. Mahato SB, Kundu AP. ¹³C NMR Spectra of pentacyclic triterpenoids—a compilation and some salient features. *Phytochemistry*. 1994;37(6):1517-1575. doi:10.1016/S0031-9422(00)89569-2
370. Onsager L. Electric Moments of Molecules in Liquids. *Journal of the American Chemical Society*. 1936;58(8):1486-1493. doi:10.1021/ja01299a050
371. Martins CR, Lopes WA, De Andrade JB. Solubilidade das substâncias orgânicas. *Quimica Nova*. 2013;36(8):1248-1255. doi:10.1590/S0100-40422013000800026
372. Cîntă Pînzaru S, Leopold N, Kiefer W. Vibrational spectroscopy of betulinic acid HIV inhibitor and of its birch bark natural source. *Talanta*. 2002;57(4):625-631. doi:10.1016/S0039-9140(02)00102-9

373. Fălămaş A, Pînzaru SC, Dehelean CA, Peev CI, Soica C. Betulin and its natural resource as potential anticancer drug candidate seen by FT-Raman and FT-IR spectroscopy. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2011;42(1):97-107. doi:10.1002/jrs.2658

ANEXOS

Tabela A1. Comprimentos de ligação teóricos (em Å) para o BetAc em diferentes abordagens (GP).

Ligação	SE			DFT/B3LYP				
	AM1	PM3	PM6	STO-3G	3-21G	6-31G	6-311G	6-311+G(2d,p)
C1C2	1,509	1,519	1,528	1,557	1,540	1,538	1,536	1,529
C1C10	1,538	1,543	1,558	1,580	1,562	1,563	1,561	1,553
C2C3	1,523	1,533	1,530	1,561	1,526	1,523	1,521	1,518
C3C4	1,547	1,562	1,563	1,601	1,558	1,562	1,560	1,556
C3O1	1,423	1,415	1,445	1,471	1,467	1,463	1,466	1,433
C3H3	1,129	1,120	1,114	1,117	1,104	1,104	1,099	1,101
C4C5	1,539	1,549	1,559	1,591	1,566	1,576	1,576	1,570
C4C23	1,532	1,532	1,548	1,574	1,555	1,554	1,552	1,545
C4C24	1,518	1,526	1,532	1,564	1,544	1,545	1,544	1,539
C5C6	1,520	1,526	1,537	1,564	1,544	1,543	1,541	1,535
C5C10	1,545	1,549	1,564	1,593	1,574	1,579	1,578	1,568
C6C7	1,515	1,520	1,533	1,559	1,545	1,541	1,540	1,533
C7C8	1,532	1,541	1,551	1,577	1,557	1,558	1,556	1,548
C8C9	1,547	1,558	1,566	1,598	1,580	1,583	1,582	1,575
C8C14	1,569	1,576	1,591	1,628	1,612	1,620	1,620	1,612
C8C26	1,527	1,532	1,540	1,573	1,556	1,557	1,555	1,549
C9C10	1,555	1,554	1,569	1,605	1,587	1,591	1,590	1,582
C9C11	1,523	1,528	1,540	1,568	1,550	1,548	1,546	1,539
C10C25	1,521	1,528	1,533	1,572	1,554	1,555	1,553	1,548
C11C12	1,515	1,518	1,534	1,560	1,545	1,543	1,541	1,534
C12C13	1,517	1,526	1,536	1,561	1,543	1,542	1,540	1,533
C13C14	1,549	1,560	1,569	1,596	1,578	1,584	1,583	1,575
C13C18	1,517	1,525	1,535	1,566	1,544	1,546	1,545	1,540
C14C15	1,539	1,545	1,557	1,586	1,567	1,567	1,566	1,558
C14C27	1,530	1,533	1,543	1,576	1,559	1,559	1,557	1,552
C15C16	1,522	1,525	1,538	1,566	1,551	1,548	1,546	1,539
C16C17	1,519	1,530	1,532	1,562	1,537	1,542	1,540	1,534
C17C18	1,549	1,549	1,561	1,571	1,547	1,557	1,556	1,548
C17C22	1,537	1,540	1,546	1,567	1,554	1,557	1,556	1,546
C17C28	1,515	1,530	1,531	1,583	1,521	1,526	1,523	1,532
C18C19	1,535	1,537	1,547	1,578	1,563	1,563	1,562	1,555
C19C20	1,493	1,503	1,511	1,547	1,520	1,523	1,522	1,516
C19C21	1,544	1,547	1,559	1,592	1,588	1,584	1,582	1,574
C20C29	1,338	1,333	1,337	1,342	1,337	1,344	1,340	1,333
C20C30	1,485	1,487	1,499	1,540	1,519	1,515	1,514	1,508
C21C22	1,530	1,532	1,544	1,572	1,563	1,554	1,552	1,545
C28O2	1,368	1,358	1,385	1,427	1,388	1,386	1,386	1,361
C28O3	1,235	1,219	1,209	1,254	1,229	1,237	1,234	1,206
O1H1	0,963	0,952	0,975	1,028	0,994	0,977	0,972	0,962
O2H2	0,971	0,953	0,992	1,030	0,998	0,982	0,977	0,970

Tabela A2. Comprimentos de ligação teóricos (em Å) para o MelAc em diferentes abordagens (GP).

Ligação	SE			DFT/B3LYP				
	AM1	PM3	PM6	STO-3G	3-21G	6-31G	6-311G	6-311+G(2d,p)
C1C2	1,510	1,519	1,528	1,557	1,540	1,538	1,536	1,530
C1C10	1,539	1,543	1,557	1,580	1,562	1,563	1,562	1,553
C2C3	1,523	1,533	1,530	1,561	1,526	1,523	1,521	1,518
C3C4	1,547	1,562	1,563	1,601	1,557	1,561	1,560	1,556
C3O1	1,423	1,415	1,445	1,471	1,467	1,463	1,466	1,433
C3H3	1,129	1,120	1,114	1,117	1,104	1,104	1,099	1,100
C4C5	1,538	1,548	1,559	1,591	1,566	1,576	1,575	1,569
C4C23	1,532	1,532	1,547	1,574	1,555	1,554	1,552	1,545
C4C24	1,518	1,526	1,531	1,574	1,545	1,546	1,544	1,539
C5C6	1,520	1,526	1,537	1,564	1,544	1,543	1,541	1,534
C5C10	1,545	1,549	1,564	1,593	1,572	1,577	1,576	1,567
C6C7	1,514	1,521	1,533	1,557	1,542	1,540	1,538	1,531
C7C8	1,533	1,541	1,549	1,577	1,557	1,557	1,555	1,547
C8C9	1,547	1,558	1,565	1,597	1,577	1,581	1,580	1,573
C8C14	1,568	1,582	1,593	1,624	1,616	1,632	1,632	1,622
C8C26	1,524	1,535	1,538	1,571	1,553	1,554	1,552	1,547
C9C10	1,553	1,558	1,571	1,602	1,585	1,592	1,591	1,583
C9C11	1,523	1,528	1,540	1,568	1,549	1,547	1,544	1,538
C10C25	1,521	1,528	1,533	1,571	1,555	1,555	1,553	1,548
C11C12	1,514	1,516	1,532	1,568	1,543	1,540	1,538	1,531
C12C13	1,515	1,525	1,535	1,558	1,544	1,541	1,539	1,531
C13C14	1,552	1,566	1,568	1,592	1,573	1,584	1,583	1,575
C13C18	1,518	1,526	1,534	1,566	1,546	1,548	1,547	1,542
C14C15	1,539	1,549	1,551	1,583	1,562	1,565	1,564	1,558
C14C27	1,522	1,538	1,531	1,592	1,529	1,532	1,528	1,539
C15C16	1,522	1,525	1,537	1,565	1,549	1,547	1,545	1,540
C16C17	1,520	1,529	1,533	1,563	1,538	1,542	1,541	1,534
C17C18	1,549	1,552	1,559	1,571	1,544	1,556	1,555	1,548
C17C22	1,537	1,540	1,546	1,567	1,555	1,558	1,557	1,547
C17C28	1,514	1,531	1,531	1,583	1,518	1,525	1,522	1,532
C18C19	1,533	1,538	1,546	1,576	1,558	1,560	1,559	1,553
C19C20	1,494	1,503	1,513	1,547	1,521	1,524	1,523	1,516
C19C21	1,545	1,547	1,558	1,592	1,589	1,584	1,582	1,574
C20C29	1,338	1,334	1,337	1,342	1,337	1,343	1,340	1,333
C20C30	1,484	1,487	1,496	1,539	1,521	1,515	1,514	1,508
C21C22	1,531	1,533	1,545	1,572	1,562	1,554	1,552	1,545
C27O4	1,369	1,359	1,386	1,432	1,393	1,389	1,389	1,362
C27O5	1,237	1,221	1,212	1,255	1,233	1,239	1,237	1,208
C28O2	1,367	1,358	1,383	1,426	1,388	1,385	1,386	1,360
C28O3	1,235	1,219	1,209	1,254	1,229	1,237	1,235	1,207
O1H1	0,963	0,952	0,975	1,028	0,994	0,977	0,972	0,962
O2H2	0,971	0,953	0,993	1,030	0,998	0,982	0,977	0,970
O4H4	0,972	0,954	0,993	1,030	1,000	0,983	0,978	0,971

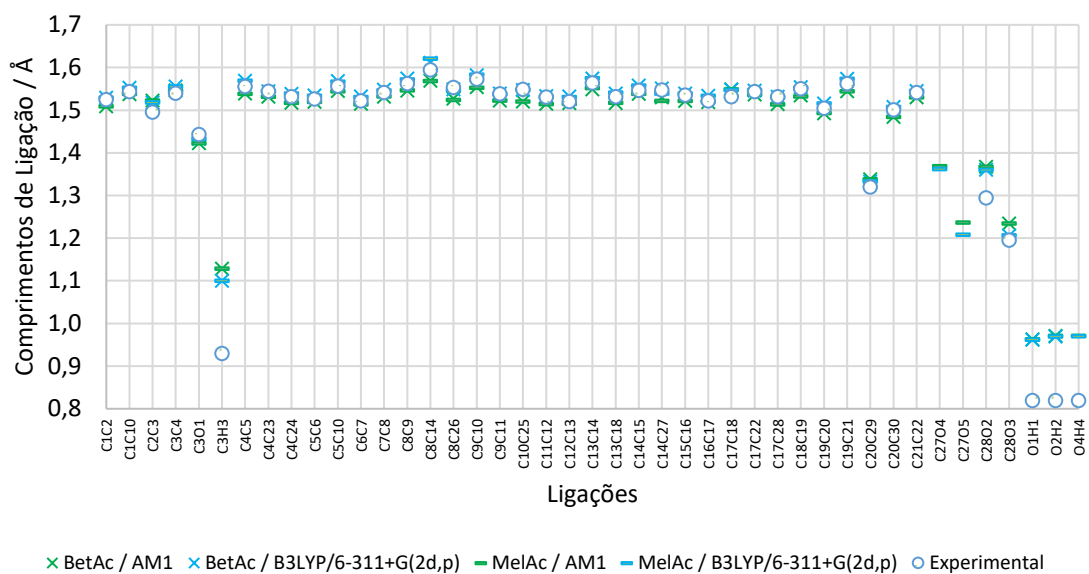


Figura A1. Comprimentos de ligação do BetAc e do MelAc em duas abordagens distintas, e comparação com dados experimentais publicados por Tang³³¹ e colaboradores (2014) para o BetAc.

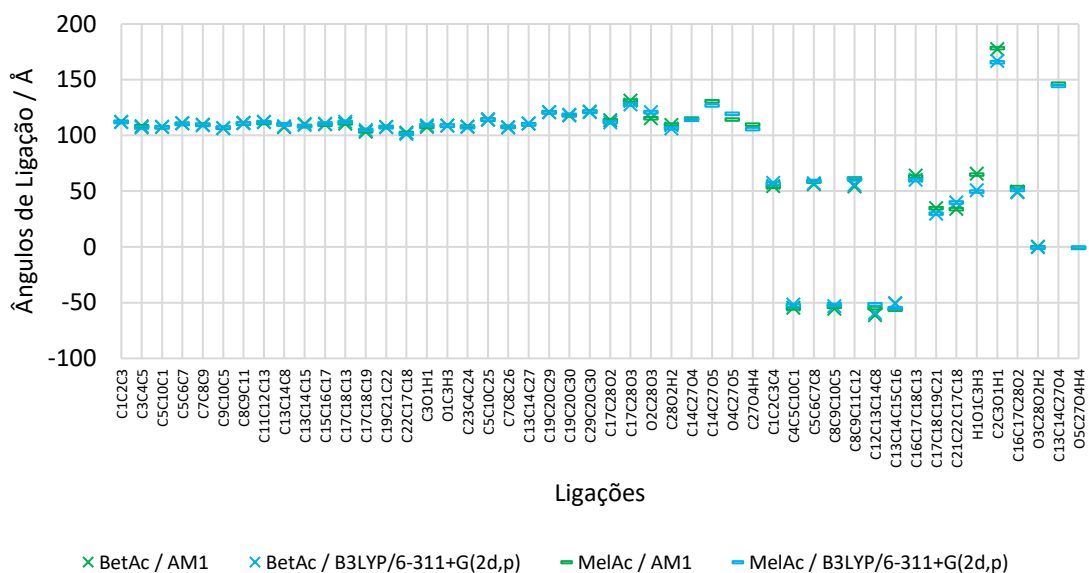


Figura A2. Ângulos de ligação (°) do BetAc e do MelAc em duas abordagens distintas.

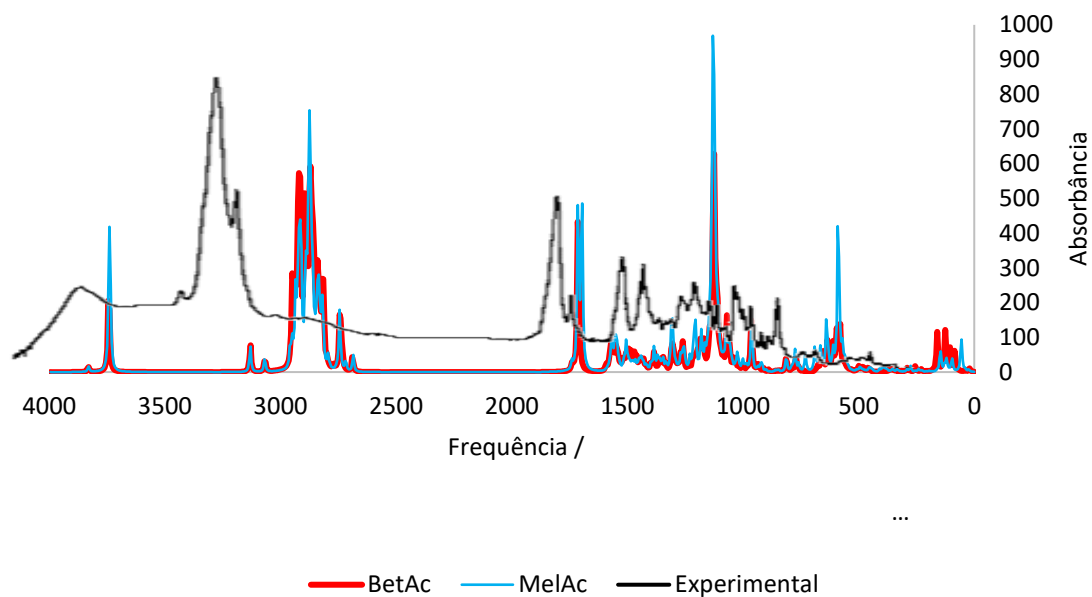


Figura A3. Espectro de IR experimental do BetAc³⁷² (linha escura) e comparação à espectros teóricos do BetAc e do MelAc (OPT>B3LYP/6-31G(d)).

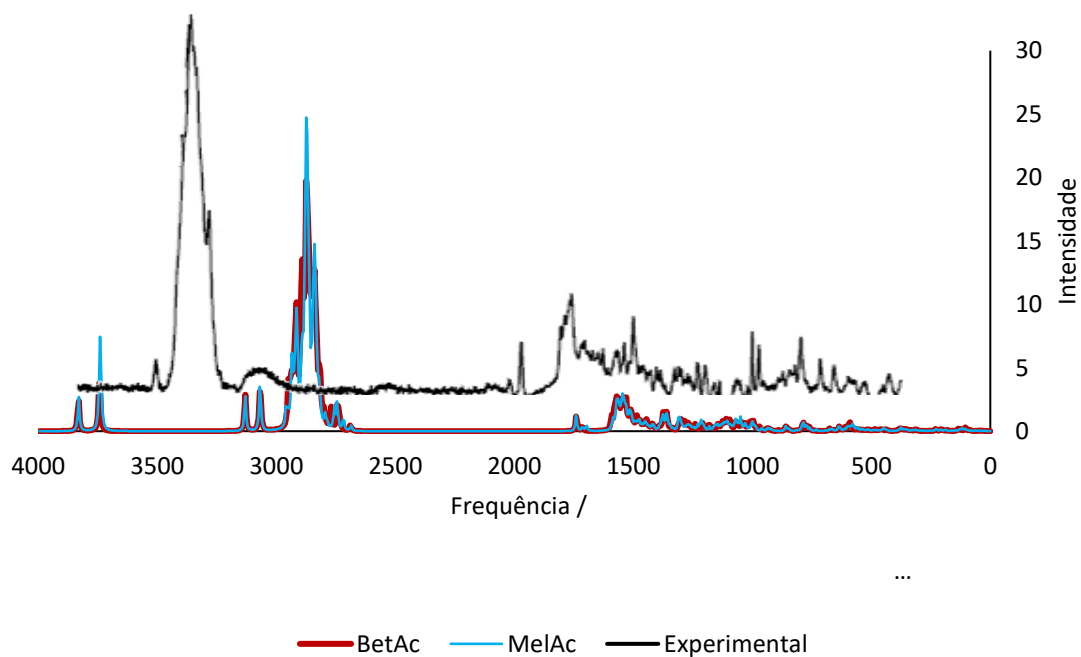


Figura A4. Espectro de RA experimental do BetAc³⁷³ (linha escura) e comparação à espectros teóricos do BetAc e do MelAc (OPT>B3LYP/6-31G(d)).

