

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDOS TEÓRICOS COMPARATIVOS DE PROPRIEDADES ENERGÉTICAS,
ESTRUTURAIS, ELETRÔNICAS E ESPECTROSCÓPICAS DOS ÁCIDOS BETULÍNICO E
MELALEUCICO E DA ESTABILIDADE DE CLUSTERS DESSES METABÓLITOS ESPECIAIS



MANAUS

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ESTUDOS TEÓRICOS COMPARATIVOS DE PROPRIEDADES ENERGÉTICAS,
ESTRUTURAIS, ELETRÔNICAS E ESPECTROSCÓPICAS DOS ÁCIDOS BETULÍNICO E
MELALEUCICO E DA ESTABILIDADE DE CLUSTERS DESSES METABÓLITOS ESPECIAIS

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química
da Universidade Federal do Amazonas,
como requisito para obtenção do título de
Mestre em Físico-Química, na área de
concentração Química Teórica.

Mestrando: **Noam Gadelha da Silva**

Orientador: **Kelson Mota Teixeira de Oliveira**

Início: **Agosto/2013**

Término: **Dezembro/2015**

MANAUS

2015

Ficha Catalográfica

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

S586e Silva, Noam Gadelha da
Estudos teóricos comparativos de propriedades energéticas, estruturais, eletrônicas e espectroscópicas dos ácidos betulínico e melaleucico e da estabilidade de clusters desses metabólitos especiais / Noam Gadelha da Silva. 2015
142 f.: il.; 31 cm.

Orientador: Kelson Mota Teixeira de Oliveira
Dissertação (Mestrado em Química - Físico-Química) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Ácido Melaleucico. 2. Ácido Betulínico. 3. Ligações de Hidrogênio. 4. Relação Estrutura-Atividade. 5. DFT. I. Oliveira, Kelson Mota Teixeira de II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ESTUDOS TEÓRICOS COMPARATIVOS DE PROPRIEDADES ENERGÉTICAS,
ESTRUTURAIS, ELETRÔNICAS E ESPECTROSCÓPICAS DOS ÁCIDOS BETULÍNICO E
MELALEUCICO E DA ESTABILIDADE DE CLUSTERS DESSES METABÓLITOS ESPECIAIS



Kelson Mota Teixeira de Oliveira
(Orientador)

Noam Gadelha da Silva
(Mestrando)

MANAUS
2015

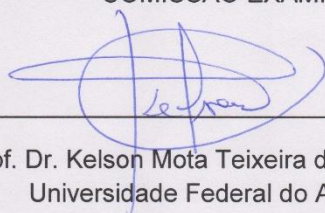
**"ESTUDOS TEÓRICOS COMPARATIVOS DE PROPRIEDADES
ENERGÉTICAS, ESTRUTURAIS, ELETRÔNICAS E
ESPECTROSCÓPICAS DOS ÁCIDOS BETULÍNICO E
MELALEUCICO E DA ESTABILIDADE DE CLUSTERS DESSES
METABÓLITOS ESPECIAIS"**

Noam Gadelha da Silva

Dissertação de Mestrado 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 Mestre em Química.

Aprovado em 22 de Dezembro de 2015

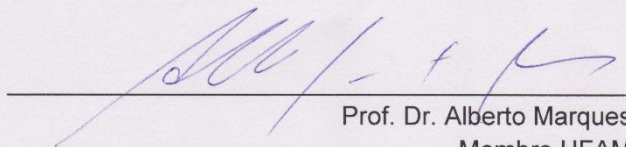
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Kelson Mota Teixeira de Oliveira
Universidade Federal do Amazonas
Orientador



Prof. Dr. Alexandre Mascarenhas Alecrim
(Membro Externo UFAM/ HUMAITÁ)



Prof. Dr. Alberto Marques
Membro UFAM

Universidade Federal do Amazonas
Manaus, 22 de dezembro de 2015.

AGRADECIMENTOS

A meu pai, Júlio Jorge Araújo da Silva, e a minha mãe, Aneloria Costa Gadelha.

A meus irmãos, Tamie Gadelha da Silva e Júlio Jorge Araújo da Silva Júnior.

A minha irmã, Tamna Gadelha da Silva.

A dona Roza Izabel Martins Brandão.

A meus familiares e amigos.

A Universidade Federal do Amazonas (UFAM), ao Instituto de Ciências Exatas (ICE) e ao Departamento de Química (DQ) desta universidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFAM (PPGQ-UFAM).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas (FAPEAM).

Ao Dr. Kelson Mota Teixeira de Oliveira e ao grupo de pesquisa do Laboratório de Química Teórica e Computacional da UFAM (LQTC-UFAM).

A Magaly Martins Brandão, companheira e amiga, que nunca me deixou desanimar.

A Deus, por ter me permitido tudo e todos acima.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	8
1.1. Química Teórica: Pesquisa Multidisciplinar	8
1.2. A Problemática Abordada	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1. Química Medicinal e Fitoquímica	15
2.2. Química Teórica Aplicada à Medicina	16
2.3. Estudos com os Ácidos Betulínico e Melaleucico	19
2.4. Química Computacional	22
2.4.1. <i>Mecânica Quântica e Estrutura Eletrônica</i>	23
2.4.2. <i>A Aproximação de Bohr-Oppenheimer</i>	24
2.4.3. <i>A Aproximação da Partícula Independente</i>	25
3. OBJETIVOS	27
4. METODOLOGIA	28
4.1. Hardwares e Softwares	28
4.1.1. <i>HyperChem</i>	28
4.1.2. <i>GaussView</i>	29
4.1.3. <i>Gaussian</i>	29
4.1.4. <i>AutoDock Vina</i>	30
4.2. Estruturas Estudadas	31
4.3. Procedimento Computacional	33
4.3.1. <i>Abordagens Computacionais</i>	33
4.3.2. <i>Criação dos Inputs</i>	37
4.3.3. <i>Cálculos com Moléculas Isoladas</i>	38
4.3.4. <i>Cálculos com Duas e Três Moléculas</i>	40
4.4. Fundamentação Teórica	40
4.4.1. <i>Energia Total de Estado Estacionário (Single-Point)</i>	66

4.4.2. Otimização Geométrica	67
4.4.3. Cargas Atômicas e Momentos de Dipolo Magnético	68
4.4.4. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	70
4.4.5. Frequências de Vibração (IV e Raman)	70
4.4.6. Orbitais Moleculares	71
4.4.7. Interação Substrato-Enzima	72
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	73
5.1. Propriedades Energéticas, Geometria Molecular e Momentos de Dipolo Magnético.....	73
5.2. Cargas Atômicas de Mulliken e Orbitais Moleculares	112
5.3. Propriedades Espectroscópicas (IV, Raman e RMN)	124
5.4. Propriedades Teóricas de Interação entre Fármacos e Enzimas	133
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	136
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	137

ESTUDOS TEÓRICOS COMPARATIVOS DE PROPRIEDADES ENERGÉTICAS,
ESTRUTURAIS, ELETRÔNICAS E ESPECTROSCÓPICAS DOS ÁCIDOS BETULÍNICO E
MELALEUCICO E DA ESTABILIDADE DE CLUSTERS DESSES METABÓLITOS ESPECIAIS

RESUMO

Fármacos de origem natural como o ácido Betulínico tem ganhado atenção e importância por conta de suas atividades biológicas contra muitas enfermidades, especialmente contra linhagens de câncer, contra o vírus HIV, contra a malária, contra vermes intestinais, bactérias e fungos, e até contra dor e inflamação. Muitos estudos indicam ou exploram de alguma maneira os mecanismos de atuação dos fármacos sobre as doenças, mas não há detalhamento aprofundado sobre quais características moleculares tem influência nestes processos. A combinação de estudos teóricos e experimentais pode trazer respostas sobre a real razão para a atividade das biomoléculas, possibilitando a compreensão de forma mais aprofundada as relações estrutura-atividade e outras influências dos sistemas reacionais bioquímicos. No presente trabalho, cálculos teóricos incentivados por problemas experimentais foram realizados com o intuito de fornecer respostas para a inatividade bioquímica do ácido Melaleucico, uma substância análoga ao ácido Betulínico. O software Gaussian 03 foi utilizado para os cálculos de otimização e de propriedades, usando-se abordagens Semi-Empíricas e DFT/B3LYP. Os resultados com o AM1 mostram que as estabilizações relacionadas às interações intermoleculares em sistemas com duas e três moléculas para os ácidos Betulínico e Melaleucico são próximas (aproximadamente -7,0 kcal/mol para duas moléculas e -22,7 kcal/mol para três moléculas). A análise dos orbitais moleculares indica grande similaridade eletrônica, o que explica dados espectroscópicos e de estrutura tão próximos. Resultados com solvente implícito em nível DFT com Modelo Polarizável Contínuo (PCM) de Tomasi mostram que as moléculas solvatadas e isoladas são a forma mais estável para os dois ácidos, mas o ácido Melaleucico pode formar clusters ainda maiores estabilizados por várias ligações de hidrogênio. Dados teóricos de acoplamento fármaco-enzima com o AutoDock Vina indicam que ambas as substâncias deveriam interagir de maneira aproximada com o sítio ativo enzimático. Os resultados teóricos indicam que a diferença química entre as substâncias não é a melhor explicação para a baixa atividade do ácido Melaleucico.

Palavras-Chave: Ácido Melaleucico, Ácido Betulínico, Ligações de Hidrogênio, Relação Estrutura-Atividade, DFT.

1. INTRODUÇÃO

É muito comum na ciência o contato com situações onde se faz necessário abrir mão do domínio real, mensurável, e aplicar modelos para tentar compreender e explicar os fenômenos. Em Química, muitos fenômenos de natureza molecular são explicados por consideração de modelos teóricos, os quais auxiliam na interpretação de resultados experimentais ou na formulação de novas teorias e leis. A Química Teórica (QT), e em destaque a Química Quântica Computacional (QQC), consegue trabalhar os sistemas moleculares com uso de modelos teóricos tão satisfatórios que, em muitos trabalhos de pesquisa e de desenvolvimento tecnológico, a etapa experimental (prática) é realizada após a análise de resultados teóricos^{76,92}. Como os modelos teóricos usados em QT e QQC se aplicam aos átomos, e os átomos compõem todas as estruturas moleculares, é natural que estas metodologias de pesquisa sejam aplicáveis a todas as áreas da Química e afins.

A QT, assim como outras ciências, lida com problemas da natureza ou auxilia nas resoluções, mas em muitos casos se limita a abordagem puramente teórica do problema ou do fenômeno. Na QQC, não é uma obrigação que os resultados teóricos sejam comparados com os experimentais, embora em muitos tipos de estudo essas comparações sejam muito vantajosas ou até necessárias para se verificar a confiabilidade do modelo utilizado⁵⁵. O interessante em QT é que um grande número de propriedades relacionadas à átomos e moléculas pode ser obtida sem o uso de técnicas e métodos experimentais, porque, em essência, os modelos podem ser analisados independentemente das propriedades reais. Já que grande parte da pesquisa em Química se interessa pela relação entre a estrutura atômica-molecular e as propriedades observadas experimentalmente, a QT pode ser aplicada a diversas subáreas do conhecimento, como Química Orgânica, Química Inorgânica, Físico-Química, Química Analítica, e as muitas outras existentes em meio a estas. Além disso, qualquer área afim que tenha como foco o estudo da estrutura molecular dos materiais e substâncias irá em algum nível se apoiar nos fundamentos da Química, que atualmente são baseados em modelos, sendo o mais interessante o modelo baseado na teoria quântica⁸⁸.

1.1. Química Teórica: Pesquisa Multidisciplinar

Considerando os aspectos fundamentais da QT fica fácil perceber que a mesma é uma área de pesquisa multidisciplinar em meio às diversas formas de estudar a matéria. O presente projeto, por exemplo, lida com um problema experimental que não pode ser explicado completamente ou apropriadamente apenas com o emprego de técnicas experimentais e noções básicas de estrutura molecular. Trabalhos como o de Galembeck⁶¹ e Caramori (2003), exploram a capacidade da QT em explicar fenômenos experimentais de natureza complexa associada a estrutura atômica-molecular e

eletrônica^{49,54,56,141,170}. Há um grande número de trabalhos publicados onde se observa a utilização da QT, e em alguns casos se percebe que sem o estudo teórico e experimental conjunto seria difícil explorar fenômenos e propriedades. Se em estudos experimentais específicos se utiliza de argumentos avançados baseados na estrutura atômica-molecular, há naturalmente uma convergência para a QT, onde o desenvolvimento científico e tecnológico permitiu um avanço na maneira de estudar moléculas.

A QQC tem se desenvolvido muito nos últimos tempos impulsionada por sua capacidade de prever com boa qualidade e precisão propriedades atômico-moleculares e explicar fenômenos complexos originados nestes níveis⁵⁵. Diversos campos de pesquisa têm encontrado suporte nas metodologias teóricas e computacionais, como é o caso da farmacologia, medicina e engenharia de materiais¹²⁸. Dentre as maiores potencialidades da QQC tem-se a capacidade de previsão da geometria molecular, onde os cálculos teóricos têm fornecido resultados cada vez mais coerentes e que podem ser utilizados para explorar reações químicas e estabilidade de isômeros geométricos moleculares.

Com a revisão de literatura, observa-se um grande número de publicações onde se tem utilizado diversos tipos de métodos computacionais para a resolução de problemas e proposição de novas tecnologias e mecanismos para o tratamento e erradicação de doenças^{19,20,100}. Além disso, as abordagens computacionais fornecem explicações e resultados que são difíceis de se obter apenas por métodos experimentais. No trabalho de Kumar⁸⁴ e Zhang (2015), as vantagens dos métodos computacionais são evidenciadas pelos resultados de acoplamento molecular substrato-enzima. Na publicação de Kumar⁸⁴ se descreve a submissão de um grande número de substâncias ao acoplamento molecular teórico com sítios enzimáticos específicos, e os resultados mostraram coerência com estudos experimentais. Interpretações moleculares não poderiam ser tão bem exploradas com o uso de técnicas experimentais por que não há sensibilidade prática satisfatória para a medição de fenômenos dessa natureza. Também se encontram publicações citando que a QT é multidisciplinar e vantajosa devido ao fato de exigir um mínimo de material para trabalho e fornece muitos tipos de resultados^{1,43,62,102}. A QQC pode ser aplicada a diversos tipos de estudos (**Tabela 1**), sendo uma das áreas mais interessantes o estudo de fenômenos associados à ionização molecular e atômica. A Espectrometria de Massas (*Mass Spectrometry*, MS) e a QQC tem uma certa semelhança teórica, visto que ambas tratam basicamente de sistemas moleculares isolados no espaço (estado gasoso) e por isso pode-se fazer a relação entre os comportamentos dos sistemas teóricos e experimentais de uma maneira mais direta. Vassechi¹⁶⁷ e colaboradores (2008) expõem bem essa possibilidade ao explorar com métodos de QQC a geometria e estabilidade molecular de fragmentos gerados com métodos de MS. Mesmo estados excitados podem ser explorados com métodos de QQC adequados e muitos fenômenos complexos de natureza atômica-molecular têm sido explorados ou usados para explicar processos que ocorrem nos trabalhos experimentais.

Tabela 1. Algumas áreas de aplicação para a QQC encontradas na literatura.

Aplicação	Referências
<i>Inorgânica</i>	40, 45, 49, 64, 80, 91, 98, 99, 102, 106, 117, 133, 138, 153, 171, 178
<i>Orgânica</i>	1, 2, 6, 13, 22, 35, 43, 48, 53, 61, 68, 82, 83, 93, 101, 166, 167, 177
<i>Termodinâmica</i>	16, 34, 66, 73, 75, 77, 79, 90, 119, 129, 173
<i>Bioquímica</i>	5, 7, 18, 19, 26, 37, 47, 54, 62, 65, 80, 94, 116, 132, 141, 146, 154

Métodos de análise de alta precisão e ajustes mais refinados para a QQC têm sido aplicados e contribuído para o desenvolvimento do formalismo teórico e das expressões que modelam o comportamento dos sistemas. Muitos métodos teóricos sofrem ajustes e correções para ser aplicados em sistemas específicos e conseguem com grande qualidade reproduzir dados experimentais e resolver problemas práticos. Quando um modelo é muito aproximado do comportamento da natureza e descreve apropriadamente um sistema real, o que é o caso da MQ, tem-se fundamento e credibilidade para aplicar tal modelo antes mesmo de utilizar os métodos práticos⁶². Com isso, pode-se estimar as características dos materiais antes mesmo de produzi-los ou ainda estudar fenômenos possíveis para o sistema em diversas condições, prevendo, por exemplo, processos laterais ou reações inesperadas e indesejadas. Com essa vantagem, o trabalho científico é mais econômico, rápido e seguro.

1.2. A Problemática Abordada

O desenvolvimento da ciência Química garantiu o acesso a mais conhecimentos sobre as substâncias distribuídas na natureza. O desenvolvimento químico de materiais para aplicação em alguma situação ou tecnologia corresponde a uma evolução na forma de utilizar os recursos naturais e melhorar a qualidade de vida. Além disso, maximizou-se a maneira de estudar e explorar as substâncias de origem natural, aplicando-se métodos de extração e purificação e inserindo tais substâncias nas diversas formas de pesquisa. A justificativa para o presente projeto se baseia na tentativa de aplicação de substâncias orgânicas específicas, denominadas metabólitos especiais, no tratamento e cura de doenças difundidas no ambiente^{39,63,95}. A exploração científica de substâncias de origem vegetal na região amazônica é atraente para os químicos devido ao incentivo científico na coleta de amostras e extração de compostos (grande volume da flora) e também à disponibilidade e diversidade de espécies na região. Realizando ensaios de atividade biológica em um trabalho de dissertação, Moura¹⁰⁷ (2008), do Laboratório de Cromatografia da UFAM (LabCro-UFAM), deparou-se com um problema de natureza experimental que não pôde ser explicado com base em noções básicas de bioquímica e estrutura molecular. Moura¹⁰⁷ trabalhou com a espécie vegetal *Ampelozizyphus amazonicus* e obteve por meio de métodos cromatográficos duas substâncias sólidas solúveis em Triclorometano (CHCl_3) e em Dimetilsulfóxido ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}$). Essas duas substâncias foram submetidas a estudos de MS e de

Ressonância Magnética Nuclear (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) com os quais se confirmou a identidade de cada uma. As substâncias isoladas foram caracterizadas como sendo o ácido Betulínico e o ácido Melaleucico e suas fórmulas estruturais podem ser vistas na **Figura 1**.

Com os ensaios se verificou maior atividade bioquímica para o ácido Betulínico, enquanto que o ácido Melaleucico teve, comparativamente, uma atividade muito baixa. Pela revisão de literatura se verifica que o ácido Betulínico é muito citado como potencial agente farmacológico, enquanto que o ácido Melaleucico possui apenas uma citação de estudos de atividade, mas sem detalhes significativos no escopo deste projeto. Já que as duas substâncias são análogas, e de extrema semelhança química e estrutural, esperava-se que as atividades bioquímicas fossem comparáveis. A diferença química básica entre as duas substâncias é a presença de um grupo carboxílico em C₍₁₄₎ do ácido Melaleucico que no ácido Betulínico corresponde apenas a uma metila. Algumas substâncias¹⁰⁷ que têm estrutura similar ao ácido Betulínico exibem atividades que não são desprezíveis com relação ao mesmo. Assim, não se tem uma resposta baseada nas relações de estrutura para a baixa atividade do ácido Melaleucico.

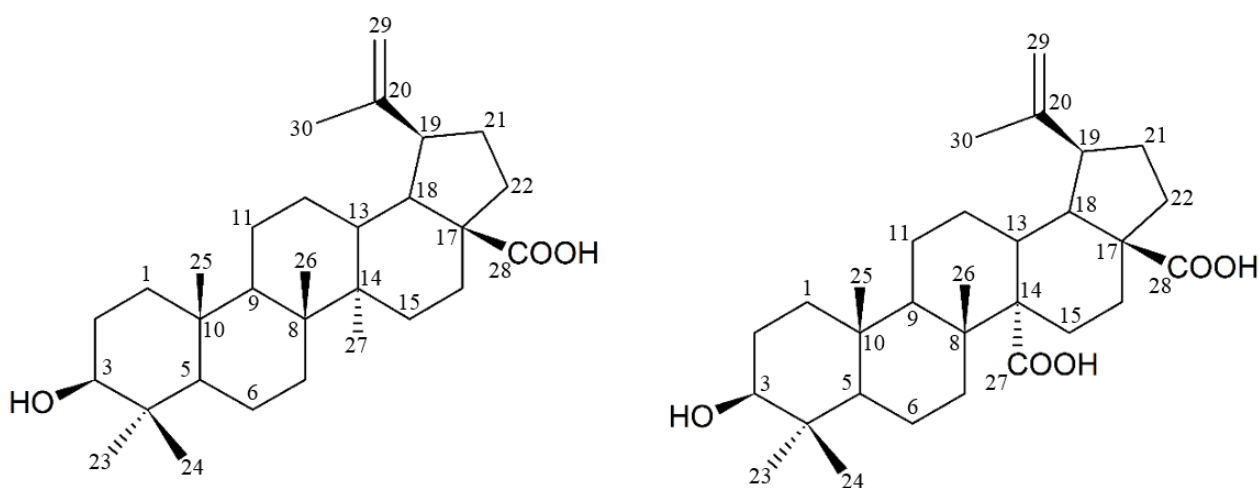


Figura 1. Fórmulas estruturais para o ácido Betulínico (*Esquerda*) e para o ácido Melaleucico (*Direita*).

Na **Tabela 2** observa-se os resultados experimentais obtidos no trabalho de Moura¹⁰⁷ para os estudos de atividade bioquímica de quatro substâncias orgânicas isoladas (**Figura 2**) contra o protozoário *P. falciparum*, causador da malária. Essas quatro substâncias são basicamente de mesma classe química e de estrutura molecular muito próxima. Como se pode observar, o ácido Betulínico é o mais ativo nestes ensaios, e sua atividade é comparável à de dois outros, mas não à do ácido Melaleucico. O ácido Melaleucico exibe valores de IC₅₀ tão altos que, comparativamente ao ácido Betulínico, pode-se considerá-lo inativo contra o *P. falciparum*.

Tabela 2. Resultados experimentais de atividade antiplasmodial dos compostos isolados no trabalho de Moura¹⁰⁷.