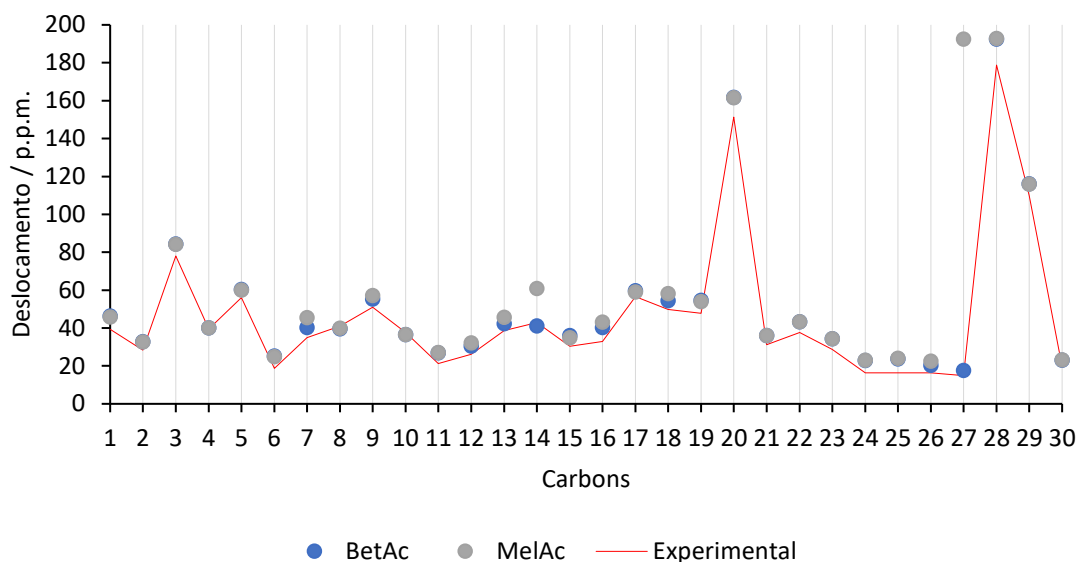


Figura A5. Comparação dos valores experimentais de C-NMR do BetAc¹⁹⁵ com os valores teóricos do BetAc e MelAc (NMR(CHCl₃)//OPT>B3LYP/6-311++G(2d,p)//AM1.

Tabela A3. Parâmetros eletrônicos para moléculas isoladas (1M), e para sistemas 2M e 3M (SP//OPT>AM1).

Parâmetros	BetAc			MelAc		
	1M	2M	3M	1M	2M	3M
E _{HOMO}	-40,248	-40,332	-40,159	-40,187	-40,352	-40,233
E _{LUMO}	4,820	4,448	5,040	4,179	3,763	4,083
E _{HOMO-LUMO}	45,067	44,781	45,200	44,365	44,115	44,316
Moleza (η)	22,533	22,390	22,600	22,183	22,058	22,158
Potencial Químico (μ)	-17,714	-17,942	-17,559	-18,004	-18,294	-18,075
Eletronegatividade (χ)	17,714	17,942	17,559	18,004	18,294	18,075
Índice Eletrofílico (ω)	6,962	7,189	6,822	7,306	7,586	7,372

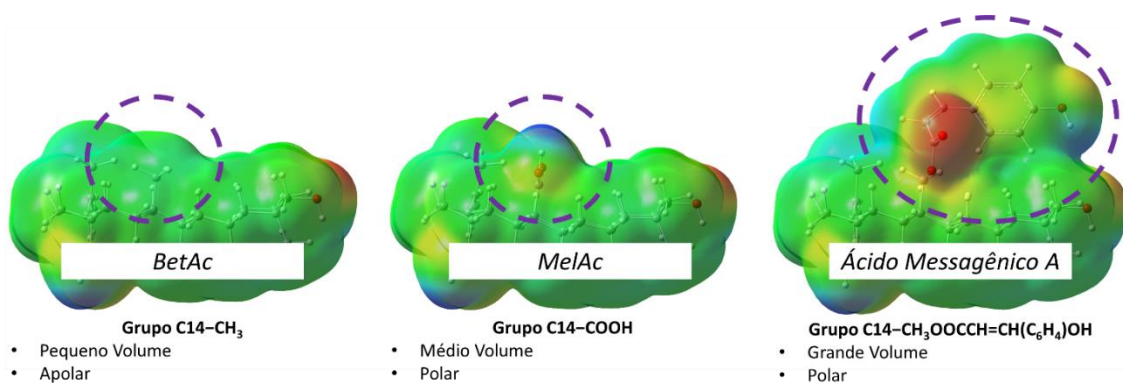


Figura A6. MEPS do BetAc, do MelAc e do Ácido Messagênico A⁵⁷, destacando-se os CG's em C14 e seus aspectos mais marcantes.

Tabela A4. Estabilização dos agrupamentos moleculares devido às interações intermoleculares (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1 e SP(Solv)//OPT>B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1).

Composto	Estabilização / $\text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$			
	2M (em GP)	3M (em GP)	3M com CHCl_3	3M com $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
BetAc	17,051	-68,557	-37,637	-24,975
MelAc	9,423	-59,724	-29,345	-17,122

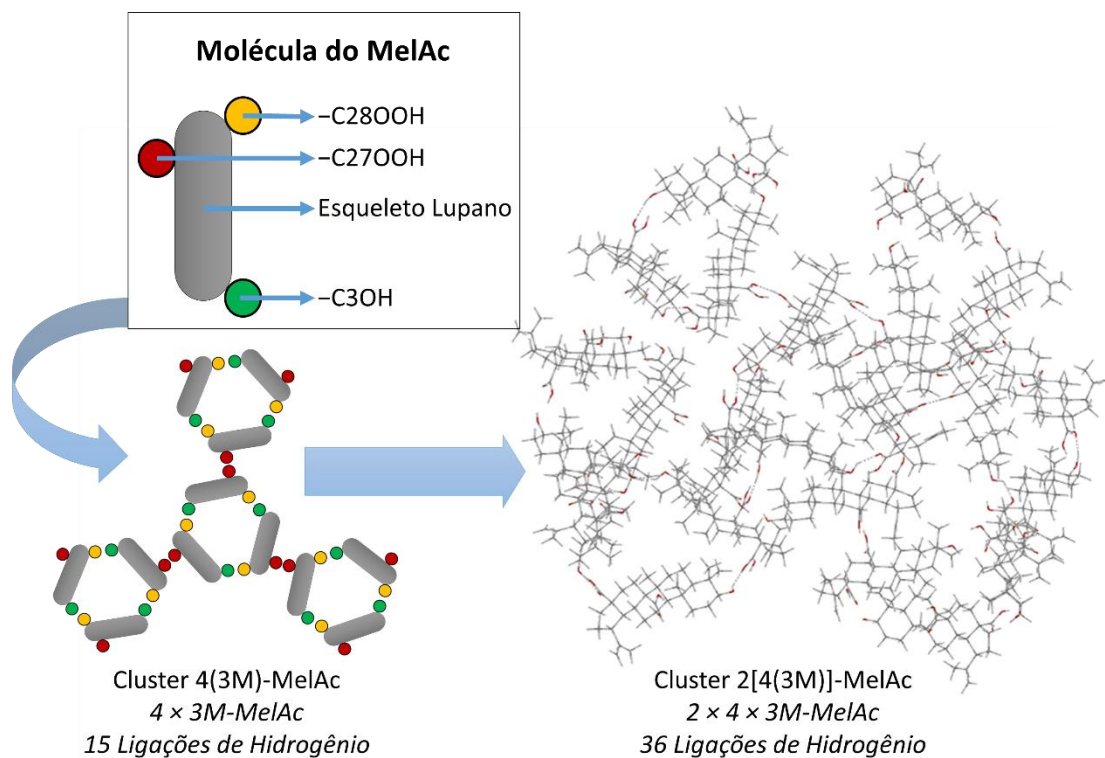


Figura A7. Interações dos grupos polares do MelAc para expansão de aglomerado até formação de *cluster* teórico com 24 moléculas e 36 interações polares intensas.

Tabela A5. Principais CG's dos LPT's e de seus derivados não-nitrogenados (LPT-D's).

Composto	Diferenças dos CG's			
	C3	C14	C17	C19
Bet	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28H ₂ OH	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
Bet-D1	C3-O1CH ₃	C14-C27H ₃	C17-C28H ₂ OCH ₃	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
Bet-D2	C3=O1	C14-C27H ₃	C17-C28H ₂ OH	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
Bet-D3	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28H ₂ OH	C19-C20(CH ₃) ₂ H
Bet-D4	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28H ₂ OH	C19-C20(CH ₃)=O
BetAc	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28OOH	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
BetAc-D1 ^a	C3-O1CH ₃	C14-C27H ₃	C17-C28OOCH ₃	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
BetAc-D2 ^{a,b}	C3=O1	C14-C27H ₃	C17-C28OOH	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
BetAc-D3 ^a	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28OOH	C19-C20(CH ₃) ₂ H
BetAc-D4 ^{a,b}	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28OOH	C19-C20(CH ₃)=O
Lup	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28H ₃	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
Lup-D1	C3-O1CH ₃	C14-C27H ₃	C17-C28H ₃	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
Lup-D2 ^c	C3=O1	C14-C27H ₃	C17-C28H ₃	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
Lup-D3	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28H ₃	C19-C20(CH ₃) ₂ H
Lup-D4	C3-O1H	C14-C27H ₃	C17-C28H ₃	C19-C20(CH ₃)=O
MelAc	C3-O1H	C14-C27OOH	C17-C28OOH	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
MelAc-D1	C3-O1CH ₃	C14-C27OOCH ₃	C17-C28OOCH ₃	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
MelAc-D2	C3=O1	C14-C27OOH	C17-C28OOH	C19-C20(CH ₃)=CH ₂
MelAc-D3	C3-O1H	C14-C27OOH	C17-C28OOH	C19-C20(CH ₃) ₂ H
MelAc-D4	C3-O1H	C14-C27OOH	C17-C28OOH	C19-C20(CH ₃)=O

^aPublicado por Baratto⁶⁰ e colaboradores (2013). ^bPublicado por Yogeewari⁵⁹ e colaboradores (2005). ^cPublicado por Prachayasittikul¹⁷³ e colaboradores (2010).

Tabela A6. A_ϕ e ΔE_{Scan} das principais conformações do C3-O1H em todos os LPT's.

Conformação	A_ϕ do C2C3O1H1 / °				ΔE_{Scan} / kJ×mol ⁻¹			
	Bet	BetAc	Lup	MelAc	Bet	BetAc	Lup	MelAc
C _{Min} -A1	-52,875	-52,352	-52,732	-52,326	0,000	0,000	0,000	0,000
C _{Max} -A1	7,125	7,648	7,268	7,674	4,901	4,941	5,004	4,737
C _{Min} -A2	57,125	57,648	57,268	57,674	1,545	1,652	1,699	1,425
C _{Max} -A2	122,125	122,648	122,268	122,674	6,459	6,581	6,628	6,508
C _{Min} -A3	167,125	167,648	167,268	167,674	3,870	3,917	3,958	4,010
C _{Max} -A3	-127,875	-127,352	-127,732	-127,326	14,339	14,316	14,374	14,647

Tabela A7. A_ϕ e ΔE_{Scan} para as principais conformações do C14-C27OOH no MelAc.

Conformação	A_ϕ do C2C3O1H1 / °	ΔE_{Scan} / kJ×mol ⁻¹
C _{Min} -B1	149,957	0,000
C _{Max} -B1	-100,043	22,131
C _{Min} -B2	-30,043	5,014
C _{Max} -B2	9,957	15,208
C _{Min} -B3	39,957	11,962
C _{Max} -B3	79,957	19,249

Tabela A8. A_ϕ e ΔE_{Scan} das principais conformações primárias do C17–C28H₂OH no Bet, considerando o ângulo diédrico C16C17C28O2.

Conformação	A_ϕ do C2C3O1H1 / °	ΔE_T / kJ×mol ⁻¹
C _{Min} -C1 ^a	-62,823	0,000
C _{Max} -C1	2,177	17,480
C _{Min} -C2 ^a	62,177	1,886
C _{Max} -C2	117,177	17,543
C _{Min} -C3 ^a	172,177	4,666
C _{Max} -C3	-122,823	13,995
C _{Min} *-C4 ^b	-67,823	1,067
C _{Max} *-C4 ^b	-62,823	1,091

^aO C_{Min}-C1, o C_{Min}-C2 e o C_{Min}-C3 são as orientações α , β e γ da ligação C28–O2, respectivamente. ^bConformações inconsistentes devido a complicações durante a OPT.

Tabela A9. A_ϕ e ΔE_{Scan} das principais conformações secundárias do C17–C28H₂OH no Bet, considerando o ângulo diédrico C17C28O2H2, com o ρ sendo a orientação da ligação C28–O2.

Conformação	A_ϕ do C17C28O2H2 ^a / °			ΔE_{Scan} / kJ×mol ⁻¹		
	$\lambda = \alpha$	$\lambda = \beta$	$\lambda = \gamma$	$\lambda = \alpha$	$\lambda = \beta$	$\lambda = \gamma$
C _{Min} -C λ 1	-178,881	62,961	-65,238	0,000	0,000	0,000
C _{Max} -C λ 1	-128,881	122,961	14,762	2,814	5,954	20,844
C _{Min} -C λ 2	-83,881	177,961	84,762	0,172	1,274	5,675
C _{Max} -C λ 2	-3,881	-122,039	124,762	21,776	5,309	7,841
C _{Min} -C λ 3	76,119	-67,039	179,762	1,511	0,368	3,852
C _{Max} -C λ 3	126,119	-2,039	-125,238	4,313	11,122	7,373
C _{Min} *-C λ 4 ^b	176,119	–	–	1,011	–	–
C _{Max} *-C λ 4 ^b	-178,881	–	–	1,066	–	–

^aCom ligação C28–O2 em orientação α , β e γ . ^bConformações inconsistentes devido a complicações durante a OPT.

Tabela A10. A_ϕ e ΔE_{Scan} para as principais conformações do C17–C28OOH, considerando o ângulo diédrico C16C17C28O2.

Conformação	A_ϕ do C17C28O2H2 / °		ΔE_T / kJ×mol ⁻¹	
	BetAc	MelAc	BetAc	MelAc
C _{Min} -C1	50,693	53,553	0,000	0,000
C _{Max} -C1	125,693	108,553	8,898	5,752
C _{Min} -C2	150,693	153,553	5,185	3,778
C _{Max} -C2	-174,307	-176,447	6,846	5,114
C _{Min} -C3	-159,307	-161,447	5,935	4,563
C _{Max} -C3	-109,307	-101,447	11,945	12,108
C _{Min} -C4	-94,307	-36,447	11,820	7,432
C _{Max} -C4	-74,307	-11,447	12,289	8,306

Tabela A11. A_ϕ e ΔE_{scan} para as principais conformações do C19–C20(CH₃)=CH₂, considerando o ângulo diédrico C18C19C20C29.

Conformação	A_ϕ do C18C19C20C29 / °				ΔE_T / kJ×mol ⁻¹			
	Bet	BetAc	Lup	MelAc	Bet	BetAc	Lup	MelAc
C _{Min} -D1	135,887	135,527	135,984	136,619	0,000	0,000	0,000	0,000
C _{Max} -D1	-139,113	-144,473	-139,016	-168,381	39,767	34,271	41,092	31,472
C _{Min} -D2	-29,113	-24,473	-29,016	-163,381	4,815	4,144	4,990	31,123
C _{Max} -D2	55,887	55,527	55,984	-143,381	42,813	37,178	44,462	32,723
C _{Min} -D3	–	–	–	-108,381	–	–	–	27,724
C _{Max} -D3	–	–	–	-103,381	–	–	–	27,933
C _{Min} -D4	–	–	–	-13,381	–	–	–	4,384
C _{Max} -D4	–	–	–	56,619	–	–	–	42,748

Figura A8. Valores teóricos de LogP e de solubilidade em água para os LPT's e derivados (obtidos com parametrização clássica no *MarvinSketch*).