Composto	<i>P. falciparum</i> (3D7) IC ₅₀ (µg/ml)	<i>P. falciparum</i> (Dd2) IC ₅₀ (µg/ml)
Ácido Betulínico	2,56 ± 1,51	3,76 ± 0,69
Lupeol	3,42 ± 2,15	2,31 ± 0,31
Betulina	7,56 ± 3,20	3,15 ± 0,03
Ácido Melaleucico	247,25 ± 5,02	345,1 ± 16,97

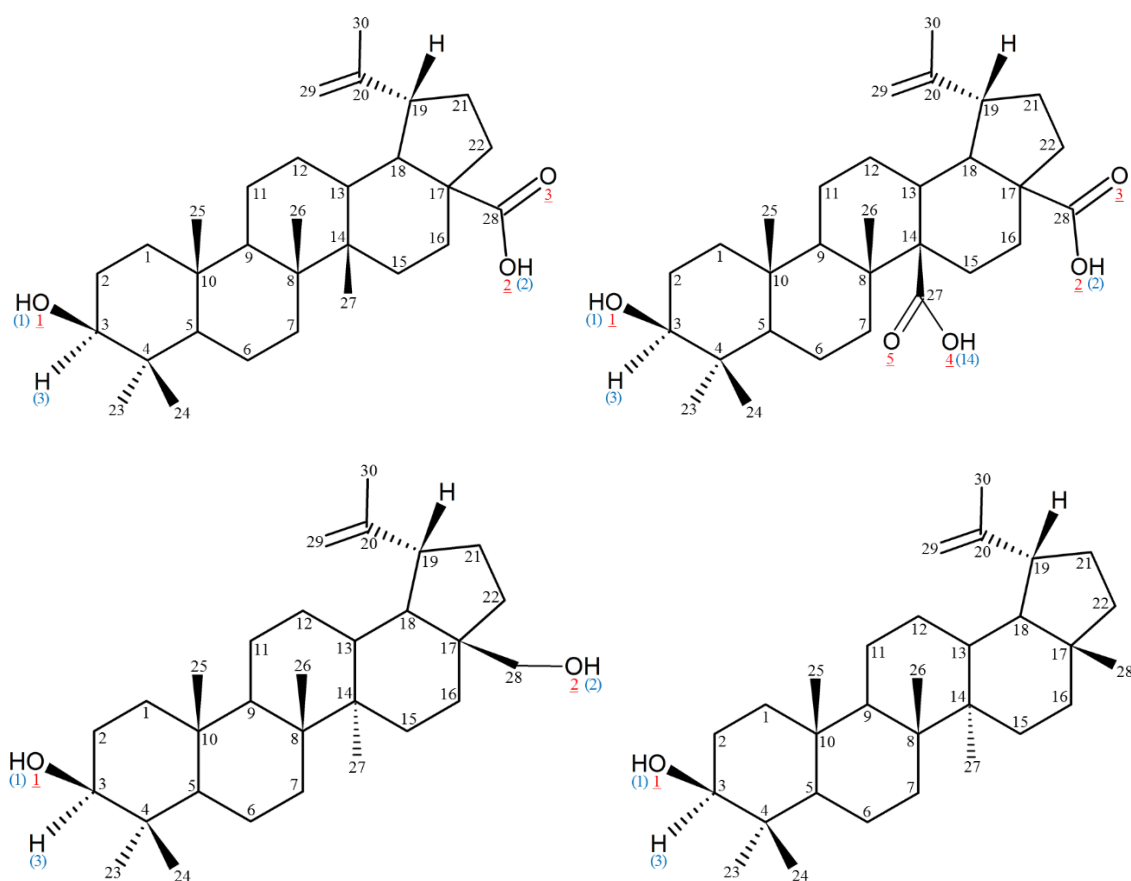


Figura 2. Fórmulas estruturais do ácido Betulínico (*Superior Esquerda*), ácido Melaleucico (*Superior Direita*), Betulina (*Inferior Esquerda*) e Lupeol (*Inferior Direita*) com as numerações de referência para os átomos mais importantes.

É possível que a extrema seletividade química de enzimas em reações biológicas esteja garantindo que as moléculas do ácido Betulínico sejam o substrato preferencial e a atividade será proporcional a essa característica. Todas as enzimas, mais simples ou mais complexas, são especiais e importantes para sistemas biológicos por conta da capacidade de selecionar alvos específicos e de maneira controlada para a reação, mas é muito comum que uma classe de moléculas com propriedades físico-químicas similares (mesmos grupos funcionais e geometria próxima) tenham atividade comparável quando interagindo com uma mesma enzima²⁴. Por exemplo, muitas substâncias que tem estrutura análoga ao ácido Betulínico têm sido referenciadas como tendo sua atividade associada à

hidroxila $C_{(3)}OH$ e também é citada a importância de grupos polares no $C_{(28)}$ ⁵⁷. Esses grupos polares devem contribuir com as interações mais intensas no sítio ativo enzimático, o que faz com que o acoplamento seja viável e espontâneo. No entanto, o ácido Melaleucico também possui esses grupos e nas mesmas posições, o que indica que a atuação dessa substância deveria ocorrer de maneira similar ou maior se considerando a existência da carboxila adicional $C_{(28)}OOH$. Se a diferença entre as duas estruturas não for a causa da diferença na atividade, deve-se considerar a possibilidade de um fenômeno do qual ainda não se tem domínio e que tem significativa influência no processo de interesse, que é a interação entre o ácido Melaleucico e o sítio ativo da enzima. Para uma análise mais apropriada do mecanismo molecular de acoplamento substrato-enzima, a QT pode aplicar estudos de “Docagem” Molecular (*Molecular Docking*, MD), os quais usam estruturas tridimensionais dos sítios enzimáticos para estimar a estabilização associada ao encaixe do substrato. Geralmente, complexos substrato-enzima estáveis são obtidos com energia mais negativas em relação a proteína isolada. Tais estudos indicariam, segundo essa aproximação, se o ácido Betulínico teria afinidade tão maior que a do ácido Melaleucico.

Reforça-se que o ácido Betulínico, o Lupeol, a Betulina e o ácido Melaleucico possuem química a geometria muito similar e para três dessas substâncias a atividade pode ser dita comparável, o que pode ser considerado um reflexo da proximidade estrutural (outros trabalhos também exibem dados de atividade comparável para outros análogos do ácido Betulínico^{10,72,111,143,174}). Supõe-se que o ácido Melaleucico exiba baixa atividade em outros estudos por haver um número muito pequeno de publicações com esta substância e poucos relatos sobre suas atividades bioquímicas. Os resultados obtidos por Moura¹⁰⁷ para a atividade do ácido Melaleucico, embora pareçam pouco interessantes pela perspectiva de estudos experimentais, são interessantes para a QT no sentido de que indicam que a atividade, neste caso específico, está sendo influenciada por alguma outra variável de que ainda não se tem domínio no estudo. Isso significa que não se pode usar de argumentos básicos e aproximações simples relacionados a noção superficial de estrutura molecular para explicar o comportamento e as propriedades das moléculas do ácido Melaleucico. Deve estar ocorrendo algum outro fenômeno que influencia nos valores de atividade e que faz com que essas duas substâncias tão semelhantes em sua química exibam atividades bioquímicas tão distintas.

Um possível fator, e que será explorado no presente trabalho, se baseia na possibilidade de formação de macroestruturas aglomeradas, conhecidas como clusters moleculares, que são volumosas em termos de estrutura e se mostram uma forma mais estável em muitos casos. Estudos de atividade bioquímica geralmente procedem em condição de baixa concentração do fármaco de interesse, mas clusters são estabilizados por um número muito grande de interações intermoleculares, o que torna a estrutura resistente a choques cinéticos, a reações e até mesmo a completa solvatação. Substâncias que

podem formar ligações de hidrogênio recebem uma contribuição estabilizante adicional ao formarem clusters e têm sido publicados muitos casos em que ligações desse tipo estabilizam clusters moleculares^{9,103,139,140}. Moléculas orgânicas capazes de formar clusters com ligações de hidrogênio e outros tipos de interações também têm sido exploradas com abordagens teóricas e experimentais^{28,38,96,110,151,161,176}. A definição do que vem a ser um cluster molecular é difícil, pois está relacionada à algumas propriedades que podem ser observadas em outras classes de moléculas. Proteínas, enzimas e o DNA poderiam ser incluídos na classe de clusters, mas não o são. Para evitar essa complicação, considera-se que os clusters podem variar seu tamanho para maior ou menor de maneira contínua, ou seja, que podem ser maiores ou menores dependendo das possibilidades estruturais e disponibilidade de moléculas. O estudo teórico de clusters envolve a dificuldade computacional de tratar sistemas muito grandes, mas é muito incentivada pela possibilidade de compreender o quando a aglomeração molecular ordenada contribui para as propriedades dos materiais¹⁵⁶.

Os clusters do ácido Melaleucico devem ser mais estáveis que os do ácido Betulínico, de forma que resistiriam mais no meio reacional e atuariam de forma diferente numa reação bioquímica. Tanto o ácido Betulínico quanto o Melaleucico podem formar ligações de hidrogênio, às quais são estabilizantes e podem existir mesmo em condições de solvatação, mas o ácido Melaleucico possui um grupo carboxílico adicional e possivelmente forma mais ligações de hidrogênio. Tanto a solvatação quanto a formação de ligações de hidrogênio seriam capazes de conferir estabilidade a um cluster, o que pode ser muito provável em casos onde a molécula possui regiões que interagem mais e menos com o solvente do sistema. Em um solvente polar, as moléculas de ácido Betulínico e ácido Melaleucico podem ter uma solubilidade significativa, mas isso não quer dizer que toda a estrutura dessas moléculas interage bem com o solvente. Os esqueletos lupanos são formados por estruturas de carbonos ligados a hidrogênios e são de predominante apolaridade²⁴. Mesmo que o resultado da distribuição de densidade eletrônica leve a formação de uma estrutura polar, a interação das moléculas do solvente será diferente em determinadas regiões moleculares.

Segundo esta proposta, os clusters moleculares estão sendo formados e influenciando na maneira como o ácido Melaleucico reage com uma enzima. Como mencionado, as enzimas costumam ser muito seletivas quanto aos tipos e tamanhos de substratos, e um cluster relativamente estável e de tamanho considerável poderia não atuar bem como inibidor. A análise experimental confirma a grande diferença entre as atividades, mas não fornece a explicação para essas observações. Tais explicações devem ter origem no nível atômico-molecular, o qual não se tem acesso sensivelmente com estudos puramente experimentais¹²⁸.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Química Medicinal e Fitoquímica

Na região amazônica, a diversidade vegetal sugere a possibilidade de descoberta de novas substâncias capazes de atuar como agentes contra doenças. Há um grande número de publicações que tratam nessa perspectiva o trabalho de isolamento de substâncias de origem vegetal para a aplicação em diversas áreas medicinais^{112,126,152}. Em fitoquímica, busca-se entender a Química por trás dos sistemas vegetais e os diversos processos metabólicos associados ao desenvolvimento desses espécimes. Na pesquisa em Química de Produtos Naturais, área de estudo que deu origem à problemática deste trabalho, realizou-se o isolamento de biomoléculas de origem vegetal, as quais foram submetidas à estudos de caracterização química e estrutural e, posteriormente, estudos de atividade bioquímica¹⁰⁷. Tais tipos de estudo têm sido muito comuns e demonstram as vantagens em se explorar de maneira controlada a natureza e os recursos que ela oferece^{57,63,126,152}. Phillipson¹²² (2007) publicou uma ótima revisão sobre a importância das publicações na área de fitoquímica e farmacognosia, discutindo as características associadas a esses trabalhos e as possibilidades de avanço nesse campo. Graças ao crescimento dessa área de estudo, tem-se hoje contato com um universo de estrutura químicas que podem ajudar no desenvolvimento de novas drogas para a aplicação em doenças como o câncer^{95,120,152} e o HIV^{23,27,39,85,112} que são ainda um grande desafio para a medicina moderna.

Há com muita frequência debates sobre como proceder contra as doenças existentes e as que podem surgir, e o que esperar da engenharia química e biotecnologia para o desenvolvimento de curas e tratamentos. A AIDS, por exemplo, é uma doença viral que não possui cura e cujo tratamento não é acessível à toda população^{23,27,85}. Além disso, as drogas utilizadas para o controle do HIV têm efeitos colaterais variados e prejudiciais, os quais a bioquímica e medicina tem dificuldade em resolver. Rotineiramente são relatados novos tipos de tratamentos experimentais ou já comerciais que visam prevenir, curar ou remediar essas enfermidades. Os estudos químicos mais recentes demonstram que o conhecimento das estruturas moleculares, dos sistemas reacionais e dos processos físico-químicos pertinentes podem viabilizar o desenvolvimento de melhores meios de tratar e erradicar doenças. Há uma intensa busca no desenvolvimento das tecnologias para a aplicação desses fármacos^{3,87}, e as indústrias também procuram formas computacionais^{3,84,87,100} viáveis e satisfatórias para o estudo e desenvolvimento teórico de drogas.

O conhecimento químico básico e superficial tem sido muito aplicado na proposição de explicações para atividades de alguns compostos quando em interação com sítios ativos. Quando duas moléculas são muito diferentes e exibem propriedades distintas de atividade é natural se associar esse comportamento às características químicas e geometria molecular. No entanto, quando as substâncias

estudadas possuem grande similaridade e ainda assim exibem atividades diferenciadas, não se pode simplesmente responsabilizar a seletividade bioquímica sem estar assumindo uma falta de comprovações e de argumentos apropriados, baseados num estudo racional e adequado²⁴. Há perceptivelmente limitações nos métodos experimentais capazes de fornecer alguma explicação para a diferença de atividade bioquímica entre compostos análogos, como é o caso dos ácidos Betulínico e Melaleucico. Um dos problemas é que as técnicas de estudo de estrutura, estabilidade e reatividade são limitadas e pouco eficientes quando o interesse é explicar e compreender certos fenômenos de natureza atômica-molecular. Essa carência existe também para a explicação da atividade de muitos outros compostos orgânicos e inorgânicos, sendo que a maioria só possui informação sobre a existência de atividade biológica, mas poucos detalham a relação estrutura-atividade ou explicam como os processos e reações ocorrem, principalmente com respeito ao nível molecular. Em razão disso, a busca por fármacos mais eficientes fica dificultada, já que se mostra quase impossível por técnicas experimentais se definir com maior qualidade os fatores que influenciam na atividade e na mecanística dos processos bioquímicos. E, como se pode imaginar, o conhecimento detalhado dessas propriedades e fenômenos conferiria capacidade de desenvolvimento de fármacos sintéticos com propriedades específicas, análogas, inferiores ou superiores, dependendo do interesse de aplicação^{47,62}.

O estudo da química das substâncias para a aplicação em medicina ou para explicação de processos bioquímicos define a Química Medicinal, uma área da Medicina e da Química Biológica muito atraente na atualidade por conta do grande número de doenças preocupantes que existem e que estão se desenvolvendo no planeta. Graças a possibilidade de explicar e prever os fenômenos no nível molecular, pode-se compreender a natureza dos processos bioquímicos em um nível essencial e propor novas maneiras de lidar com tais processos. Por esse aspecto, a QT e a QQC são extremamente importantes e têm sido cada vez mais desenvolvidas para o auxílio dos métodos experimentais.

2.2. Química Teórica Aplicada à Medicina

Métodos teóricos e computacionais, fundamentais ou específicos, têm sido desenvolvidos para a aplicação na medicina, biotecnologia e farmacognosia. Kumar⁸⁴ demonstra as vantagens do uso de QT conciliada à estudos experimentais, afirmando que os métodos virtuais de visualização e computação de características moleculares tem 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 substância³. 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 de Relação Estrutura-Atividade (*Structure-Activity Relationship*, SAR), como é o caso na publicação de Bernard²⁰ e colaboradores (2001), onde se realizou cálculos com ácido Betulínico em interação com enzimas (**Figura 3**). 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^{19,20}. 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 (Drug Design) tem aumentado significativamente a eficiência na produção de novos medicamentos^{84,87}. Em muitos casos, observa-se que metodologias teórica 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, por que 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 QT moderna, 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 dispendiosos¹¹⁶. Uma estimativa publicada em 2003 mostra 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 anos^{47,62,116}. 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.

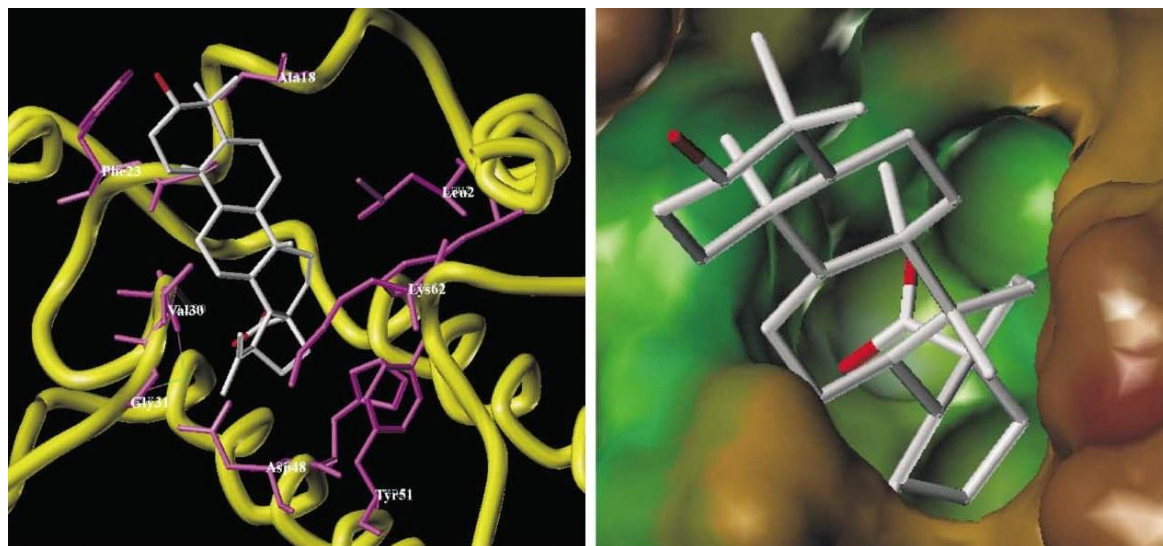


Figura 3. Acoplamento molecular teórico (MD) do ácido Betulínico na PLA₂ com software Sybyl 6.5 (imagens obtidas da publicação de Bernard²⁰).

São numerosos os trabalhos relacionados à tentativa de reduzir o custo de remédios pela engenharia química e molecular, basicamente utilizando a modelagem molecular para a elucidação de estruturas capazes de exibir as propriedades de interesse^{5,19,26,35,116,153,154}. 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 àquelas que buscam descobrir um composto capaz de inibir o metabolismo do patógeno e assim destruí-lo ou torná-lo inativo. 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 químicos^{12,43,44,46,53,83,115,152,162,166}.

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. Um grande número de publicações tem demonstrado que é possível comprovar a acurácia de métodos de cálculos teóricos através da comparação com resultados experimentais de alta precisão e confiabilidade^{12,13,44,53,83,162}. As

aplicabilidades da QT são numerosas e sua qualidade na descrição de sistemas atômico-moleculares é perceptível mesmo quando não se pode confirmar experimentalmente todos os resultados teóricos.

2.3. Estudos com os Ácidos Betulínico e Melaleucico

As duas substâncias de maior importância para o presente trabalho, o ácido Betulínico e o ácido Melaleucico, possuem propriedades químicas muito similares, mas há um número maior de publicações para o ácido Betulínico. A carência de estudos com o ácido Melaleucico é justificável, visto que sua atividade é muito inferior, conforme se observou com resultados obtidos por Moura¹⁰⁷. Essa característica do ácido Melaleucico deve levar os pesquisadores a perder o interesse pela substância e direcionar seus trabalhos para substâncias que chamem mais a atenção, como o ácido Betulínico e seus derivados. O ácido Betulínico possui uma ampla faixa de aplicações e exibe atividade interessante em muitos casos. Além disso, existem outras características do ácido Betulínico que dão grande incentivo a seu estudo, inclusive para a proposição de novos fármacos.

O ácido Betulínico (ácido 3 β -hidróxi-lup-20(29)-en-28-óico¹⁶⁸) e muitos de seus derivados tem recebido bastante atenção nos últimos anos por conta de suas atividades contra doenças relacionadas, por exemplo, a linhagens de células cancerígenas^{58,60,124,144,150,181}, a doenças virais^{134,135} como HIV^{57,78,97}, a doenças causadas por microrganismos nocivos (bactérias, micróbios, protozoários)^{60,113,114,169}, o que inclui a Malária¹⁵⁷, e contra vermes⁵¹. Além disso, reporta-se ação do ácido Betulínico como agente antialimentar³³, como analgésico e agente anti-inflamatório^{108,131,136}, e outras atividades dessa substância e de seus derivados interessantes^{15,33,174}. Algumas das mais antigas publicações relacionadas ao ácido Betulínico datam de 1961¹¹⁸ e 1968¹⁶⁵.

Os derivados do ácido Betulínico têm, na maioria dos estudos revisados, suas atividades diferenciadas, ou seja, a modificação estrutural desse ácido orgânico faz com que a atividade bioquímica seja diferente. Isso é um indicativo de que os efeitos de interação com o sítio ativo em proteínas podem ser intensificados ou reduzidos, dependendo do tipo de modificação realizado, e que a relação estrutura-atividade pode trazer mais informações sobre a mecanística de ação da substância em reações bioquímicas. Os derivados do ácido Betulínico podem ser obtidos sinteticamente por meio de reações químicas específicas^{10,72,74,142,143,172} ou por biotransformação^{10,127}, e alguns derivados são encontrados na natureza²⁹. Além disso, reporta-se o grande aumento na atividade quando é realizada a hidrogenação da ligação dupla C₍₂₀₎C₍₂₉₎ nesses compostos, um indicativo de que as características químicas da região onde localiza-se a ligação dupla influenciam bastante no acoplamento fármaco-enzima. Em uma primeira aproximação, pode-se supor que uma densidade de carga negativa na região da ligação dupla não resulte numa boa interação com a enzima, e por isso a forma hidrogenada (mais apolar) leva ao aumento na atividade⁵⁷.

Um grande número de publicações tem buscado dar maior detalhamento sobre o mecanismo molecular pelo qual o ácido Betulínico atua. Segundo Fulda⁵⁹ (2008), o ácido Betulínico tem a habilidade de infiltrar-se no sistema celular cancerígeno e induzir o mecanismo de apoptose celular. A apoptose é um programa intrínseco das células biológicas que faz com que a célula morra naturalmente após estímulo específico. Fulda⁵⁹ demonstrou também que o ácido Betulínico, além de atuar contra células cancerígenas, possui uma certa facilidade em agir contra esses tipos de células. As células cancerígenas são agredidas pela substância, mas células normais oferecem mais resistência ao fármaco. Isso é um comportamento importante para o desenvolvimento nesta área, pois mostra um direcionamento ou seletividade da atuação do fármaco, indicando que sua utilização seria vantajosa, uma vez que poderia não causar danos significativos as células saudáveis (menor risco de efeitos colaterais). Substâncias desse tipo, que conseguem atuar em um alvo específico, podem e devem ser desenvolvidas com maior interesse, sendo mais efetivas e confiáveis do que fármacos puramente sintéticos, os quais em muitos casos não discriminam a célula saudável da célula alvo cancerígena.