Composto ^a	LogP ^b	LogS ^c	Solubilidade em Água ^c / $\mu\text{g}\times\text{ml}^{-1}$
Bet	6,167	-7,150	0,785
Bet-D1	7,454	-7,480	0,564
Bet-D2	6,731	-7,350	0,643
Bet-D3	6,515	-7,850	0,390
Bet-D4	5,049	-5,770	3,120
Bet-N1R	8,717	-7,870	0,382
Bet-N1S	8,717	-7,870	0,382
BetAc	6,640	-4,790	8,312
BetAc-D1	7,429	-7,660	0,471
BetAc-D2	7,203	-4,990	6,806
BetAc-D3	6,987	-5,520	4,006
BetAc-D4	5,521	-3,240	39,164
BetAc-N1R	9,251	-5,490	4,128
BetAc-N1S	9,251	-5,490	4,128
BetAc-N2	7,518	-6,240	1,950
BetAc-N3	7,210	-6,480	1,534
BetAc-N4	7,655	-6,800	1,114
BetAc-N5	5,793	-2,810	60,205
Lup	7,448	-9,100	0,112
Lup-D1	8,091	-9,180	0,103
Lup-D2	8,012	-9,300	0,091
Lup-D3	7,796	-9,800	0,055
Lup-D4	6,329	-7,490	0,559
Lup-N1R	10,019	-9,870	0,052
Lup-N1S	10,019	-9,870	0,052
MelAc	5,831	-0,140	869,358
MelAc-D1	6,766	-6,110	2,221
MelAc-D2	6,395	-0,280	755,784
MelAc-D3	6,179	-0,890	410,656
MelAc-D4	4,713	0,000	1000,000
MelAc-N1R	8,482	-0,700	496,585
MelAc-N1S	8,482	-0,700	496,585
MelAc-N2	6,710	-6,080	2,288
MelAc-N3	6,402	-5,660	3,483
MelAc-N4	6,846	-5,860	2,851
MelAc-N5	5,024	-3,510	29,897

^aOPT>B3LYP/6-311G(2d,p). ^cEm pH 7,4.

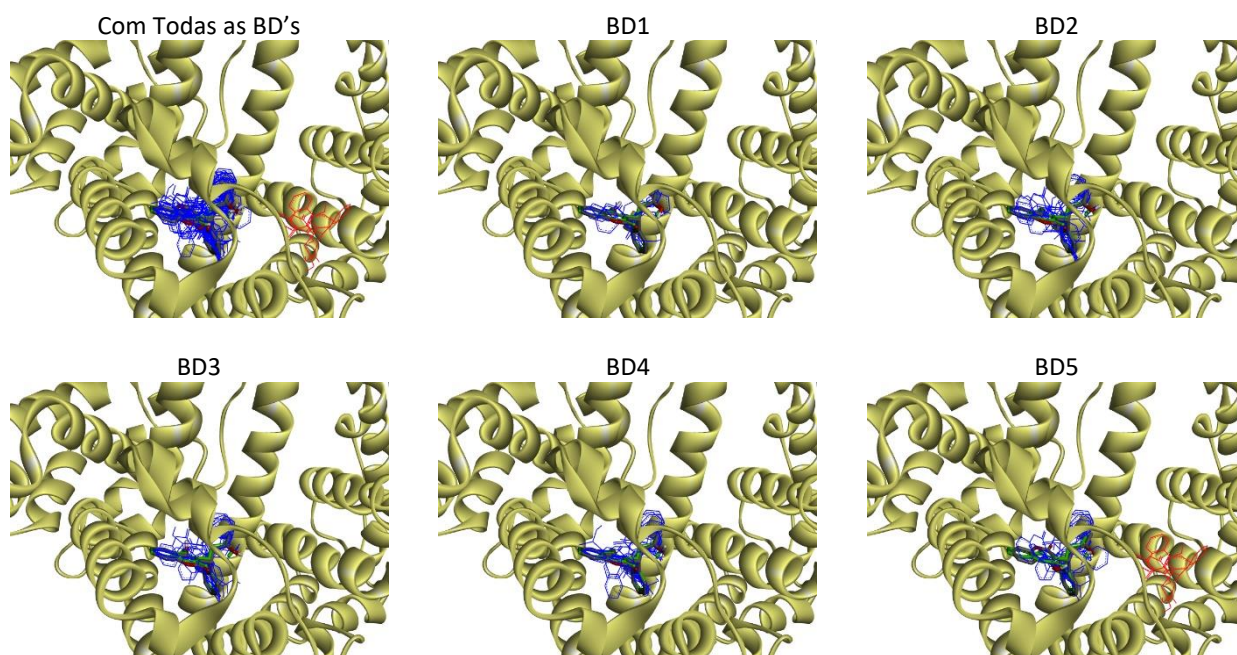


Figura A9. Modos de acoplamento do *redocking* na P1R1 da 2BXD, com OL1 na configuração espacial original (tubos em verde), M1 do *ADVina* (tubos em cores por tipo de átomo), e outros modos mais próximos (linhas em azul) e mais afastados (linhas vermelhas) da centralização definida.

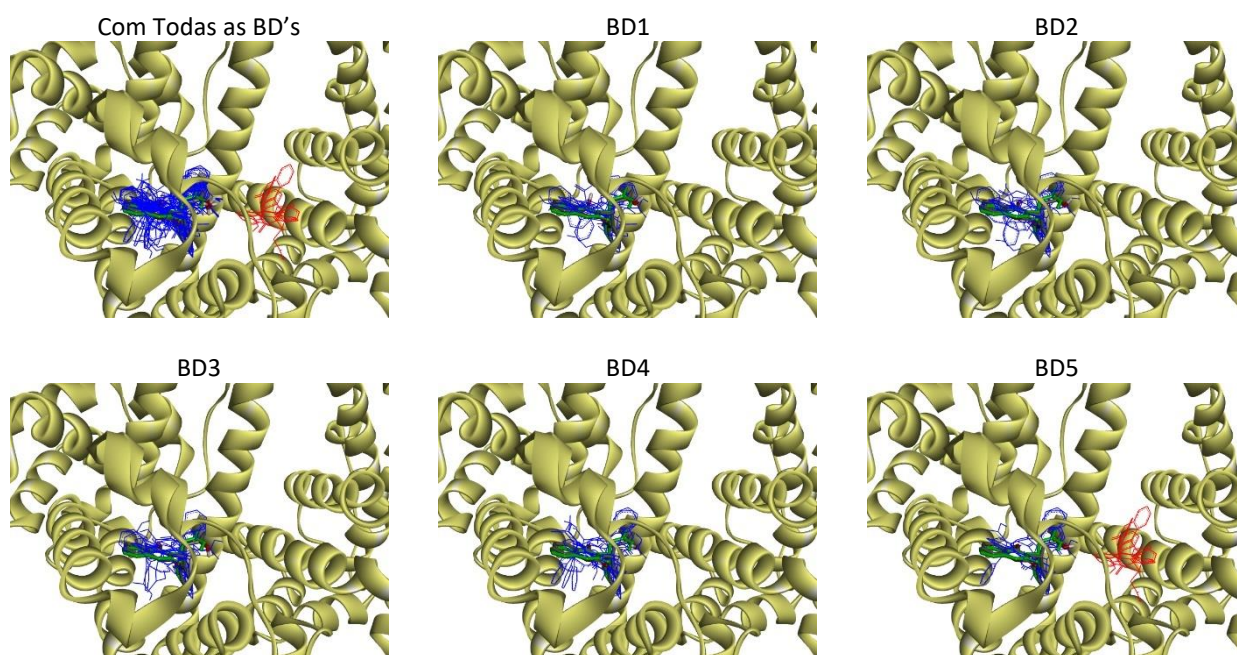


Figura A10. Modos de acoplamento do *redocking* na P2R1 da 2BXD, com OL2 na configuração espacial original (tubos em verde), M1 do *ADVina* (tubos em cores por tipo de átomo), e outros modos mais próximos (linhas em azul) e mais afastados (linhas vermelhas) da centralização definida.

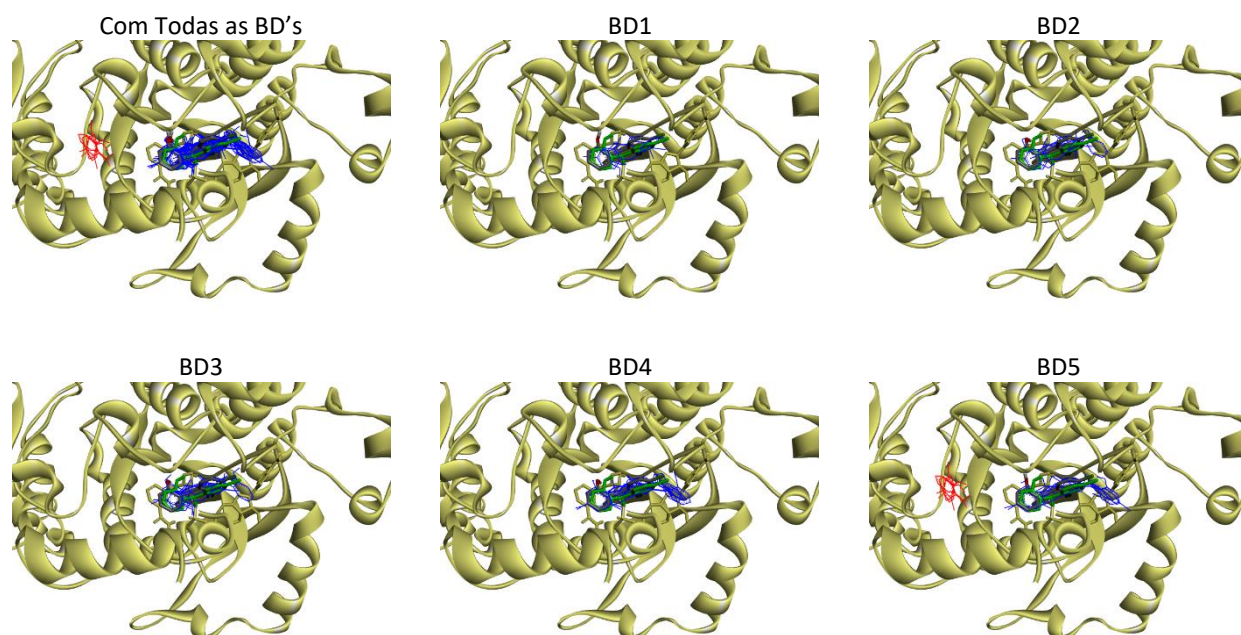


Figura A11. Modos de acoplamento do *redocking* na P1R1 da 1NHW, com OL1 na configuração espacial original (tubos em verde), M1 do *ADVina* (tubos em cores por tipo de átomo), e outros modos mais próximos (linhas em azul) e mais afastados (linhas vermelhas) da centralização definida.

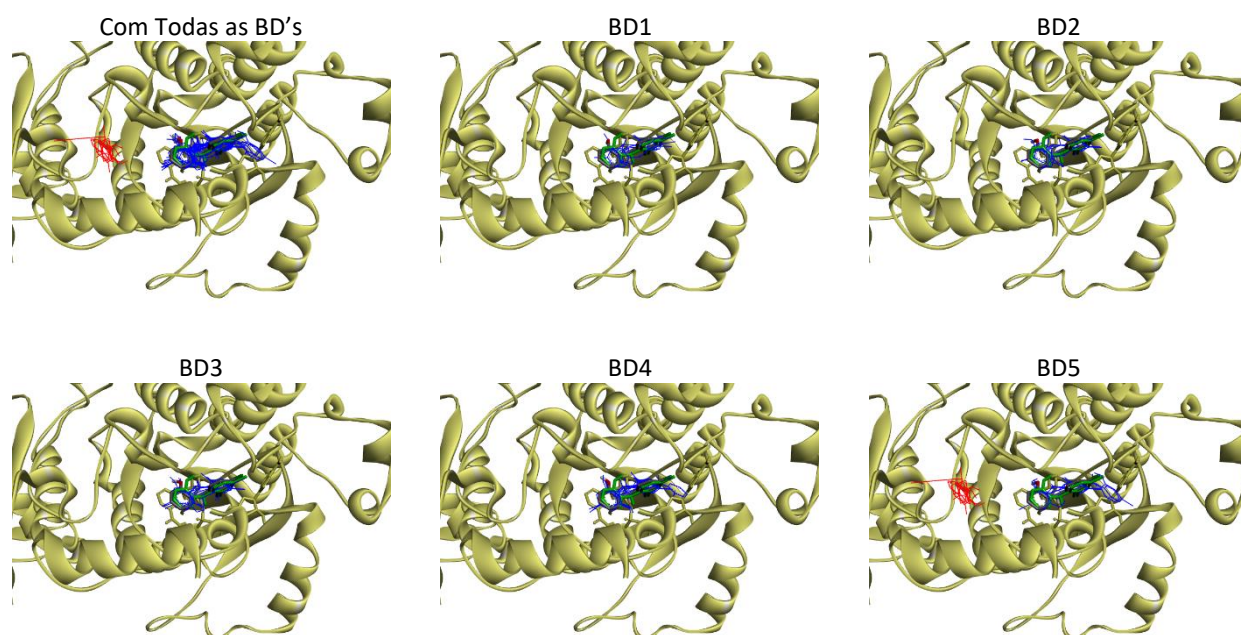


Figura A12. Modos de acoplamento do *redocking* na P2R1 da 1NHW, com OL2 na configuração espacial original (tubos em verde), M1 do *ADVina* (tubos em cores por tipo de átomo), e outros modos mais próximos (linhas em azul) e mais afastados (linhas vermelhas) da centralização definida.

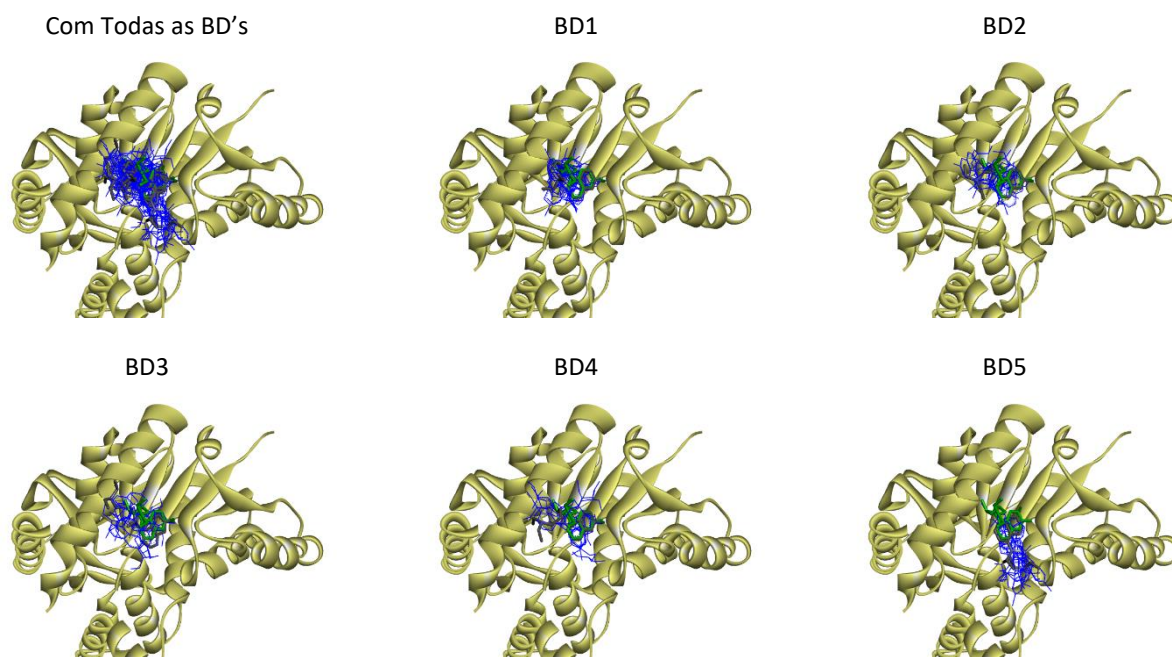


Figura A13. Modos de acoplamento do *redocking* na P1R1 da 1CET, com OL1 na configuração espacial original (tubos em verde), M1 do *ADVina* (tubos em cores por tipo de átomo), e outros modos mais próximos (linhas em azul) e mais afastados (linhas vermelhas) da centralização definida.