Bernard²⁰ fez uso de uma metodologia de Docagem Molecular (*Molecular Docking*, MD), 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 ácido Betulínico com o sítio ativo da enzima é de aproximadamente -90 kcal/mol, o que indica que o acoplamento é favorecido. Uma série de análogos e derivados podem ser submetidos aos mesmos estudos, mas no trabalho de Bernard²⁰ o ácido Melaleucico não é citado. Subramanyam¹⁵⁹ e colaboradores (2009) realizaram estudos experimentais da interação do ácido Betulínico com a Albumina do soro sanguíneo humano, a proteína predominante no sangue, e observaram uma constante de ligação fármaco-enzima de $1,685 \times 10^6 \pm 0,01 \text{ M}^{-1}$, um valor que indica uma forte afinidade de ligação entre as duas moléculas. Subramanyam¹⁵⁹ também detectou, com o uso de MS, uma espécie química de massa 65.643 Da, correspondente ao complexo fármaco-enzima, demonstrando a estabilidade do complexo de acoplamento. Cichewicz³³ e Kouzi (2004) publicaram uma revisão onde se dá grande enfoque às diversas propriedades de interesse farmacológico do ácido Betulínico. Quase todos os trabalhos revisados descrevem a vasta aplicabilidade deste ácido orgânico, citando principalmente sua ação contra o câncer e contra o HIV. Com base no número de publicações relacionadas ao ácido Betulínico e seus derivados, pode-se dizer que essa substância ganhou interesse da comunidade científica e que seus estudos podem revelar mais informações sobre o desenvolvimento de drogas para aplicação em diversos casos clínicos.

Estudos experimentais do tipo SAR têm sido muito aplicados ao ácido Betulínico 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. Ziegler¹⁸⁰ e colaboradores (2004) exploraram em sua publicação a relação entre as características químicas dos principais grupos funcionais do ácido Betulínico 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 celular¹⁸⁰. 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 ácido Melaleucico (ácido 3 β -hidróxi-lup-20(29)-en-27,28-dióico¹⁶⁸), embora possua um número significativo de citações, não recebe tanta atenção quanto o ácido Betulínico. São difíceis até mesmo trabalhos que cite dados de atividade desse análogo do ácido Betulínico. É com base nessa observação que se acredita que o ácido Melaleucico deva ter demonstrado baixíssima atividade em outros ensaios a que foi submetido. Um trabalho que exhibe essa possibilidade é o de Zhao¹⁷⁹ e colaboradores (2011), onde o ácido Melaleucico mostra certa atividade contra linhagens de células cancerígenas KB. A atividade citotóxica observada é de 21,9% numa concentração mínima de inibição de 10⁻⁵ M, mas o LC₅₀ (Concentração Letal para 50% dos indivíduos) observado é maior que 40 μ M, um valor considerado alto para fins práticos, pois indica que seria necessária uma quantidade alta da droga para destruição efetiva de metade dos indivíduos alvo.

Dos poucos estudos de estrutura associados a essa substância, encontram-se alguns de interesse para o presente trabalho. Hall⁶⁷ e Maslen (1965) publicaram seus estudos por DRX para um certo derivado sintético do ácido Melaleucico (o Iodoacetato de Metil-Melaleucato, C₃₄H₅₁O₆I) e com esses resultados se pode fazer uma comparação entre dados teóricos e experimentais para a geometria molecular. Além disso, há algumas publicações onde o ácido Melaleucico é citado em derivações similares às quais o ácido Betulínico é submetido, mas dados comparativos de atividade não são encontrados^{30,31,32}. Algumas outras publicações reportam o isolamento e caracterização da substância em algumas espécies vegetais (*Melaleuca alternifolia*¹⁶⁸, *Heteropanax fragrans*¹⁷⁹ e *Ampelozizyphus amazonicus*²¹, dentre outras).

Cientificamente, todas as publicações citadas contribuem com o conhecimento a respeito do ácido Melaleucico. Embora algumas dessas publicações tenham sido úteis para o desenvolvimento do

presente trabalho, seria interessante analisar estudos de atividade ou reatividade química que permitissem a comparação mais apropriada entre os ácidos Betulínico e Melaleucico. Encontram-se muitas publicações com as atividades do ácido Betulínico e seus derivados ou análogos, mas nenhum compara essa substância ao ácido Melaleucico. Os dados de DRX (comprimentos e ângulos de ligação e configuração geométrica absoluta) podem ser utilizados tanto para o ácido Betulínico quanto Melaleucico, por que se verifica que o esqueleto lupano dessas estruturas preserva uma geometria muito próxima, mesmo com os diferentes grupos funcionais.

2.4. Química Computacional

A QQC é um método de QT que usa de ferramentas e técnicas de computação e processamento de dados no tratamento dos modelos de estudo. Os modelos são formas de representar ou reproduzir a natureza ou seu comportamento no nível necessário para a formulação do conhecimento sobre os fenômenos observados⁸. Modelos podem ser muito próximos do comportamento real, mas nunca serão uma representação exata de sistemas reais, ou seja, sempre serão ideais. As vantagens do uso de métodos computacionais em QT estão associadas à tecnologia dos computadores modernos, que são capazes de resolver diversos problemas numéricos em pouquíssimo tempo. Tal desempenho substitui a necessidade de tratamento direto e manual de expressões e dados.

Embora seja comum a associação a programas gráficos para visualização e ensino de conteúdos da Química, principalmente com relação a estrutura de geometria, a QQC representa muito mais que isso e seu conhecimento garante a inserção do indivíduo numa área da ciência impressionante e extremamente útil. Ainda assim, deve-se citar a grande vantagem do uso de programas de QT para o ensino e demonstração de fenômenos de natureza atômica -molecular. Raupp¹³⁰ e colaboradores (2008) publicaram uma revisão sobre a evolução da QQC e sua contribuição, mesmo que qualitativa, para o ensino de Química e de MQ. O autor afirma que o uso de programas de QQC auxilia no desenvolvimento do conhecimento e torna o ensino de Química mais rico e interessante, fatores esses que influenciam no aprendizado¹³⁰. No entanto, para que o ensino de Química com estes recursos seja correto, é necessário que se faça uso do real conhecimento por trás dos modelos aplicados, que, em QQC, são fundamentados na MQ. Segundo Barbosa¹¹ (2009), a Química no nível básico e na graduação ainda é ensinada de forma simplista e que faz uso de termos e conceitos da MQ sem um detalhamento apropriado de sua origem ou seus significados. Muitos textos de apoio e livros que se baseiam no modelo quântico da estrutura atômica e eletrônica resumem ou distorcem o formalismo necessário para o entendimento correto desta teoria. Encontra-se literaturas que, para evitar adentrar no nível de conteúdo exigido na MQ, ainda fazem uso de modelos inapropriados e antigos que não são capazes de explicar alguns dos comportamentos importantes dos átomos e moléculas¹¹.

2.4.1. *Mecânica Quântica e Estrutura Eletrônica*

Os métodos teóricos mais apropriados para estudar a estrutura atômica-molecular são fundamentados na teoria quântica e os elétrons distribuídos nas eletrosferas desses átomos têm seu comportamento representado matematicamente por funções de onda. A representação por uma função ondulatória é necessária pois os estudos evidenciaram a existência de dualidade do comportamento dos elétrons como onda e partícula, uma natureza não observada no universo macroscópico. Os núcleos são tratados, por aproximação, como cargas pontuais e o problema se resume a trabalhar a MQ associada aos elétrons^{11,17,90}. Assume-se que todas as propriedades dinâmicas do sistema estão contidas na função, que em muitas aproximações corresponde à combinação linear de todas as funções de onda associadas ao sistema (por aproximação, as funções de onda dos elétrons). Para os cálculos de propriedades, utilizam-se operadores específicos que atuam sobre a função de onda e geram os resultados de interesse, segundo a concepção proposta por Schrödinger¹⁴⁵ (1926).

O problema central na mecânica quântica computacional é a resolução da equação de Schrödinger para os sistemas de interesse¹²⁸. Essa equação pode ser facilmente aplicada a alguns sistemas, sendo o mais famoso o átomo de hidrogênio. Em outros átomos na forma de íons monoeletrônicos (isoeletrônicos ao hidrogênio, conhecidos como espécies hidrogenóides) a equação pode ser separada em equações mais simples e independentes passíveis de solução analítica. Em sistemas multieletrônicos, a interação elétron-elétron torna impossível a separação da equação em novas equações mais simples e independentes. Nestes sistemas, a dinâmica das partículas não está em função apenas de interações com potenciais nucleares (pontos de carga), mas em função também dos efeitos de interação mútua dos elétrons (entidades com dualidade). Mesmo o caso simples, o íon hidreto (H⁻), representa um elevado nível de complexidade e necessita de aproximações, tudo por conta da impossibilidade de se separar as dinâmicas individuais dos elétrons. Para a resolução de sistemas desse tipo (multieletrônicos) são realizadas algumas aproximações que permitem que as expressões sejam simplificadas. Inicialmente, faz-se a consideração de que a função de onda associada às partículas não evolui ou se modifica com o tempo, o que viabiliza a utilização da equação de Schrödinger na forma independente do tempo. Será considerado também que os núcleos existentes nos sistemas estudados (carbono, hidrogênio, oxigênio e iodo) não sofrem efeitos relativísticos⁷⁶.

Algumas outras considerações muito importantes para o estudo de sistemas atômicos serão discutidas a seguir para dar fundamento aos métodos aplicados, mas também por que são utilizadas em abordagens básicas que tem origem na simplificação do modelo quântico. No entanto, nem todas as metodologias discutidas são de natureza quântica. A descrição da metodologia de estudo de acoplamentos moleculares (MD) aplicada no estudo de interações entre moléculas e enzimas, envolve conceitos da Mecânica Molecular (MM), que são muito diferentes daqueles detalhados para a MQ¹²⁸.

A MM pode ser vista como um nível de tratamento de sistemas moleculares fundamentada basicamente na física clássica e em propriedades derivadas de estudos experimentais.

2.4.2 A Aproximação de Bohr-Oppenheimer

Essa aproximação é fundamental para facilitar o tratamento de sistemas com mais de um átomo, mas pode ser inserida até mesmo no tratamento de sistemas monoatômicos. 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, coordenadas bem definidas, o problema se resume a entender a dinâmica eletrônica sujeita ao efeito nuclear estático^{76,88}. Isso, como será visto, gera uma série de simplificações na análise dos problemas.

O problema de se trabalhar com núcleos móveis que interagem mutuamente entre si representara uma dificuldade semelhante àquela resultante da interação mútua entre elétrons num átomo ou molécula. Antes de detalhar um pouco da Aproximação de Bohr-Oppenheimer (*Bohr-Oppenheimer Approximation*, BOA), dar-se-á um pouco de atenção as dependências dos operadores na equação de Schrödinger (Equação 1).

$$H = T_{\text{cinética}}^{(\text{eletrônica})}(r) + T_{\text{cinética}}^{(\text{nuclear})}(R) + V_{\text{potencial}}^{(\text{núcleo-elétron})}(R, r) + V_{\text{potencial}}^{(\text{elétron-elétron})}(r) + V_{\text{potencial}}^{(\text{núcleo-núcleo})}(R) \quad (\text{Equação 1})$$

Na Equação 1, a $T_{\text{cinética}}^{(\text{eletrônica})}(r)$ depende apenas das coordenadas dos elétrons (r), assim como a $T_{\text{cinética}}^{(\text{nuclear})}(R)$ depende apenas das coordenadas dos núcleos (R). As mesmas dependências de (r) e (R) estão associadas aos operadores de energias potenciais V .

Considerando-se todos os núcleos atômicos de um sistema qualquer fixos, ou seja, com coordenadas fixas uns em relação aos outros, o termo $T_{\text{cinética}}^{(\text{nuclear})}(R)$ será nulo e o termo $V_{\text{potencial}}^{(\text{núcleo-núcleo})}(R)$ 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 2) 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 2)

É importante ressaltar que a contribuição energética nuclear ainda existe, mas ela será nula com relação à dinâmica e constante com relação à repulsão nuclear, de forma que a Equação 2 é a simplificação resultante da BOA. 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 movem-se 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 basicamente constante, por que esses núcleos estão fixos, considerando a ordem de grandeza da dinâmica eletrônica.

2.4.3 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*, LCAO¹¹, 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, o qual não pode ser simplesmente aproximado por um modelo eletrostático (com o hidrogênio, isso não é necessário, porque só há um elétron). Tanto em um átomo quanto em uma molécula a dinâmica eletrônica torna praticamente impossível a resolução do problema associado ao potencial eletrônico, porque o potencial que cada elétron sofre é o resultado da combinação mútua de interações no sistema. Nenhum elétron está especificado em uma região e não o poderia devido às imposições do princípio de Heisenberg. Já que a posição definida seria necessária para a formulação dos termos associados aos potenciais de cada elétron individualmente, não há uma forma analítica de resolver a equação de Schrödinger para sistemas que tenham mais de um elétron⁸⁸. 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 aproximada dessas partículas em interação.

Uma aproximação usada para resolver esse problema e que tem sido muito aplicada na MQ 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, haverão para n elétrons n respectivos

orbitais. Assim, a função de onda de um sistema será modelada como o produto das funções de onda dos elétrons (Equação 3).

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

(Equação 3)

Na Equação 3, 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 por que 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 justamente os efeitos de correlação eletrônica, existentes e efetivos em sistemas atômicos e moleculares reais. Como na IPA puramente dita, as interações eletrônicas não influenciam na dinâmica e energia das partículas individuais, no limite da aproximação, o problema de muitos elétrons é resolvido da mesma forma que aquele para sistemas hidrogenóides, onde o elétron experimenta isoladamente apenas a interação com os núcleos. Para aplicá-la e obter valores satisfatórios, deve-se inserir de alguma maneira os efeitos interativos associados aos elétrons^{55,88}.

As aproximações utilizadas para a descrição de sistemas atômico-moleculares são algumas vezes baseadas em postulados ou dados experimentais, mas todas auxiliam na construção de equações mais simples e cujas soluções fornecem resultados satisfatórios. Com o uso desses modelos, pode-se computar com qualidade e precisão a maioria dos aspectos materiais relacionados à estrutura molecular e eletrônica. Tal fundamento permite o tratamento teórico independente, mas os dados podem ser comparados com resultados experimentais e geralmente confirmam muitos aspectos verificados em análises de energia e espectroscopia.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Estudar por métodos de modelagem molecular as propriedades estruturais, energéticas, espectroscópicas e eletrônicas dos ácidos Betulínico e Melaleucico e de aglomerados moleculares formados por esses ácidos orgânicos como proposta de explicação para a baixa atividade do ácido Melaleucico em estudos de atividade bioquímica.

Objetivos Específicos

- Estudar comparativamente a propriedades estruturais, energéticas, espectroscópicas e eletrônicas dos ácidos Betulínico e Melaleucico utilizando metodologias computacionais variadas;
- Estudar comparativamente as propriedades estruturais e energéticas de sistemas aglomerados (clusters) de duas e três moléculas possíveis para essas substâncias;
- Estudar comparativamente as estabilidades de clusters de duas e três moléculas em condições solvatadas;
- Verificar a afinidade teórica dos ácidos Betulínico e Melaleucico em um acoplamento substrato-enzima;
- Formular, com base nos resultados teóricos, uma teoria de explicação para a diferença nas atividades das substâncias.

4. METODOLOGIA

4.1. Hardwares e Softwares

Os cálculos teóricos foram realizados no Laboratório de Química Teórica e Computacional da UFAM (LQTC-UFAM), em microcomputadores de quatro núcleos físicos (QuadCore) diferenciados por algumas características, mas com a mesma funcionalidade (**Tabela 3**). A plataforma ou sistema operacional para os cálculos foi o Debian (LINUX) 64bits, nas versões 5, 6 e 7. Para o uso de softwares de interface e visualização gráfica utilizou-se também o sistema operacional Windows 64bits, nas versões 7 e 8.

Tabela 3. Características de algumas das máquinas de cálculo utilizadas nos trabalhos.

Processadores		Memória RAM	Sistema Operacional
Tipo	Quantidade		
Intel® Core™ i7-4790 CPU 3,60 GHz	8	8GB	Debian 7
Intel® Core™ i7-3517C CPU 1,90 GHz (2,40 GHz)	4	8GB	Debian 7
Intel® Core™ i5-2400 CPU 3,10 GHz	4	8GB	Debian 7
Intel® Core™ i5-2400 CPU 3,10 GHz	4	4GB	Debian 5
Intel® Core™ 2 Quad CPU 2,40 GHz	4	4GB	Debian 6

Os softwares de visualização gráfica tridimensional e de cálculos de propriedades estão citados nos tópicos abaixo. Cada um possui suas características e aplicações, mas o software mais importante é o *Gaussian*, muito referenciado em trabalhos de pesquisa para o estudo da estrutura molecular e eletrônica.

4.1.1. HyperChem

O software *HyperChem*TM 7.5 (Copyright© 2002, Hypercube, Inc.) é um sofisticado meio de modelagem molecular muito referenciado por sua qualidade e facilidade de operação. Unindo as vantajosas interfaces de visualização em três dimensões e a capacidade de animação com os poderosos métodos de cálculo de QQC, MMC e Dinâmica Molecular, o *HyperChem* permite aos usuários acesso a uma série de ferramentas de modelagem molecular. O *HyperChem* também pode gerar arquivos com as coordenadas atômicas em formatos diversos para a leitura em diferentes softwares. Essa característica é especialmente útil quando se tem interesse em utilizar outros softwares que não possuem uma boa interface gráfica. O software *Gaussian*, por exemplo, possui uma interface robusta e não se pode visualizar as moléculas em sua forma tridimensional, apenas as coordenadas relativas de cada átomo.

O *HyperChem* foi utilizado nas primeiras etapas dos estudos teóricos, principalmente por que sua interface é mais simples de trabalhar. Embora tenha-se realizado o cálculo de otimização em nível

de teoria Semi-Empírica AM1, a grande vantagem do *HyperChem* reside na facilidade em se estruturar as moléculas e posteriormente realizar os ajustes de configuração. As estruturas iniciais dos ácidos Betulínico e Melaleucico e de outras moléculas foram inicialmente desenhadas no *HyperChem* e posteriormente utilizadas para os cálculos mais complexos no software *Gaussian*, o qual dispõe de mais opções de cálculo e permite trabalhos mais específicos. Ainda assim, o *HyperChem* é um ótimo programa para iniciar trabalhos de QQC e também é muito utilizado no ensino de Química e de QT.

4.1.2. *GaussView*

O software *GaussView*[®] 5.0.8 (Copyright[©] 2000-2008, Semichem, Inc., Gaussian, Inc.) é um suporte de interface gráfica do *Gaussian* que facilita o trabalho de geração de arquivos de trabalhos e a interpretação e processamento dos resultados. No *Gaussian* devem ser inseridas as informações a respeito dos cálculos fazendo uso de comandos específicos que indicam tudo que o software deve fazer. O *GaussView* é uma interface mais interativa e autoexplicativa. No *GaussView* é possível visualizar a estrutura tridimensional molecular e de maneira dinâmica. A estrutura definida gera automaticamente as coordenadas espaciais relativas dos átomos, e os outros aspectos e definições a serem considerados nos cálculos são inseridos facilmente através painéis interativos. Ao final do trabalho no *GaussView*, pode-se iniciar os cálculos no *Gaussian* diretamente ou salvar o arquivo de trabalho para posterior tratamento.

É importante ressaltar que, embora o *GaussView* possua em sua arquitetura informações de estrutura geométrica padronizadas para os átomos dos diversos elementos conhecidos, ele não é um programa de cálculo. A forma tridimensional atômica do *GaussView* é apenas para a adaptação inicial (baseado praticamente em modelos clássicos, como a teoria da *Repulsão dos Pares de Elétrons da Camada de Valência*, RPECV) que evita a construção de estruturas planares ou inapropriadas, o que poderia levar a problemas na otimização e em outros tipos de cálculos.

4.1.3. *Gaussian*

O software *Gaussian*[®] 03 Rev. C-02 (Copyright[©] 1995-2004, Gaussian, Inc.) é, na verdade, um pacote contendo vários softwares específicos para diversos tipos de cálculos. As informações sobre as coordenadas atômicas do sistema e os tipos de átomo são especificadas no arquivo de trabalho e o *Gaussian* realiza as operações de cálculo (tratamento numérico) com base nessas informações⁵⁵. O trabalho com o *Gaussian* pode ser complicado, uma vez que sua interface é robusta (sem muitas facilidades de operação). Na **Figura 4** se compara as interfaces de trabalho do *Gaussian* e do *GaussView*.

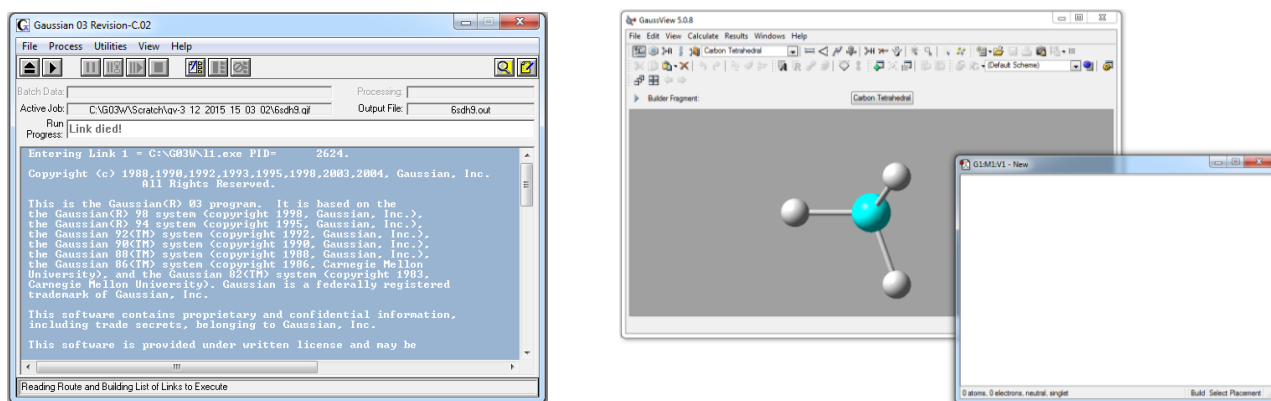


Figura 4. Interface do *Gaussian 03 Rev. C-02* (Esquerda) e Interface do *GaussView 5.0.8* (Direita).

Sem o uso de programas de suporte, seria necessário inserir os dados de coordenadas estruturais e as exigências de cálculo diretamente no programa, o que representa uma atividade complicada e demorada, o aspecto negativo mais significativo para a operação do software. Após iniciar os cálculos, o *Gaussian* automaticamente realiza as operações computacionais e de maneira sistemática, com programas internos pré-instalados e ajustados para gerar os operadores de cálculo específicos em cada caso. Os resultados são salvos em um arquivo de saída e todas as informações podem ser acessadas diretamente.