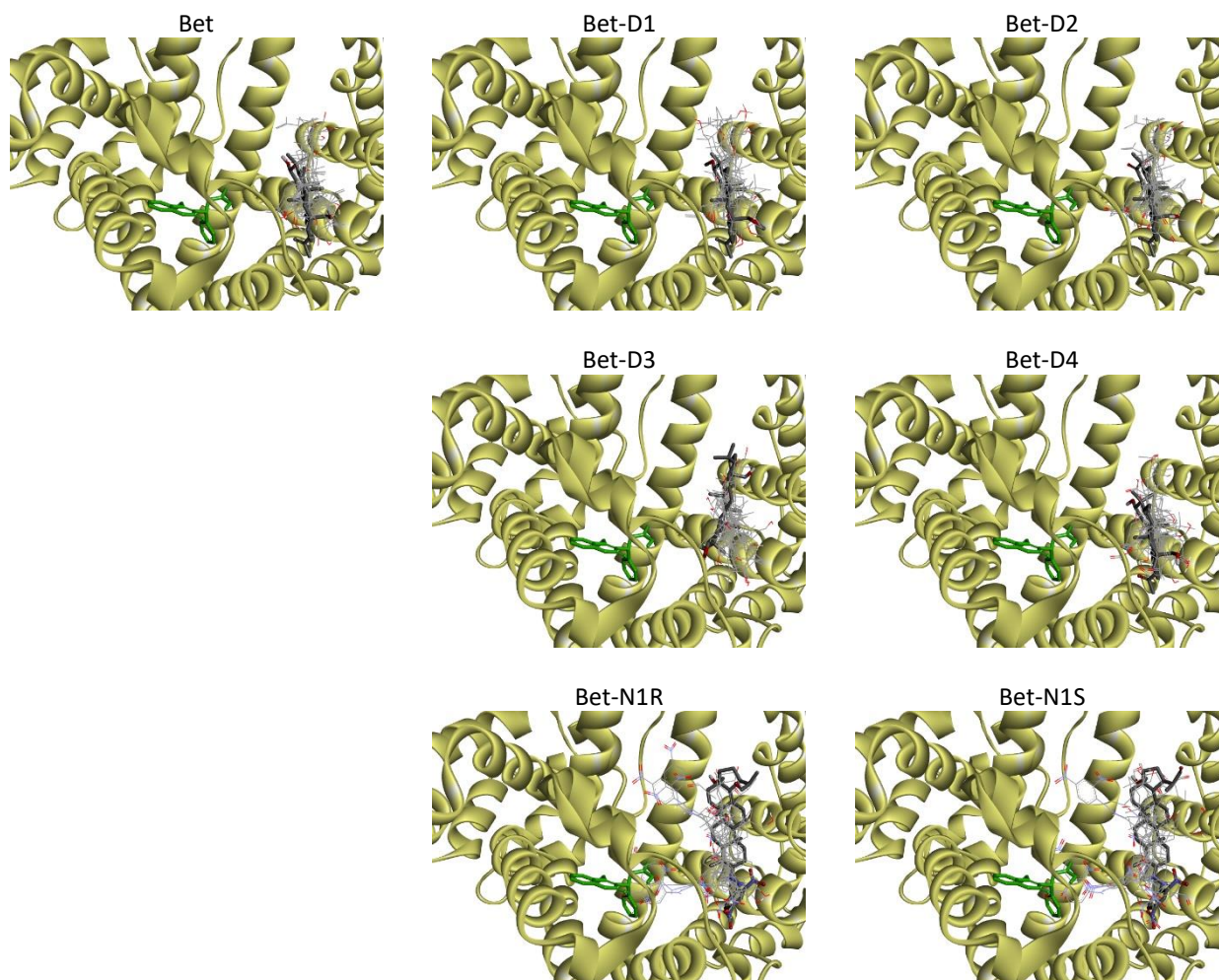


Figura A14. Modos de acoplamento da Bet e de seus derivados na P1R1 da 2BXD, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

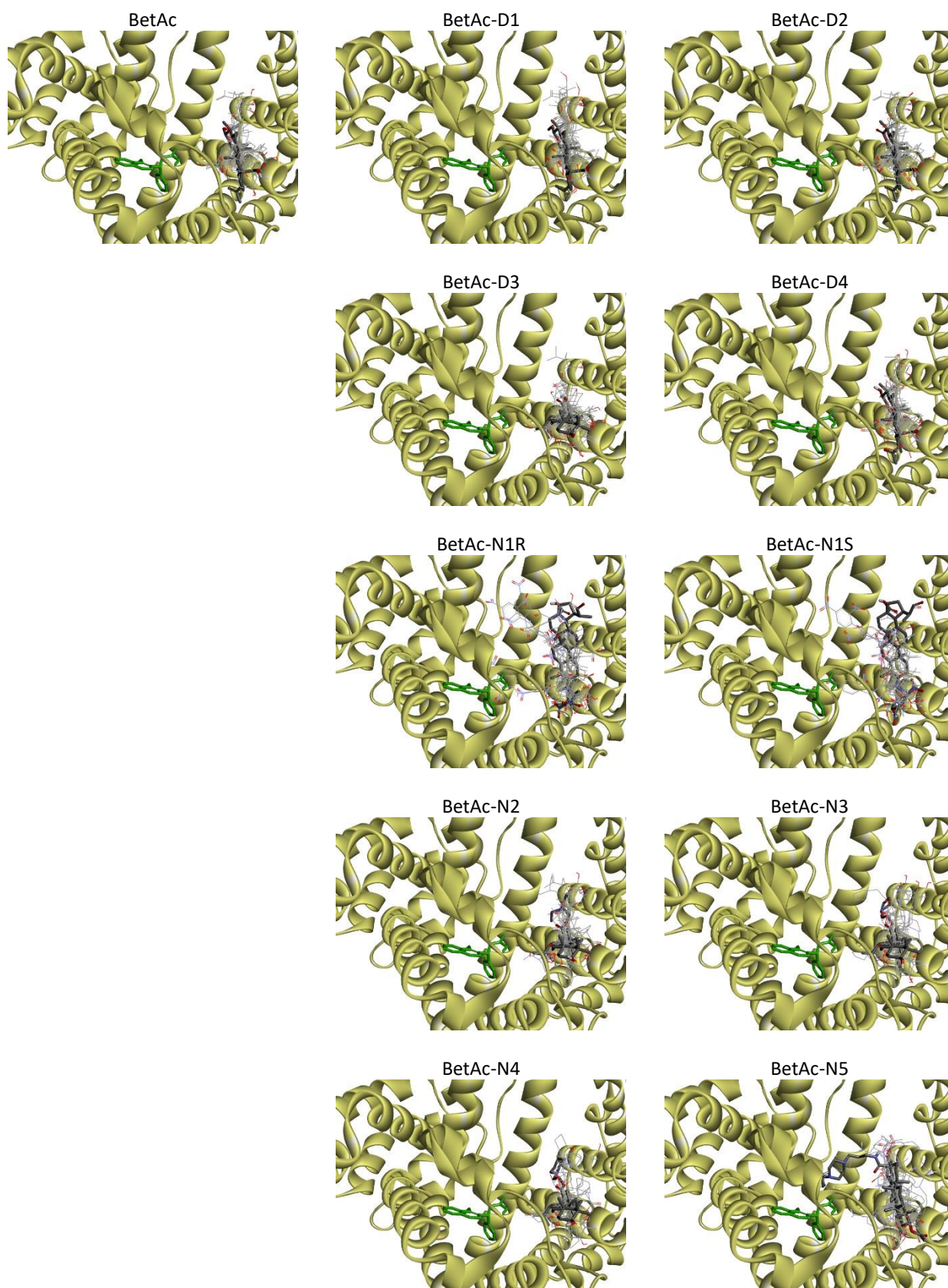


Figura A15. Modos de acoplamento do BetAc e de seus derivados na P1R1 da 2BXD, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

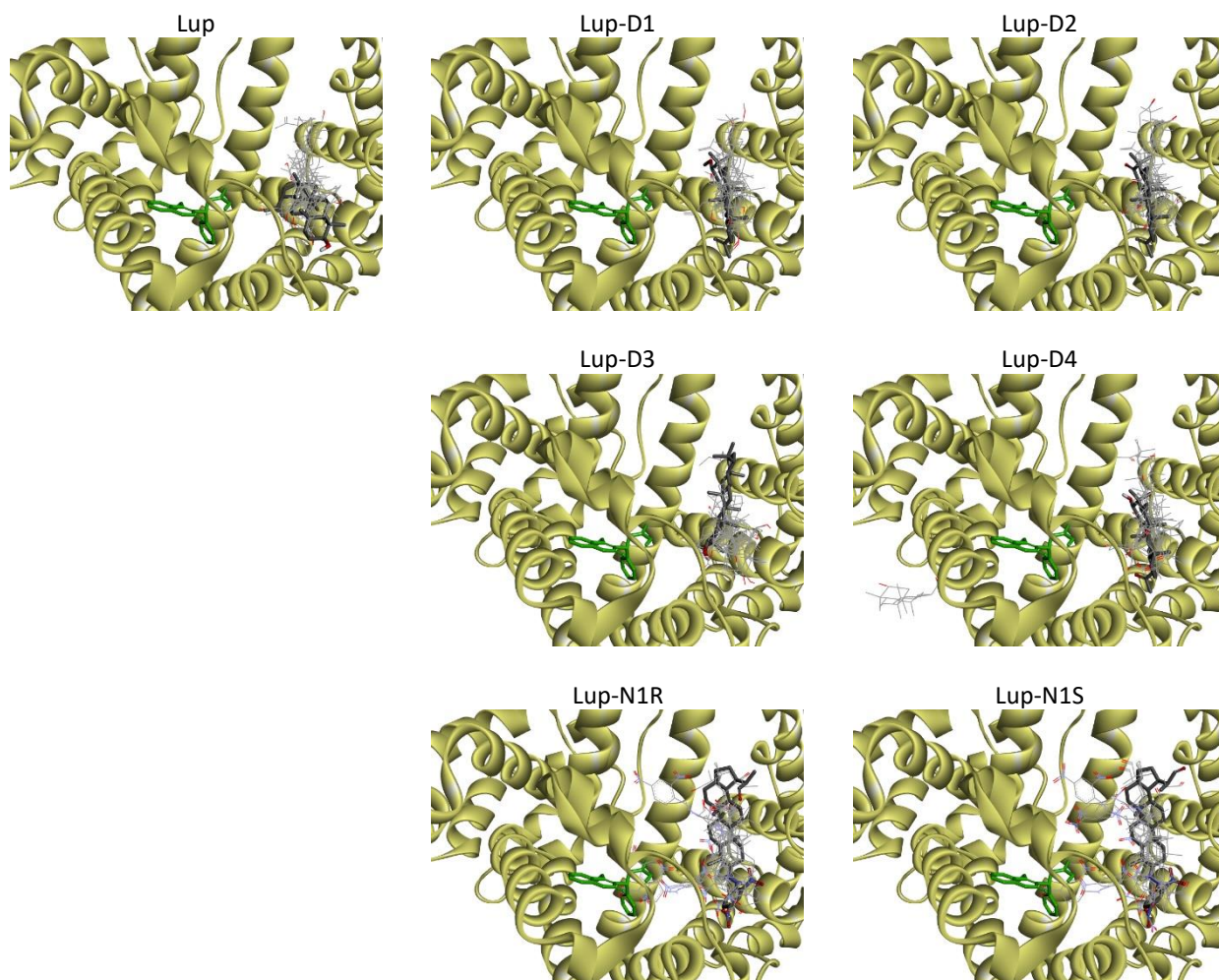


Figura A16. Modos de acoplamento da Lup e de seus derivados na P1R1 da 2BXD, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

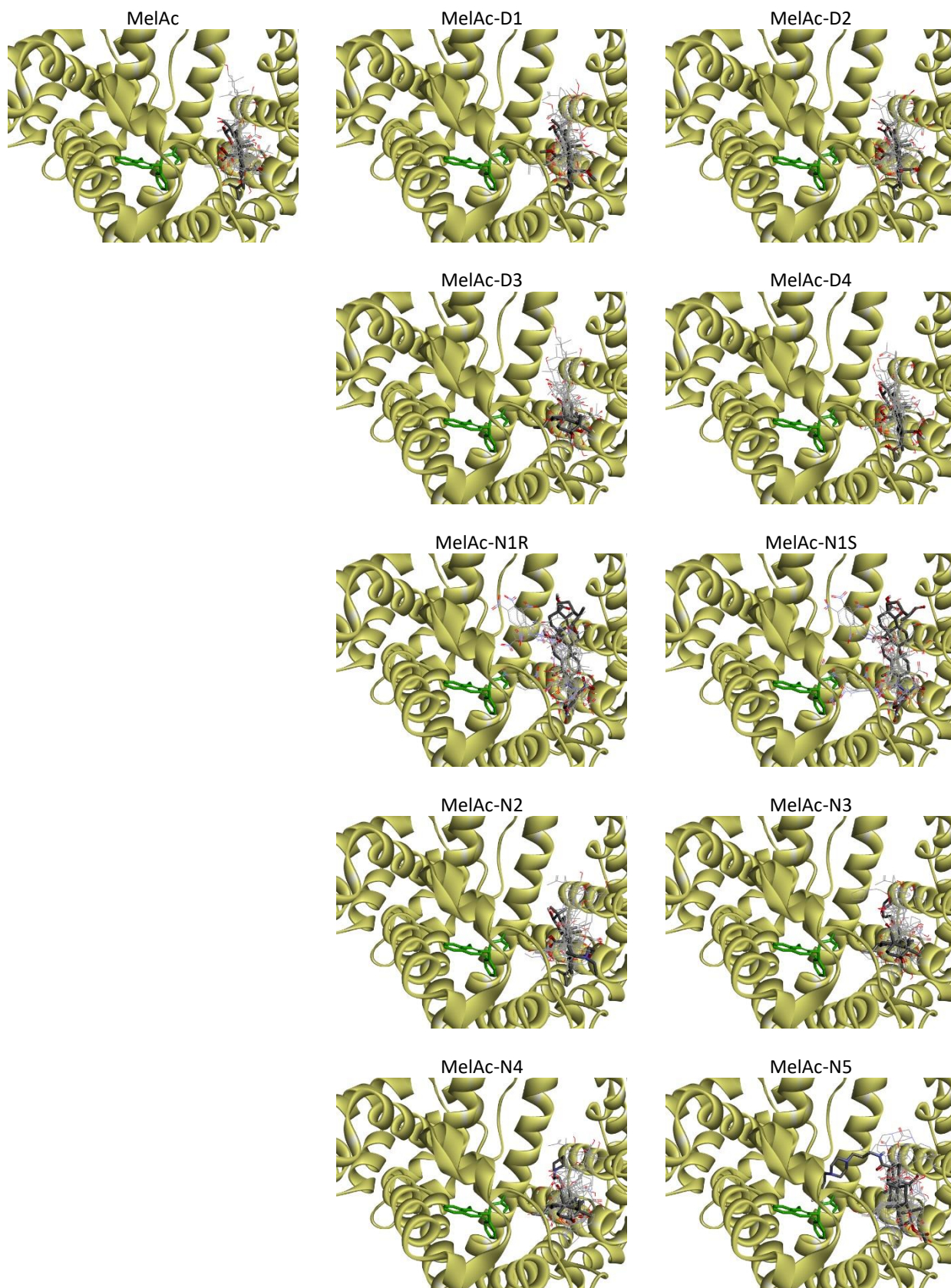


Figura A17. Modos de acoplamento do MelAc e de seus derivados na P1R1 da 2BXD, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

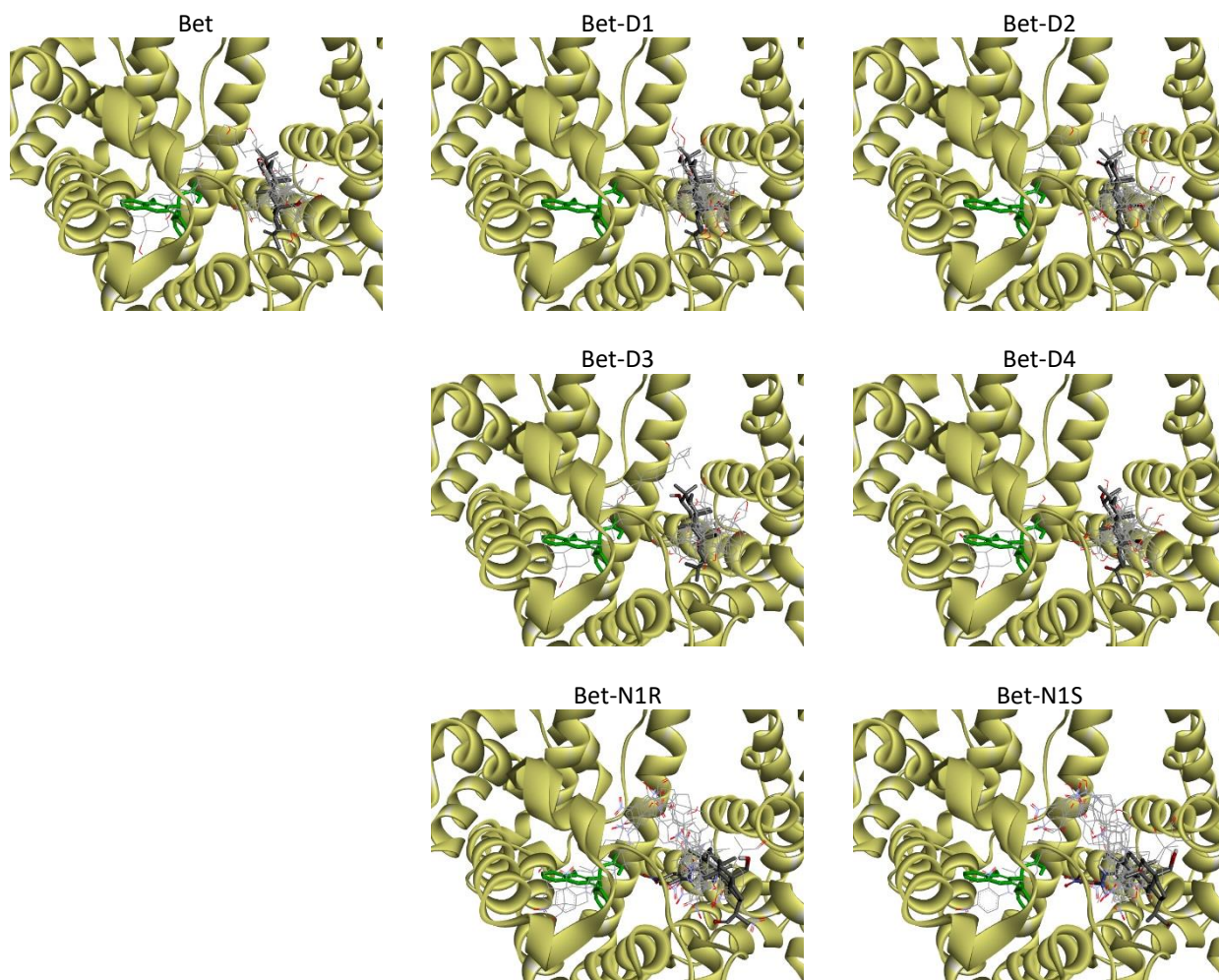


Figura A18. Modos de acoplamento da Bet e de seus derivados na P2R1 da 2BXD, com o OL2 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