4.1.4. *AutoDock Vina*

O *Vina* é uma extensão desenvolvida por Trott¹⁶⁴ e Olson (2010) para os métodos com software *AutoDock Tools* (Copyright© 1989-2015, The Scripps Research Institute) muito empregados nos estudos de interações entre substratos e macromoléculas como proteínas e enzimas. Denominada *AutoDock Vina*, essa técnica computacional baseada em modelagem por MM faz parte de uma nova geração de programas para o MD. Com o *AutoDock Vina*, os resultados de interação entre substratos e sítios ativos são melhores descritos e os efeitos interativos são mais acurados. Ainda assim, esses resultados são ajustados conforme parâmetros experimentais e costumam conter alguns erros significativos para propriedades moleculares específicas quando comparados à dados obtidos por métodos que envolvem a QQC. Ainda assim, o *AutoDock Vina* é muito útil em estudos de interações intermoleculares de macromoléculas e reproduzem esses fenômenos com boa aproximação.

O *AutoDock Vina* possui arquitetura e interface relativamente simples quando comparado à softwares de cálculo como o *Gaussian*. Seus resultados incluem modos de encaixe, energias de interação (afinidades) e energias de ligações de hidrogênio. Com o suporte dos parâmetros internos, o *AutoDock* pode automaticamente verificar se há interações que possam ser consideradas ligações de hidrogênio, sendo essas as mais intensas para as análises de acoplamento substrato-enzima. As ligações

de hidrogênio podem ser então indicadas graficamente no sítio ativo, o que ajuda na interpretação de como ocorrem as interações.

4.2. Estruturas Estudadas

Simbolizou-se os sistemas estudados por XMCY, onde o X define a quantidade de moléculas e o Y define uma configuração geométrica específica. Foram estudadas moléculas isoladas (1MC1) e sistemas de duas e três moléculas aglomeradas com interações intermoleculares. Há diversas conformações geométricas para as moléculas isoladas, mas a geometria inicial foi gerada com base na configuração absoluta experimental publicada por Suleimen¹⁶⁰ e colaboradores (2013) para o ácido 3-Acetil-Betulínico ($C_{32}H_{50}O_4$) exibida na **Figura 5**. Os sistemas de duas e três moléculas foram orientados para interação dos grupos polares C_3OH e $C_{28}OOH$. Os átomos importantes para os estudos receberam numerações específicas, como se vê na **Figura 6**, onde os números sublinhados são referentes a oxigênios e os números entre parênteses são referentes a hidrogênios.

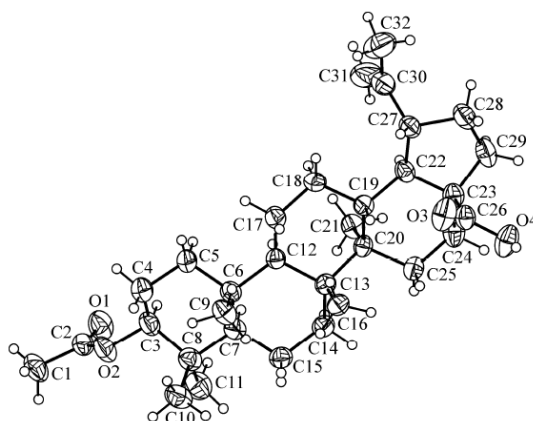


Figura 5. Configuração absoluta experimental para o ácido 3-Acetil-Betulínico (Suleimen¹⁶⁰).

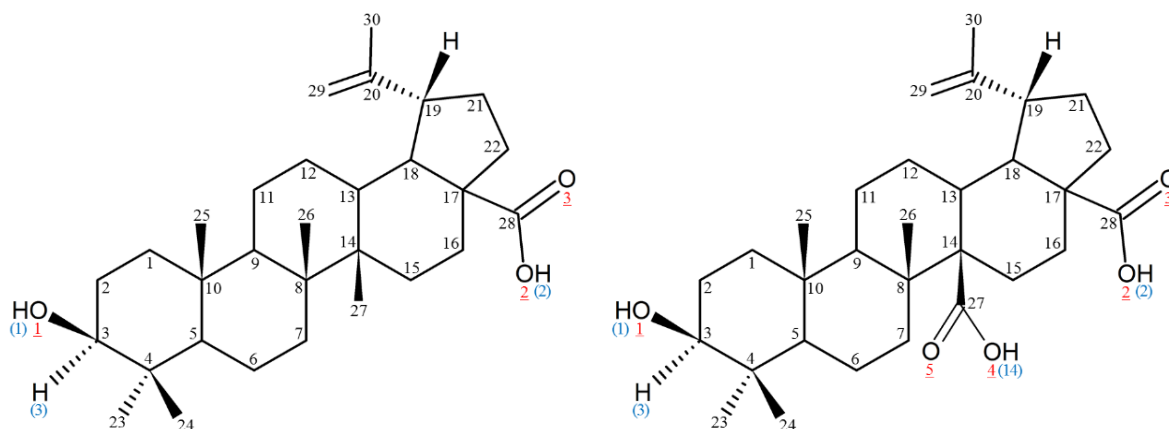


Figura 6. Fórmula estrutural dos ácidos Betulínico (*Esquerda*) e Melaleucico (*Direita*), com as numerações dos carbonos e também dos oxigênios e hidrogênios importantes.

No presente trabalho, deu-se enfoque a apenas uma configuração para duas moléculas (2MC2, **Figura 7**) e uma configuração para três moléculas (3MC7, **Figura 8**). Essas configurações foram selecionadas por apresentar mais regiões de interações polares, onde possivelmente ocorreriam as ligações de hidrogênio. Outro critério para a escolha dessas configurações foi a semelhança entre as regiões de interações, no sentido de que os grupos participantes ocorrerem de forma equivalente, ou seja, com os mesmos grupos interagindo e nas mesmas proporções.

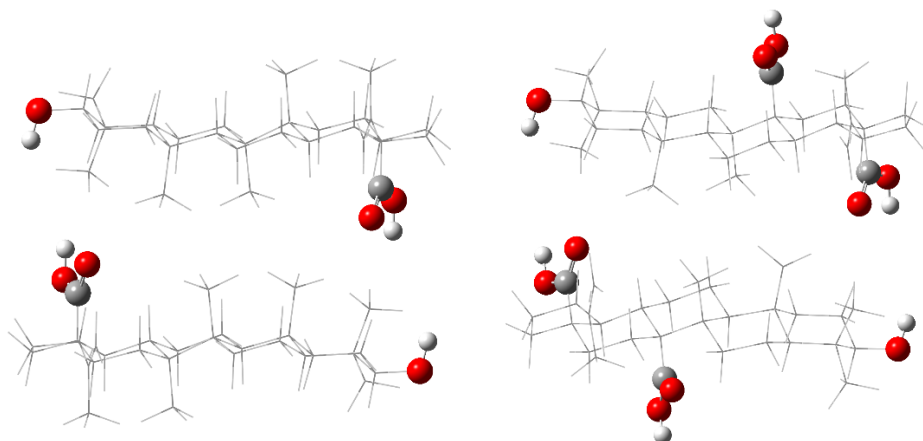


Figura 7. Sistemas 2MC2 para os ácidos Betulínico (*Esquerda*) e Melaleucico (*Direita*) visualizados no *GaussView*.

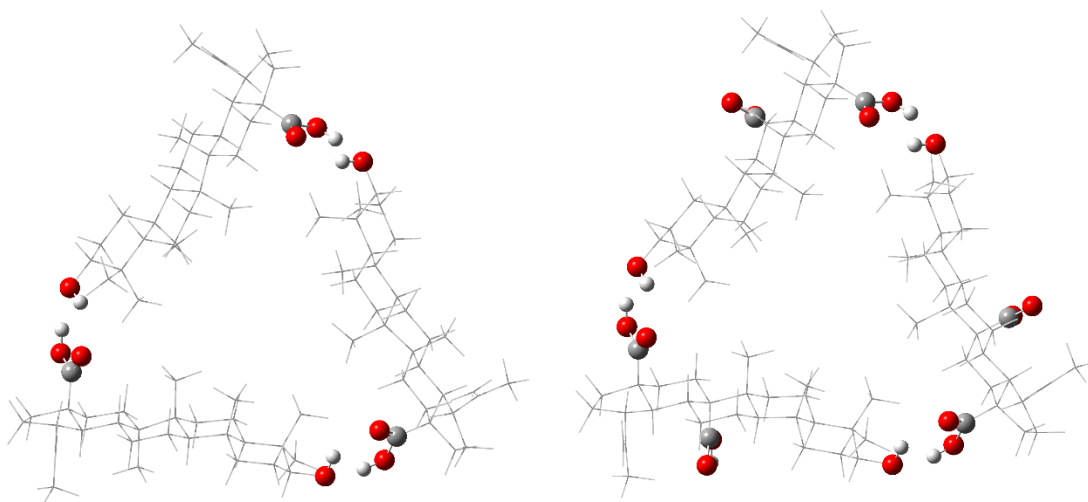


Figura 8. Sistemas 3MC7 para os ácidos Betulínico (*Esquerda*) e Melaleucico (*Direita*) visualizados no *GaussView*.

Nos 2MC2, dois 1MC1 estão em uma configuração com os grupos polares direcionados de forma “contrária”, com os $C_{(28)}OOH$ interagindo com os $C_{(3)}OH$, formando duas regiões de interação polar. Nos 3MC7, os 1MC1 estão numa configuração que também orienta os $C_{(28)}OOH$ para os $C_{(3)}OH$,

mas em uma estrutura mais aberta, praticamente triangular. Os sistemas 3MC7 formam três regiões de interação polar.

4.3. Procedimento Computacional

4.3.1. Abordagens Computacionais

Foram utilizados métodos em nível de teoria SE (AM1 e PM3) e DFT (B3LYP), mas uma parte substancial da estrutura matemática desses dois níveis de teoria está baseada na teoria Hartree-Fock (HF). Os métodos SE são bem mais rápidos e podem fornecer dados de grande confiabilidade para sistemas com átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio, mas não podem ser aplicados a cálculos mais rigorosos como os de RMN ou aqueles que envolvem modelos de solvatação. Para esses casos, utilizou-se a DFT, que é mais robusta e capaz de descrever melhor a estrutura dos sistemas.

A principal abordagem SE utilizada foi o AM1 (de *Austin Model 1*) que corresponde a uma modificação na aproximação da Negligência da Sobreposição Diferencial Diatômica (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*, NDDO). O PM3 é basicamente uma expansão do AM1 com ajustes paramétricos melhorados para alguns átomos. Na aproximação NDDO não é feita nenhuma outra aproximação além das realizadas para a aproximação da Diferencial de Sobreposição Zero (*Zero Differential Overlap*, ZDO). Maior riqueza de detalhes para essas aproximações são dadas no tópico “4.4” referente à fundamentação teórica dos cálculos. No AM1, as contribuições quânticas do núcleo e dos elétrons do caroço são parametrizadas e os elétrons de valência são representados pelo número mínimo de funções de base. No AM1, as parametrizações são baseadas nas variáveis atômicas, ou seja, são aplicados os parâmetros associados a átomos específicos, e que já foram ajustados para melhor reproduzir as propriedades experimentais desses átomos¹²⁸.