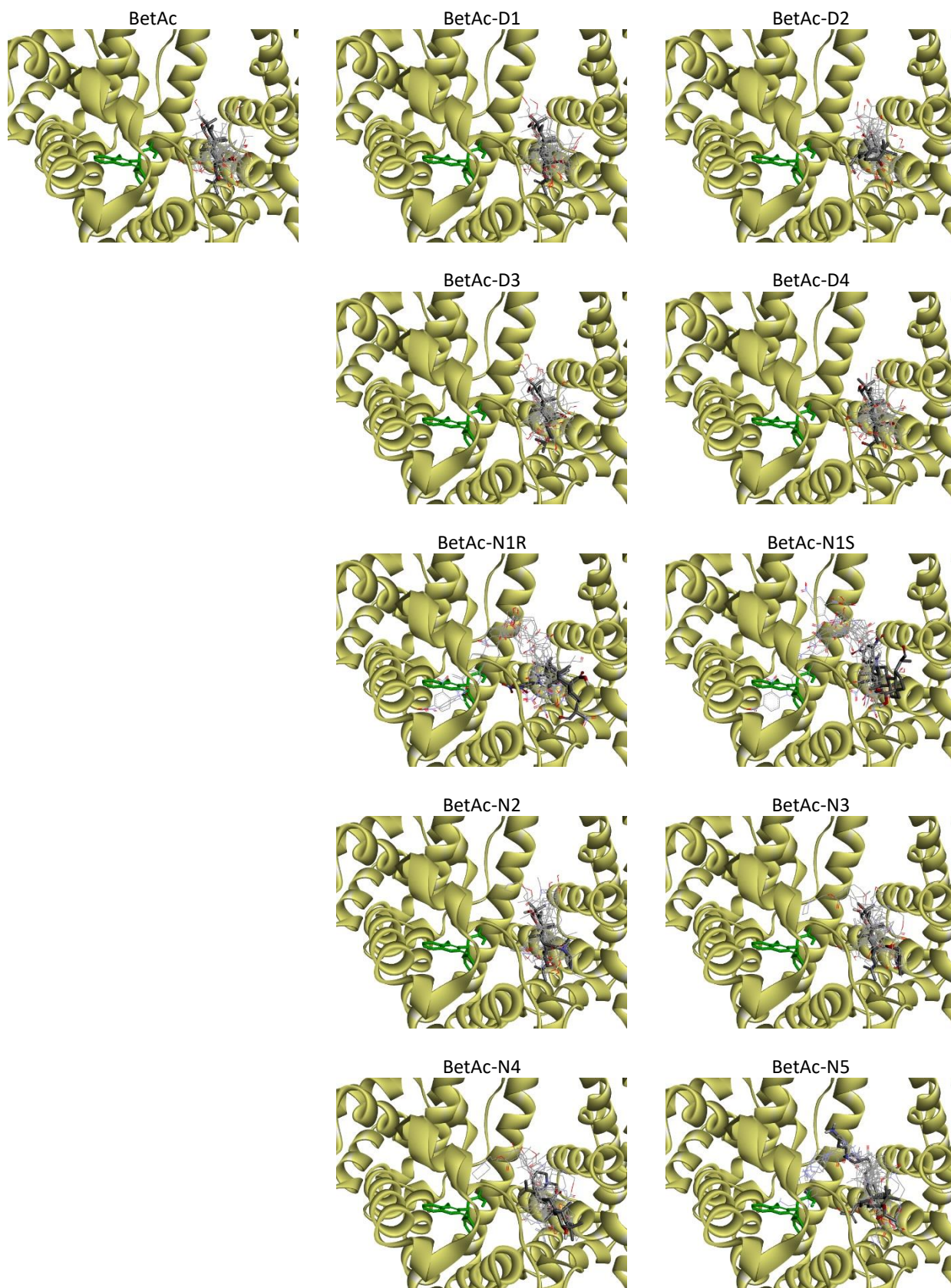


Figura A19. Modos de acoplamento do BetAc e de seus derivados na P2R1 da 2BXD, com o OL2 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

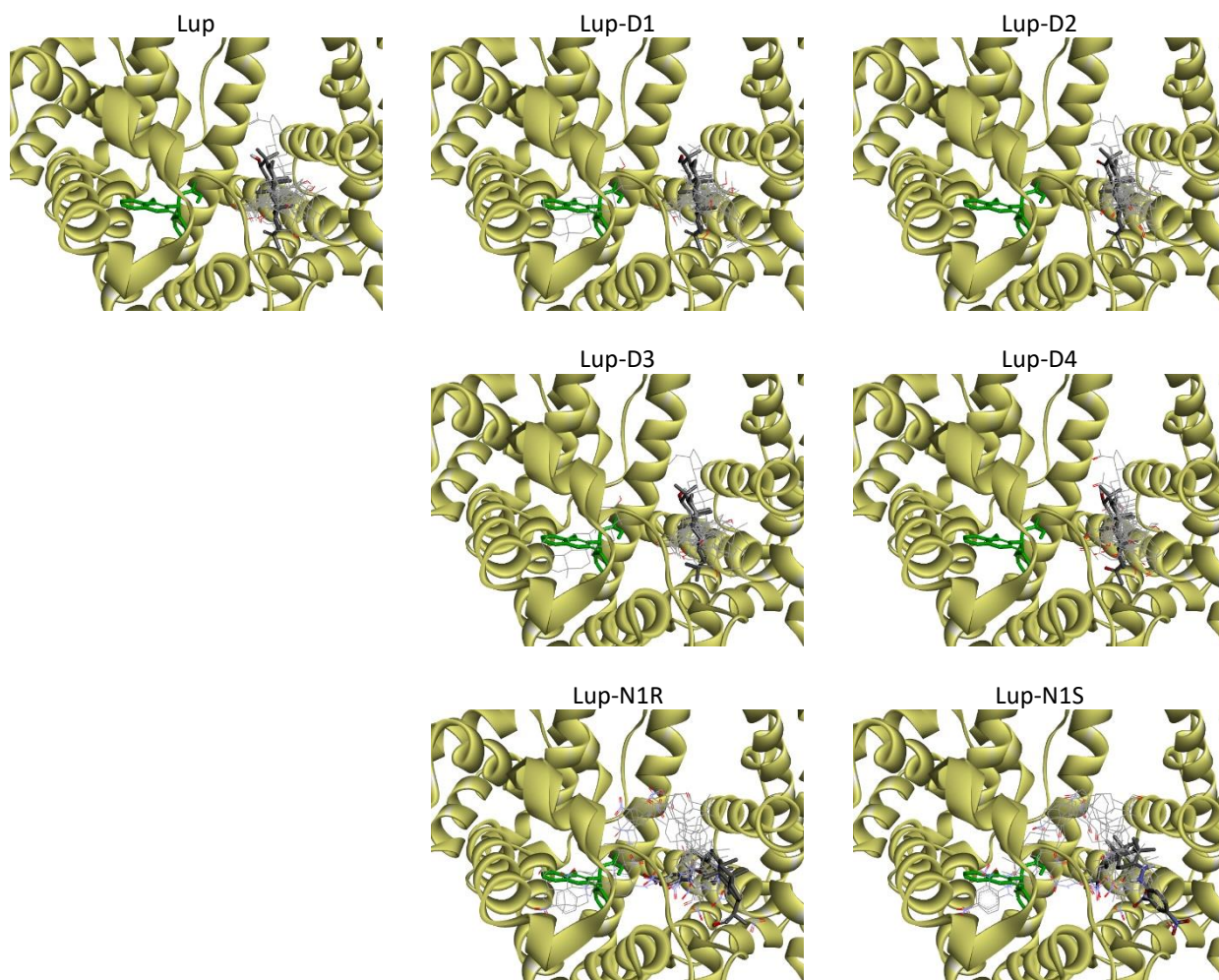


Figura A20. Modos de acoplamento da Lup e de seus derivados na P2R1 da 2BXD, com o OL2 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

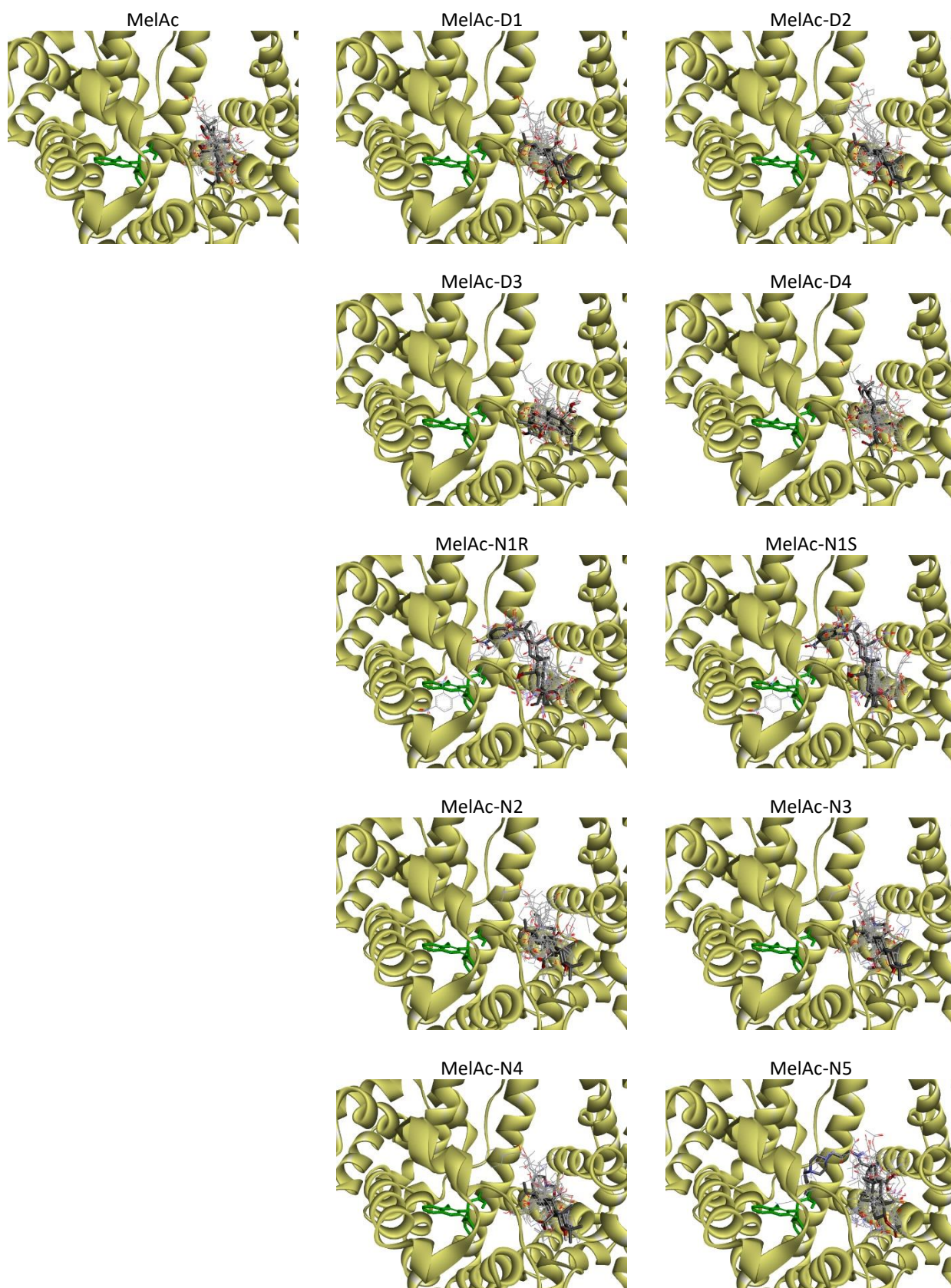


Figura A21. Modos de acoplamento do MelAc e de seus derivados na P2R1 da 2BXD, com o OL2 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

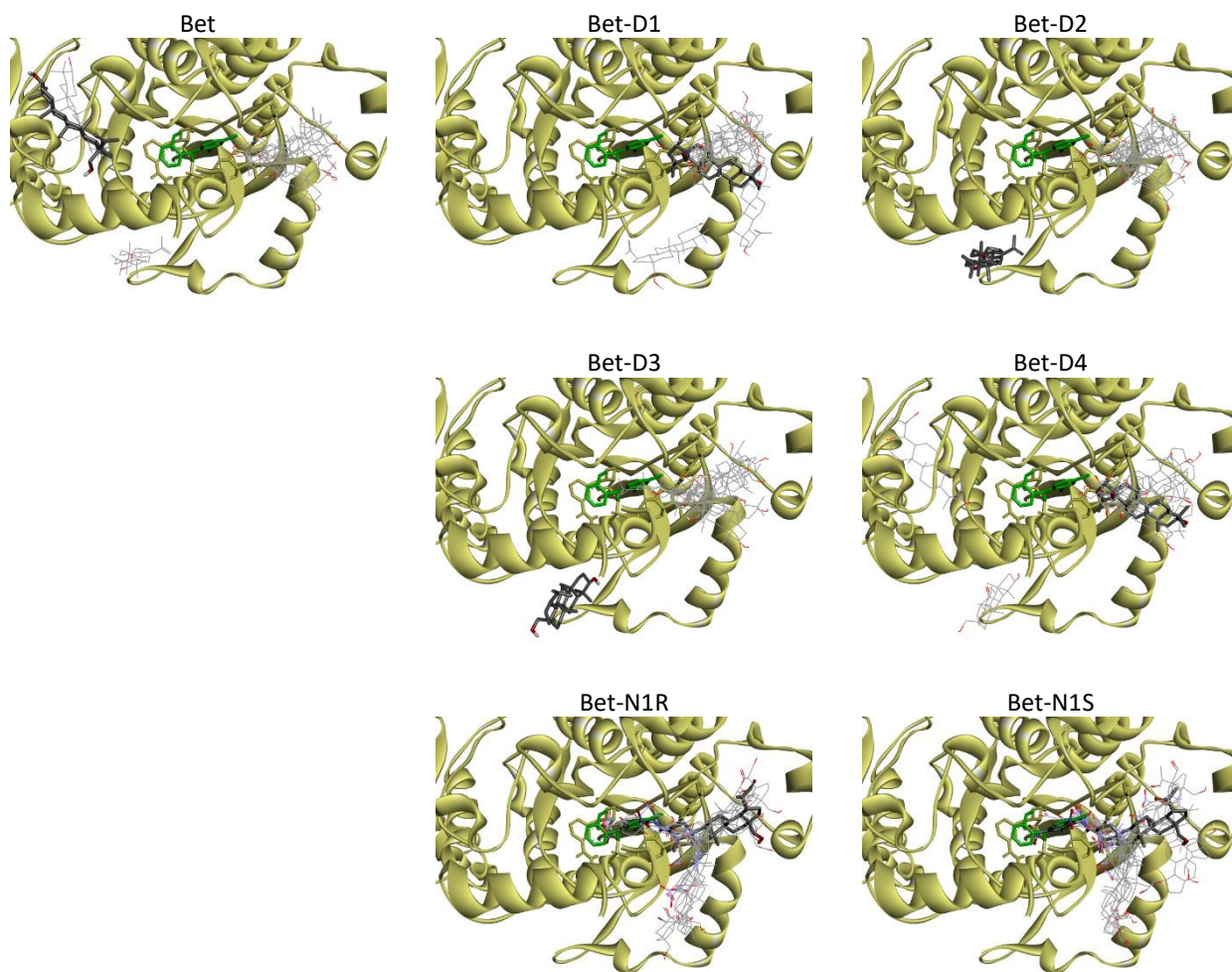


Figura A22. Modos de acoplamento da Bet e de seus derivados na P1R1 da 1NHW, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

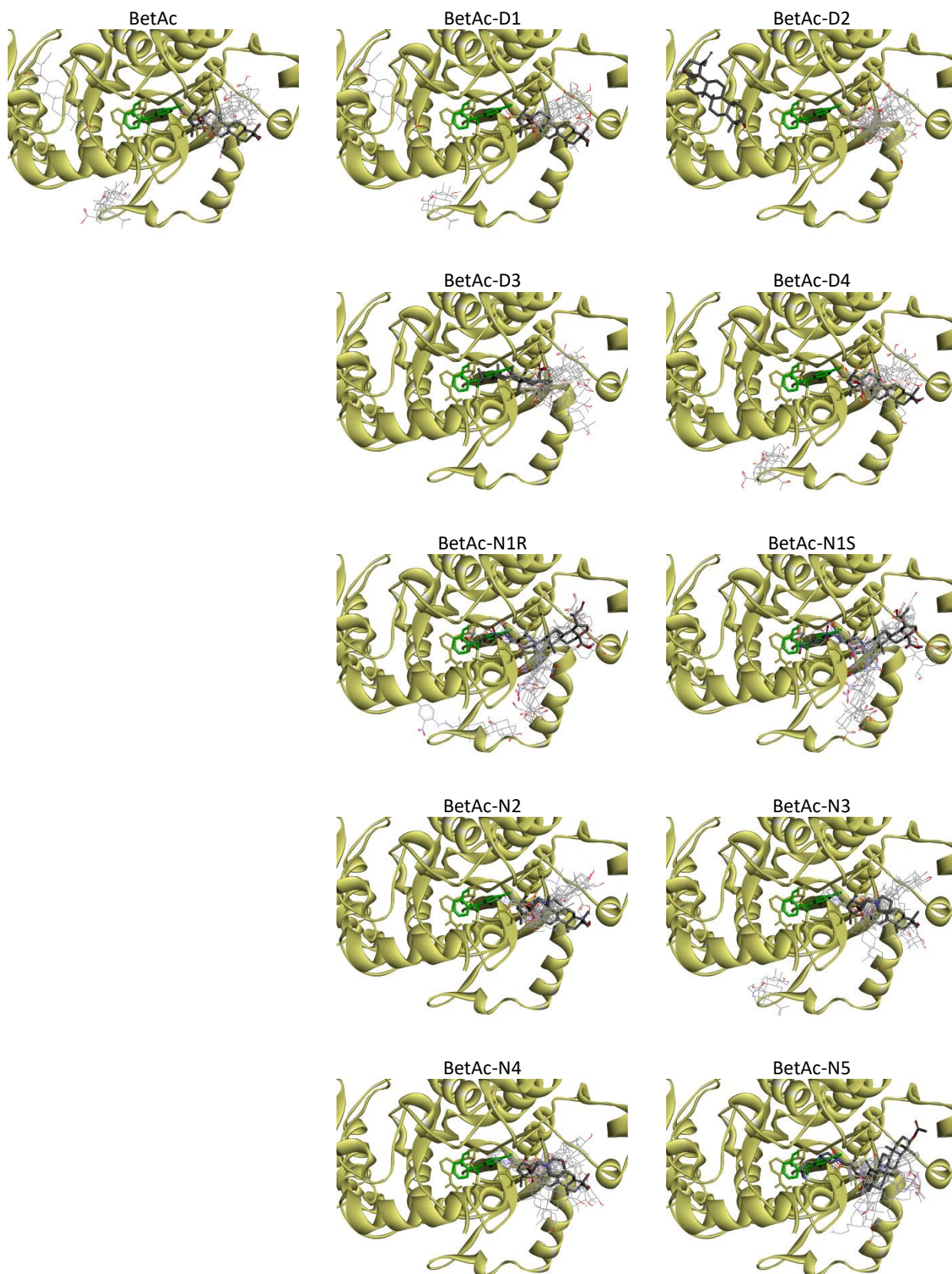


Figura A23. Modos de acoplamento do BetAc e de seus derivados na P1R1 da 1NHW, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

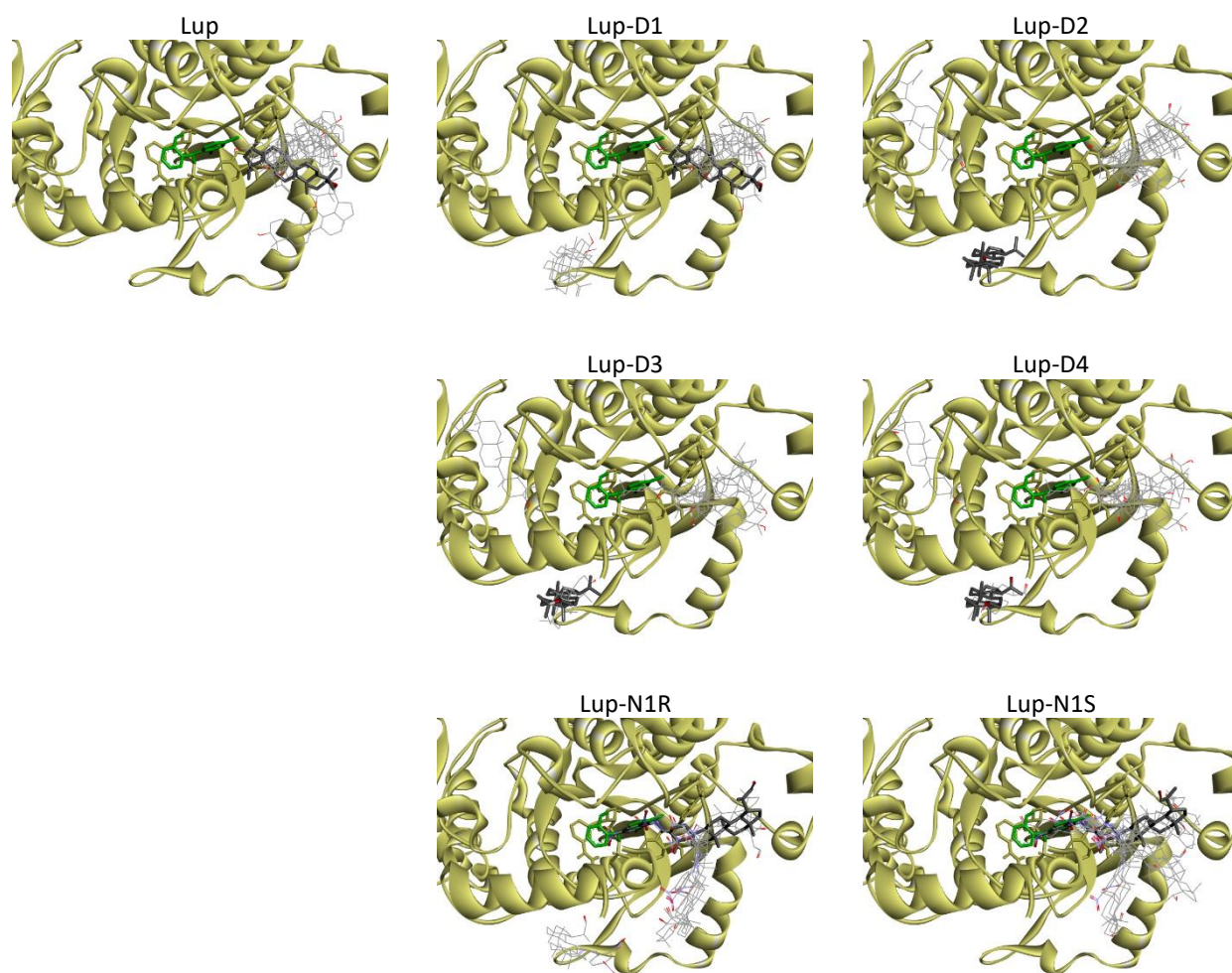


Figura A24. Modos de acoplamento da Lup e de seus derivados na P1R1 da 1NHW, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

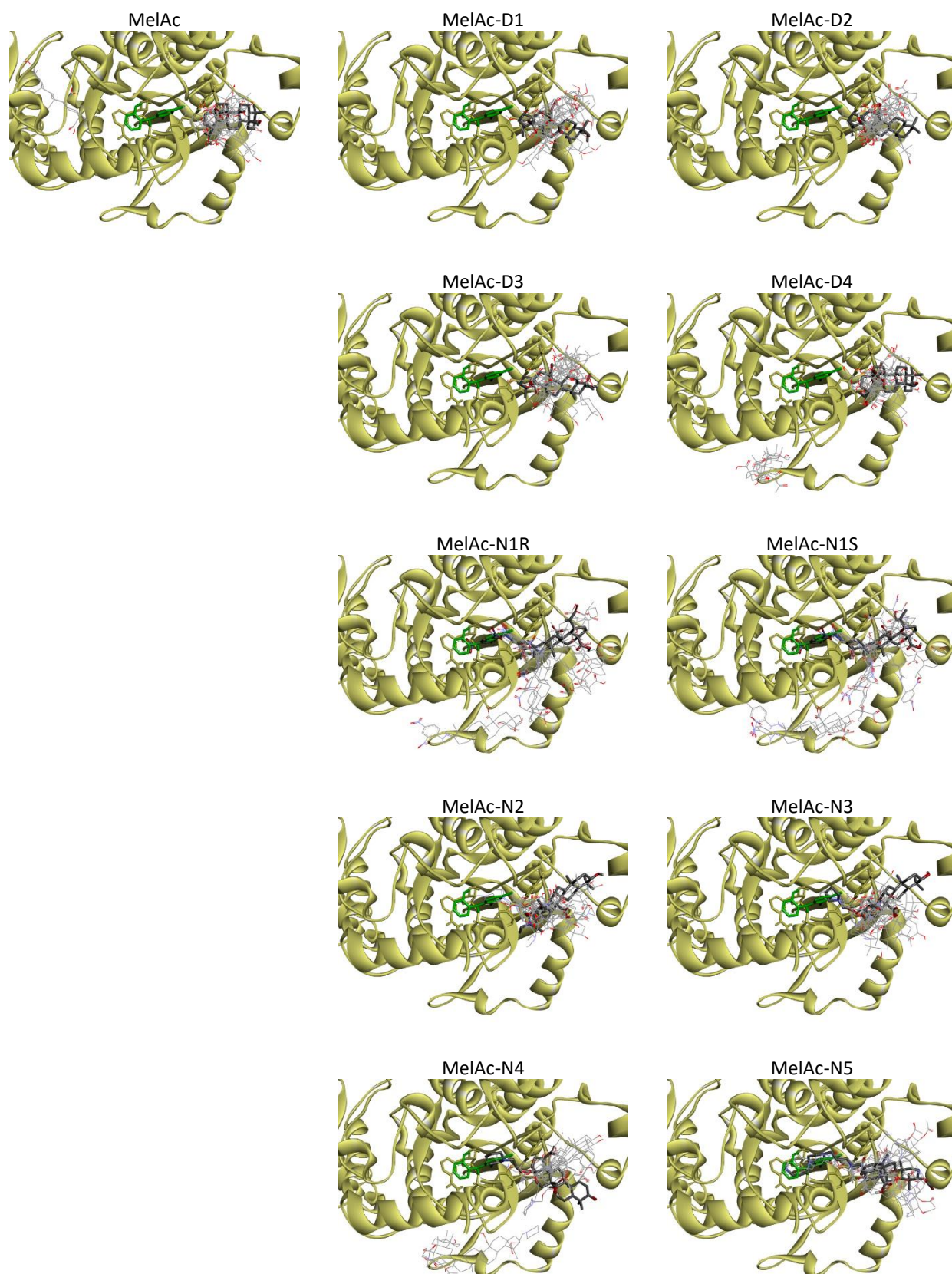


Figura A25. Modos de acoplamento do MelAc e de seus derivados na P1R1 da 1NHW, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

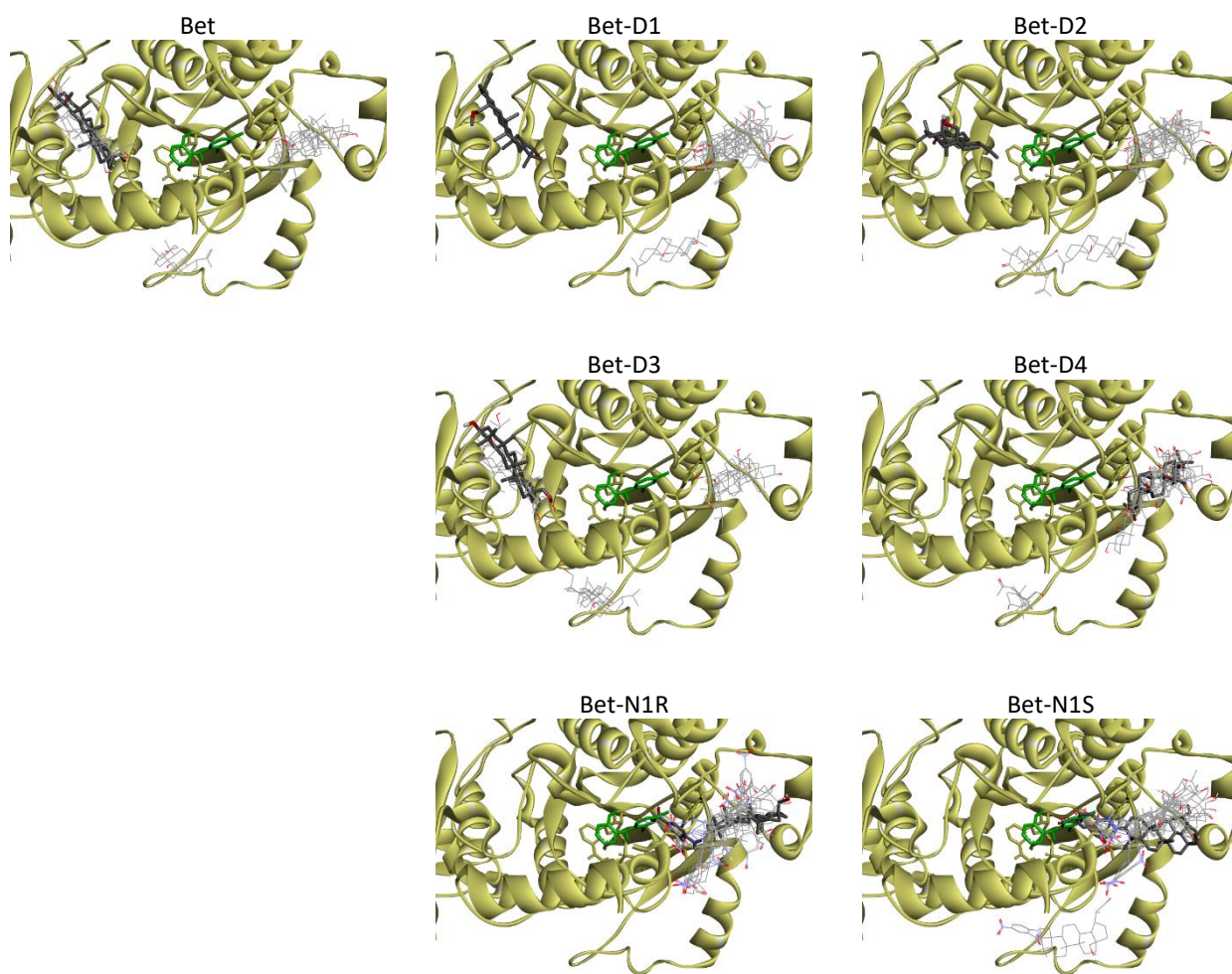


Figura A26. Modos de acoplamento da Bet e de seus derivados na P2R1 da 1NHW, com o OL2 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

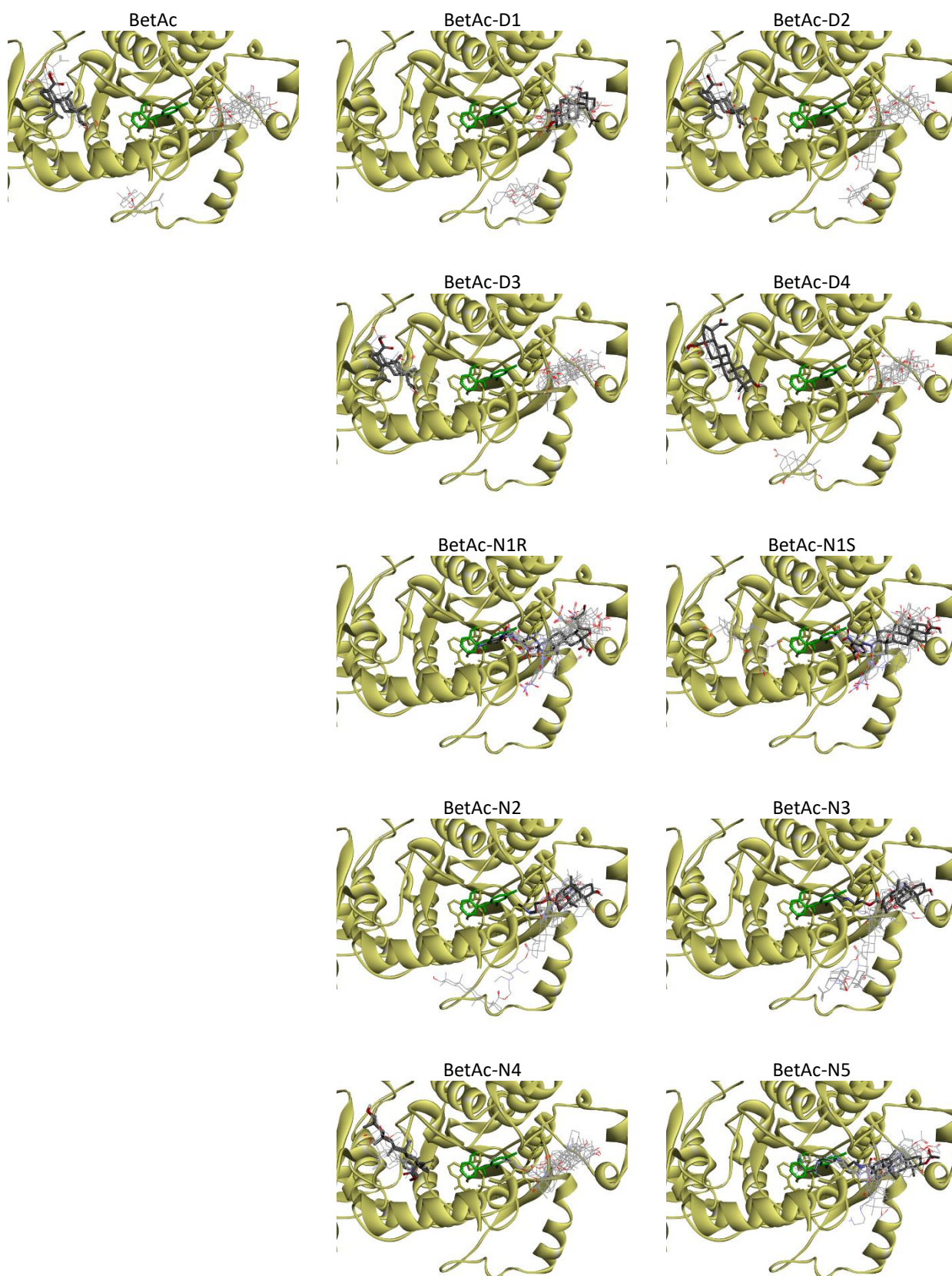


Figura A27. Modos de acoplamento do BetAc e de seus derivados na P2R1 da 1NHW, com o OL2 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

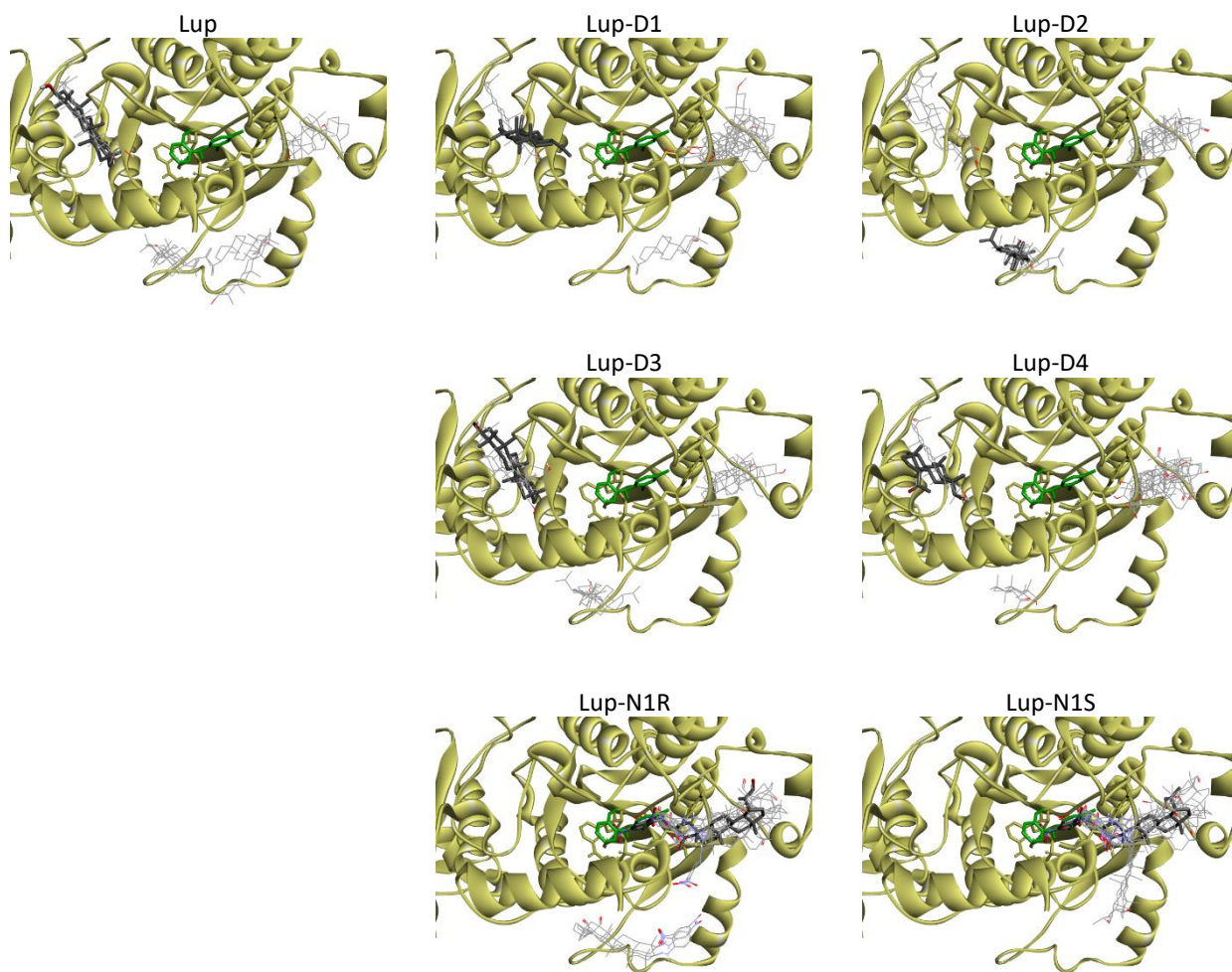


Figura A28. Modos de acoplamento da Bet e de seus derivados na P2R1 da 1NHW, com o OL2 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

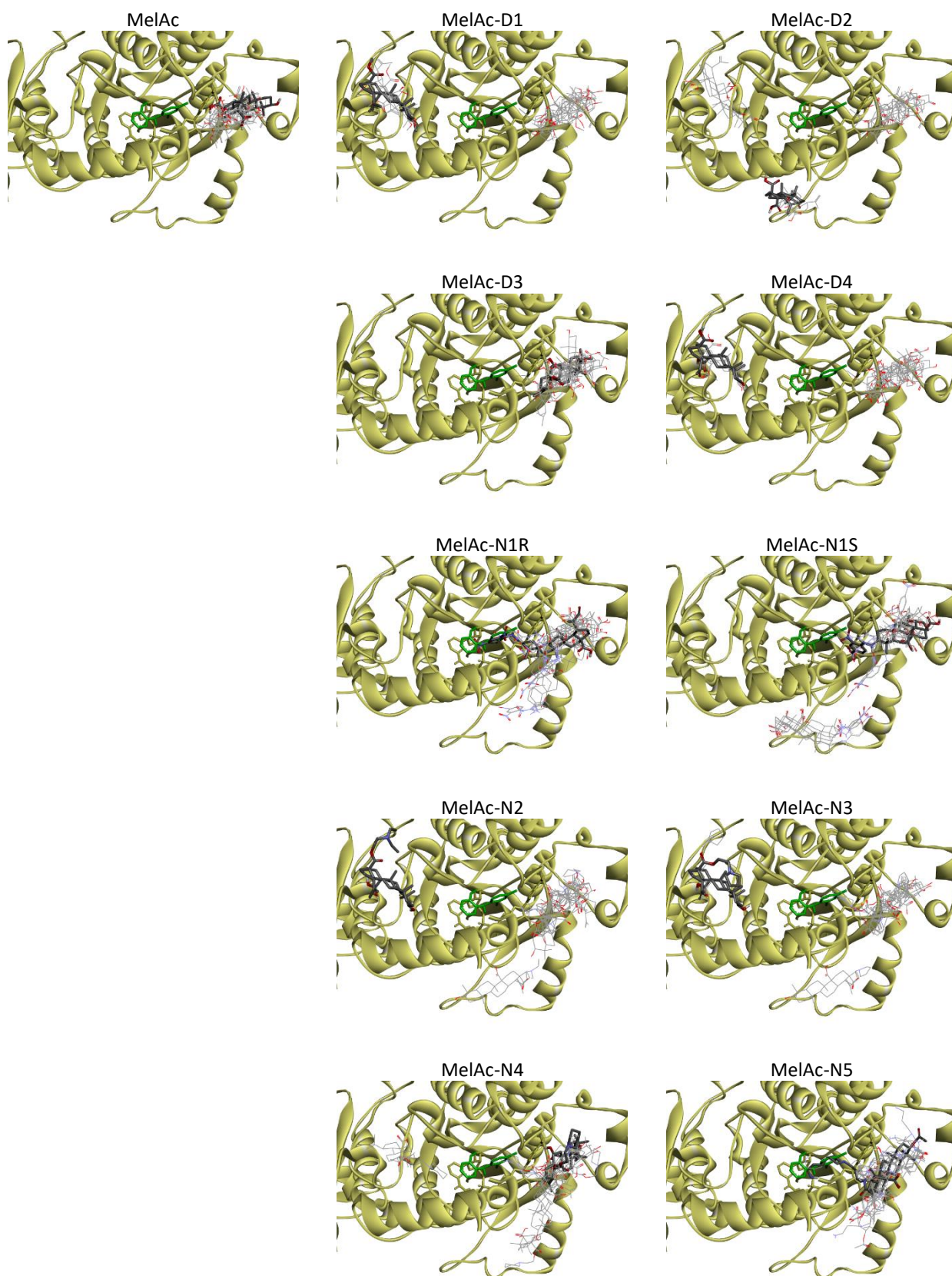


Figura A29. Modos de acoplamento do MelAc e de seus derivados na P2R1 da 1NHW, com o OL2 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

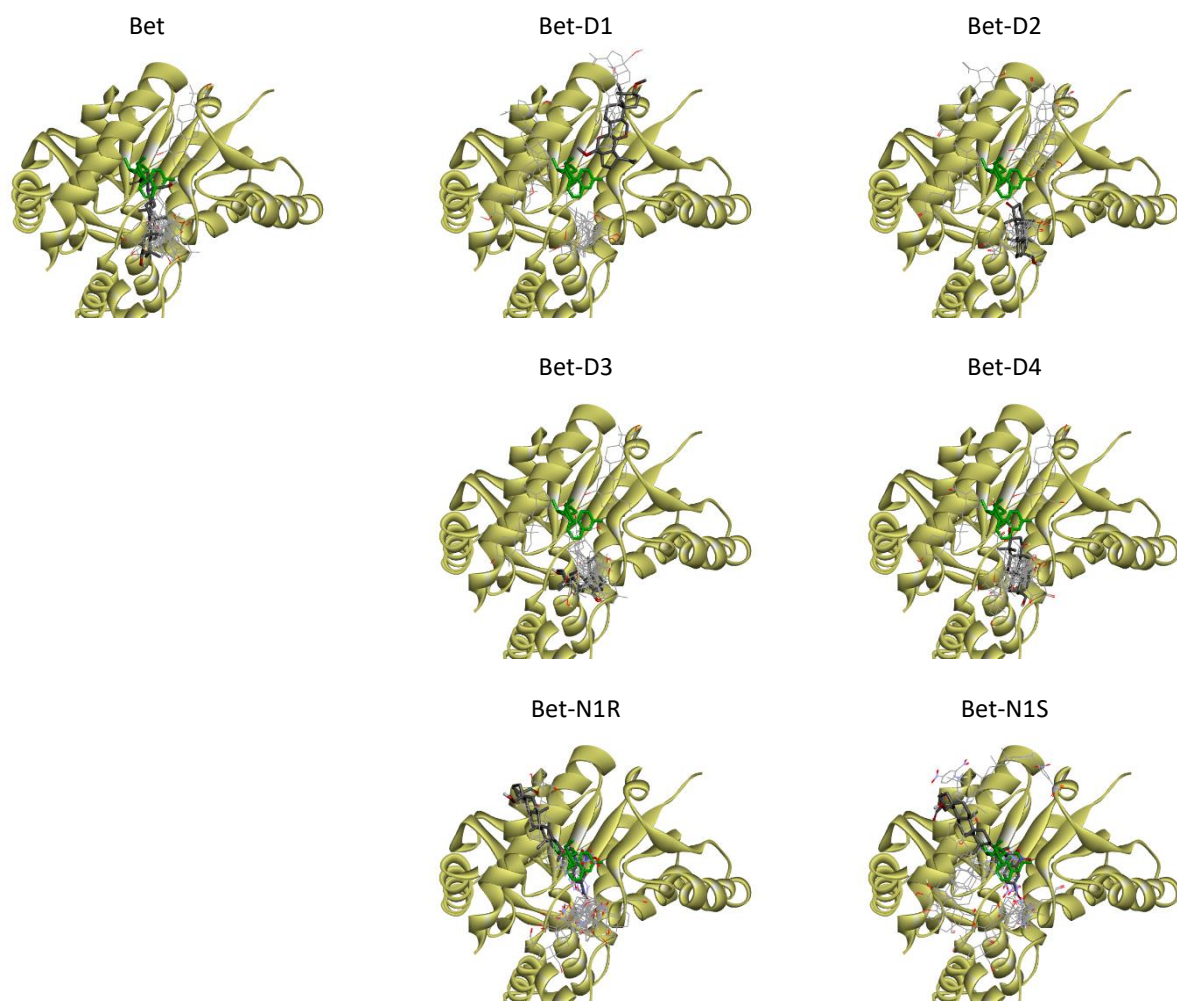


Figura A30. Modos de acoplamento da Bet e de seus derivados na P1R1 da 1CET, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

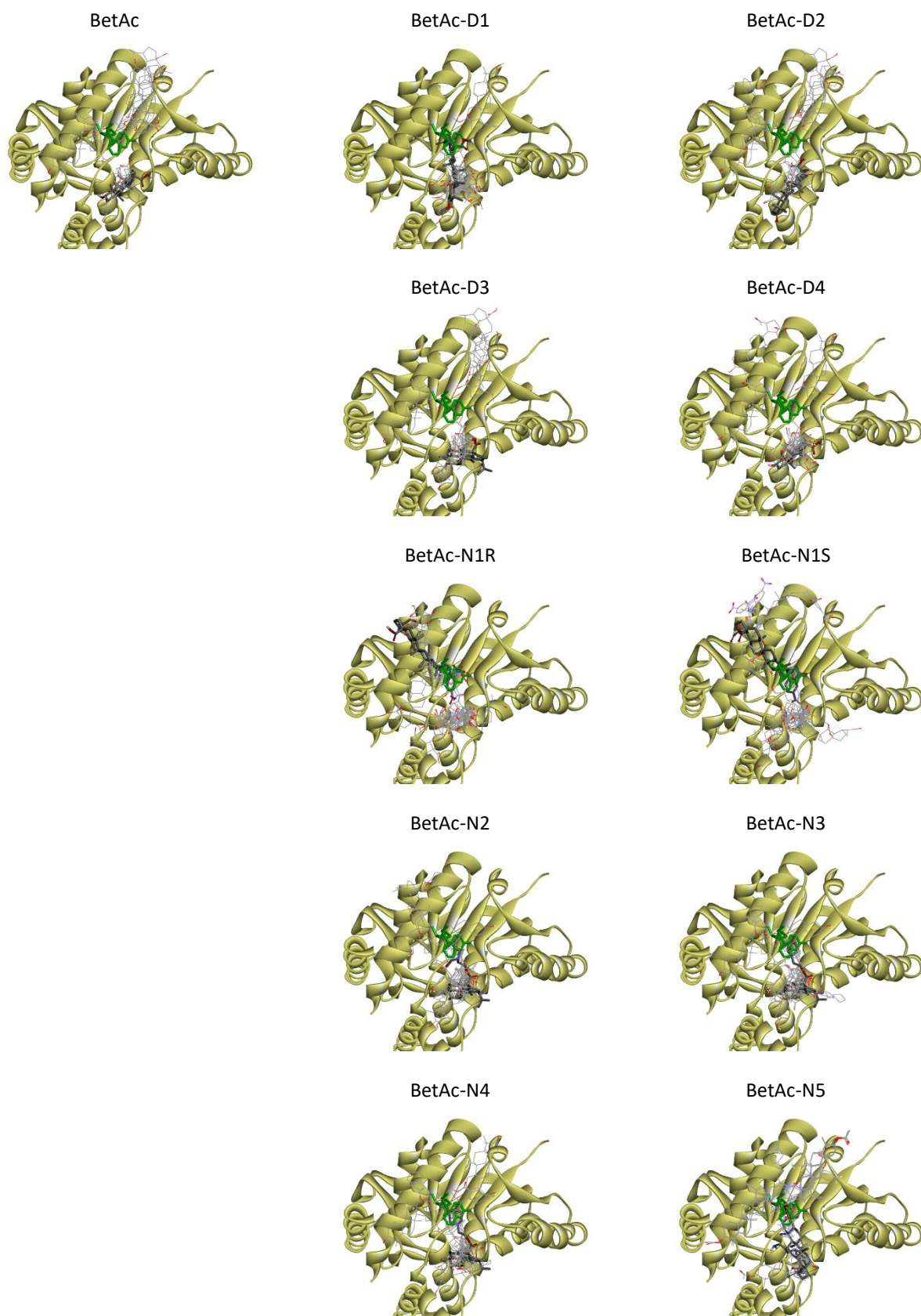


Figura A31. Modos de acoplamento do BetAc e de seus derivados na P1R1 da 1CET, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

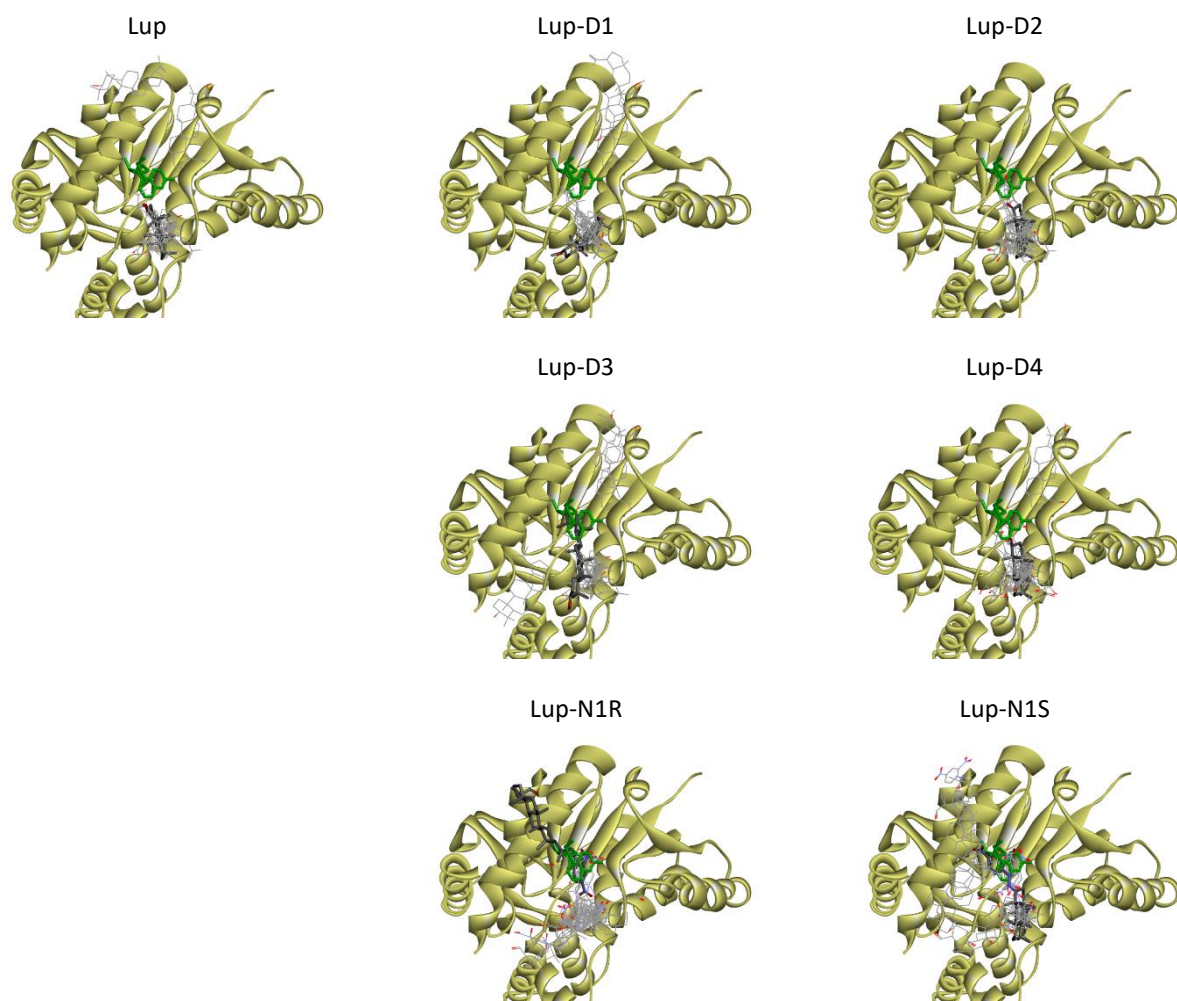


Figura A32. Modos de acoplamento da Lup e de seus derivados na P1R1 da 1CET, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

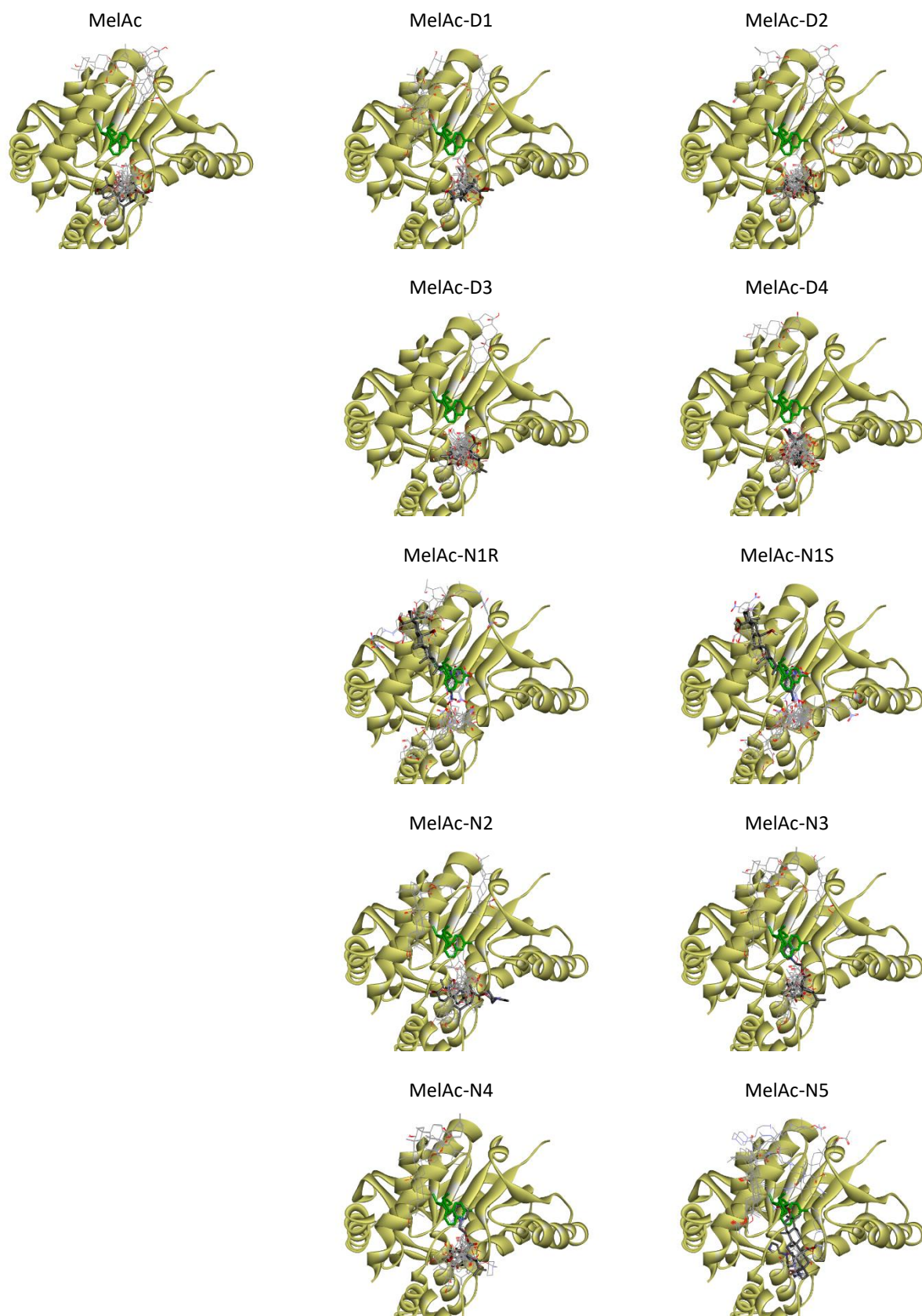


Figura A33. Modos de acoplamento do MelAc e de seus derivados na P1R1 da 1CET, com o OL1 (em tubos verdes), o M1 (em tubos coloridos por tipo de átomo) e demais modos (em linhas coloridas por tipo de átomo).

Tabela A12. Comprimentos de ligação da MAni-A1 após otimização com 27 abordagens de QM.

Abordagem da OPT	C1C2	C1C6	C1N1	C2C3	C2H	C3C4	C3H	C4C5	C4H	C5C6	C5H	C6H	N1H _A	N1H _B
AM1	1,415	1,415	1,400	1,390	1,099	1,394	1,101	1,394	1,098	1,390	1,101	1,099	0,996	0,996
PM3	1,402	1,402	1,430	1,389	1,096	1,391	1,095	1,391	1,094	1,389	1,095	1,096	0,995	0,995
PM6	1,412	1,412	1,418	1,394	1,085	1,400	1,089	1,400	1,086	1,394	1,089	1,085	1,009	1,009
B3LYP/STO-3G	1,421	1,421	1,449	1,405	1,097	1,409	1,099	1,409	1,097	1,405	1,099	1,097	1,050	1,050
B3LYP/3-21G	1,411	1,411	1,378	1,392	1,085	1,397	1,084	1,397	1,083	1,392	1,084	1,085	1,010	1,010
B3LYP/6-31G	1,411	1,411	1,386	1,396	1,087	1,400	1,086	1,400	1,085	1,396	1,086	1,087	1,005	1,005
B3LYP/6-31G(d)	1,405	1,405	1,400	1,393	1,089	1,397	1,087	1,397	1,086	1,393	1,087	1,089	1,013	1,013
B3LYP/6-31G(d,p)	1,405	1,405	1,399	1,392	1,088	1,396	1,087	1,396	1,085	1,392	1,087	1,088	1,011	1,011
B3LYP/6-31+G(d)	1,406	1,406	1,402	1,395	1,089	1,398	1,088	1,398	1,087	1,395	1,088	1,089	1,013	1,013
B3LYP/6-31+G(d,p) ^a	1,406	1,406	1,400	1,395	1,088	1,398	1,086	1,398	1,086	1,395	1,086	1,088	1,011	1,011
B3LYP/6-311G	1,409	1,409	1,387	1,394	1,083	1,399	1,083	1,399	1,081	1,394	1,083	1,083	1,002	1,002
B3LYP/6-311G(d)	1,403	1,403	1,398	1,390	1,087	1,394	1,086	1,394	1,085	1,390	1,086	1,087	1,009	1,009
B3LYP/6-311G(d,p)	1,404	1,404	1,397	1,390	1,086	1,394	1,085	1,394	1,083	1,390	1,085	1,086	1,009	1,009
B3LYP/6-311+G(d)	1,403	1,403	1,400	1,392	1,087	1,395	1,086	1,395	1,085	1,392	1,086	1,087	1,009	1,009
B3LYP/6-311+G(d,p)	1,403	1,403	1,399	1,392	1,085	1,395	1,084	1,395	1,083	1,392	1,084	1,085	1,009	1,009
HF/STO-3G	1,394	1,394	1,445	1,384	1,081	1,386	1,083	1,386	1,081	1,384	1,083	1,081	1,028	1,028
HF/3-21G	1,396	1,396	1,376	1,380	1,073	1,384	1,073	1,384	1,071	1,380	1,073	1,073	0,995	0,995
HF/6-31G	1,397	1,397	1,380	1,385	1,075	1,388	1,074	1,388	1,072	1,385	1,074	1,075	0,989	0,989
HF/6-31G(d)	1,393	1,393	1,397	1,384	1,077	1,385	1,076	1,385	1,075	1,384	1,076	1,077	0,997	0,997
HF/6-31G(d,p)	1,393	1,393	1,394	1,383	1,077	1,385	1,077	1,385	1,075	1,383	1,077	1,077	0,996	0,996
HF/6-31+G(d)	1,394	1,394	1,398	1,385	1,077	1,388	1,076	1,388	1,074	1,385	1,076	1,077	0,998	0,998
HF/6-31+G(d,p)	1,394	1,394	1,394	1,385	1,076	1,388	1,076	1,388	1,075	1,385	1,076	1,076	0,996	0,996
HF/6-311G	1,397	1,397	1,382	1,384	1,071	1,388	1,071	1,388	1,070	1,384	1,071	1,071	0,986	0,986
HF/6-311G(d)	1,392	1,392	1,397	1,382	1,077	1,385	1,077	1,385	1,075	1,382	1,077	1,077	0,994	0,994
HF/6-311G(d,p)	1,392	1,392	1,395	1,383	1,077	1,385	1,076	1,385	1,074	1,383	1,076	1,077	0,996	0,996
HF/6-311+G(d)	1,392	1,392	1,398	1,384	1,076	1,385	1,076	1,385	1,074	1,384	1,076	1,076	0,994	0,995
HF/6-311+G(d,p)	1,392	1,392	1,396	1,383	1,077	1,385	1,076	1,385	1,075	1,383	1,076	1,077	0,996	0,996
Desvio Médio ^b	0,007	0,007	0,011	0,005	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,005	0,006	0,006	0,010	0,010
Desvio Padrão	0,008	0,008	0,017	0,006	0,007	0,007	0,008	0,007	0,008	0,006	0,008	0,007	0,013	0,013

^aAbordagem cujos comprimentos de ligação foram usados como referência no desvio padrão. ^bDesvio médio com referência ao valor médio de todas as abordagens.

Tabela A13. Valores de E_T e de μ para os alcaloides e compostos utilizados na análise da energética de reação (SP//OPT>B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G).

Espécie Química	μ / D	$E_T / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$	Espécie Química	μ / D	$E_T / \text{kJ}\times\text{mol}^{-1}$
EstNR	4,637	-2867980,518	IscNS	1,615	-2971148,065
EstNR-AN1	16,161	-2866487,034	IscNS-AN2	19,314	-2969645,814
EstNR-AN1 + K ⁺	12,667	-4441553,354	IscNS-AN2 + K ⁺	10,438	-4544718,490
EstNR-D1 + KBr	8,681	-11905208,903	IscNS-D2 + KBr	11,941	-12008385,264
EstNR-AN2	21,551	-2866502,797	IscNS-D3 + Br ⁻	10,984	-10434676,782
EstNR-AN2 + K ⁺	10,362	-4441559,592	KOH	8,003	-1774182,423
EstNR-D2 + KBr	8,058	-11905217,594	KBr	11,651	-8327311,194
EstNR-D3 + Br ⁻	11,878	-10331513,748	H ₂ O	2,118	-200675,579
EstNS	3,499	-2867972,274	BrTol	2,590	-7463539,847
EstNS-AN1	16,706	-2866475,610	CCTol	1,652	-710662,776
EstNS-AN1 + K ⁺	12,086	-4441544,159	OHTol	1,850	-910526,818
EstNS-D1 + KBr	9,397	-11905206,869	OHTol01 + KBr	9,194	-9237887,437
EstNS-AN2	20,360	-2866496,115	Br ⁻	0,000	-6752269,257
EstNS-AN2 + K ⁺	10,703	-4441549,891	OH ⁻	1,853	-199021,063
EstNS-D2 + KBr	8,819	-11905206,795	K ⁺	0,000	-1574578,040
EstNS-D3 + Br ⁻	11,461	-10331510,797	DMF	4,506	-652521,672
IscNR	0,930	-2971157,286	DMF-D01	4,544	-1259171,960
IscNR-AN2	18,430	-2969658,067	DMF-D01 + MeOH	5,073	-1563072,311
IscNR-AN2 + K ⁺	10,822	-4544728,339	DMF-D02	4,315	-1865836,953
IscNR-D2 + KBr (2)	11,240	-12008386,637	MeOH	1,952	-303858,971
IscNR-D3 + Br ⁻	12,756	-10434679,946	-	-	-