As *integrais de um centro para um elétron* têm seu valor correspondente à energia de um elétron que experimenta a carga nuclear (estando em orbitais *s* ou *p*) mais termos associados ao potencial causado por todos os outros núcleos no sistema. Esses efeitos de potencial causados por outros núcleos são inseridos conforme a parametrização de cada tipo de átomo, apropriadamente definidos em termos da carga nuclear reduzida e de *integrais de dois elétrons*. O AM1 é considerado uma modificação da aproximação NDDO porque calcula de maneira explícita as integrais de sobreposição, S_{ij} (as quais seriam negligenciadas na aproximação NDDO pura). Nas Equações 4, exibe-se os cinco tipos de *integrais de um centro para dois elétrons* utilizados na NDDO, considerando-se as funções de base do tipo *s* e *p*.

$$\begin{aligned}
\langle ss|ss\rangle &= G_{ss} \\
\langle sp|sp\rangle &= G_{sp} \\
\langle ss|pp\rangle &= H_{sp} \\
\langle pp|pp\rangle &= G_{pp} \\
\langle pp'|pp'\rangle &= G_{p2}
\end{aligned}$$

(Equações 4)

As integrais do tipo G são inseridas como parâmetros que substituem termos associados às integrais de Coulomb. A integral do tipo H é inserida como um parâmetro que substitui termos da integral de troca. Com o uso de todo esse formalismo, as abordagens SE conseguem reduzir bastante o custo computacional, mas ainda há um problema associado aos efeitos dos caroços sobre os elétrons de valência. No AM1, a reprodução do comportamento é melhorada com o uso de funções gaussianas (inseridas basicamente como pacotes de apoio dos parâmetros) e o modelo é reajustado. Os parâmetros G_{ss} , G_{sp} , H_{sp} , G_{pp} e G_{p2} são definidos com base em dados de espectros atômicos e as constantes necessárias para outros ajustes são fixadas a partir de dados moleculares^{76,137,175}. Para os átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e iodo, os ajustes paramétricos foram definidos pelos estudos de Dewar⁴² e colaboradores (1985). Os parâmetros relacionados ao átomo de iodo são necessários para a comparação dos dados teóricos com os de literatura⁷⁶ e foram determinados e inseridos no programa por consideração de trabalhos não publicados de Dewar e Zuebsch⁵⁵.

A abordagem baseada na DFT fez uso do funcional B3LYP (Equação 5), muito popular em métodos DFT por sua qualidade na reprodução de propriedades moleculares. É um funcional híbrido que reúne o parâmetro funcional Becke 3¹⁴ para a os termos de troca e o parâmetro funcional LYP⁸⁶ para os termos de correlação eletrônica. Além disso, a Aproximação de Densidade Local (*Local Density Approximation*, LDA) é inserida para melhorar a reprodução da dinâmica eletrônica. A LDA é uma aproximação que considera que a densidade eletrônica pode ser tratada localmente como um gás eletrônico uniforme, o que equivale a dizer que a densidade eletrônica é uma função que varia vagarosamente⁷⁶. Para o caso das densidades α e β não serem iguais, utiliza-se a Aproximação da Densidade Local de Spin (*Local Spin Density Approximation*, LSDA), mas para o caso de sistemas de camada fechada, não é necessário distinguir as duas^{76,88}. Os funcionais desempenham o papel de gradientes de correção nas diferentes aproximações da DFT e auxiliam na descrição dos efeitos quânticos eletrônicos sobre a energia, melhorando a qualidade dos resultados.

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{exato} + b\Delta E_x^{B88} + (1 - c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP}$$

(Equação 5)

Os parâmetros a , b e c são ajustados para que os resultados fiquem em concordância com dados e curvas experimentais. O funcional B3LYP, proposto em 1993, ainda é considerado um dos funcionais de maior sucesso na QQC em termos de performance média e qualidade de resultados^{76,105}. Muitas publicações citam o uso preferencial da DFT para cálculos de propriedades como RMN, Raman, energias de ionização, otimização e outros. Foram usados diversos conjuntos de base para comparação (STO-3G, 3-21G, 6-31G e 6-311G) e combinações de funções polarizáveis e difusas (6-311+G(2d,p)). Os conjuntos de funções de base estão também melhores descritos no tópico “4.4”. A **Tabela 4** exhibe as abordagens de cálculo aplicadas e a simbologia utilizada para simplificar a descrição dessas abordagens em algumas tabelas e gráficos. Abordagens combinadas (que possuem uma abordagem para otimização diferente da abordagem de cálculo de propriedade) são simbolizadas com duas barras, “//”, no meio, sendo a primeira abordagem para a propriedade e a segunda para a otimização.

Tabela 4. Abordagens computacionais em níveis SE e DFT utilizadas nos estudos.

Simbologia	Nível de Teoria	Funções de Base	Polarizável	Difusa
A	SE/AM1	ZDO	Não	Não
Y	SE/PM3	ZDO	Não	Não
B	DFT/B3LYP	STO-3G	Não	Não
C	DFT/B3LYP	3-21G	Não	Não
D	DFT/B3LYP	6-31G	Não	Não
E	DFT/B3LYP	6-311G	Não	Não
F	DFT/B3LYP	6-311G(2d,p)	Sim	Não
G	DFT/B3LYP	6-31+G(2d,p)	Sim	Sim
H	DFT/B3LYP	6-311+G(2d,p)	Sim	Sim
I	DFT/B3LYP	6-311++G(2d,p)	Sim	Sim

Os efeitos de solvatação foram calculados com DFT, partindo-se da teoria do Campo Auto-Consistente de Reação (*Self-Consistent Reaction Field*, SCRf) usando-se o Modelo Polarizável Contínuo (*Polarizable Continuum Model*, PCM) na aproximação publicada por Tomasi¹⁶³ e colaboradores (2005). Modelos como o de Tomasi¹⁶³ são capazes de reproduzir o efeito aproximado da solvatação sem inserir moléculas no sistema, característica essa que origina o nome popular de “modelos de solvatação implícita” (sem moléculas de solvente explicitamente). Nesses modelos de solvatação, o espaço é um meio contínuo e com uniformidade dielétrica, a qual é representada por uma constante ϵ , denominada *campo de reação* (o termo reação aqui tem seu sentido associado a interação). No PCM de Tomasi¹⁶³, a cavidade é definida pelas dimensões ou volumes atômicos (**Figura 9**). A

união dos volumes sobrepostos das esferas gera a cavidade onde a estrutura será submetida ao campo SCRF. As dimensões dos átomos são definidas ou com base em ajustes parametrizados ou após cálculos que envolvem a estrutura eletrônica do sistema (sendo este último o caso da aproximação de Tomasi¹⁶³). 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 computada com base no efeito interativo. Toda a região externa ao volume molecular terá a constante dielétrica definida pelo modelo PCM⁵⁵.

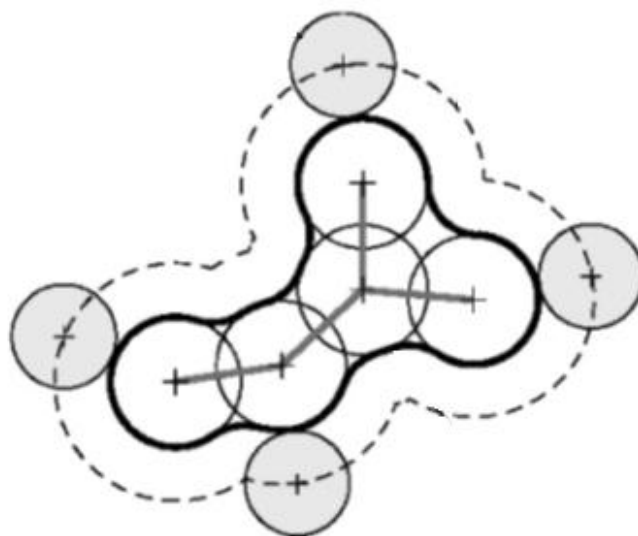


Figura 9. Região da cavidade do PCM gerada pelo volume molecular (imagem obtida da publicação de Tomasi¹⁶³).

Métodos com solvente explícito (moléculas de solvente inseridas no sistema) não foram abordados devido ao elevado aumento do custo computacional associado a estas abordagens. Os solventes considerados para o SCRF-PCM 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 RMN (**Figura 10**)^{107,160}.

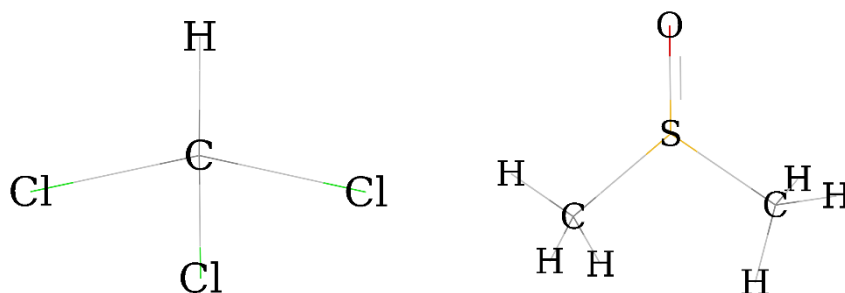


Figura 10. Fórmulas estruturais do CHCl_3 (Esquerda) e do $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (Direita) geradas em software GaussView.

4.3.2. Criação dos Inputs

Os arquivos de trabalho foram inicialmente gerados em software *HyperChem* devido a facilidade na operação de sua interface para a produção de estruturas moleculares. Usou-se metodologia AM1 para a otimização de rotina, a qual forneceu o 1MC1 na conformação mais adequada. Os arquivos gerados no *HyperChem* foram salvos em formato “.mol”, que é legível no software *GaussView*.

Com a configuração geométrica gerada no *HyperChem* procedeu-se com o trabalho no *GaussView*, onde configurou-se as abordagens e tipos de cálculos a serem realizados. Os arquivos de trabalho finais em formato “.gjf” (com as identidades e coordenadas atômicas, e o detalhamento dos cálculos) foram gerados e submetidos a cálculo em software *Gaussian*, na plataforma Debian. Um esquema dos procedimentos é apresentado na **Figura 11**.

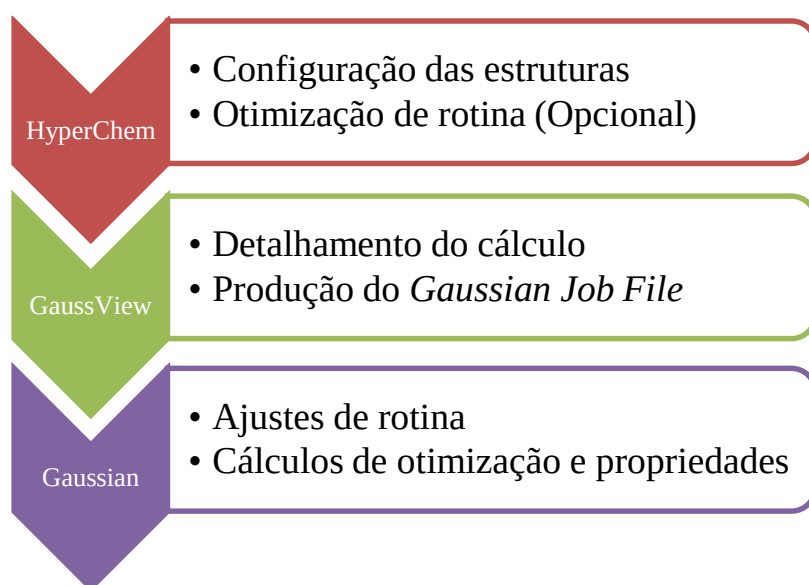


Figura 11. Esquema do procedimento de cálculo a partir da definição e configuração dos sistemas moleculares.

Os resultados dos cálculos foram salvos em um arquivo de texto no formato “.txt”. A análise da estrutura foi feita graficamente e com uma série de opções de visualização no *GaussView*. Além disso, o *GaussView* pode salvar os resultados gráficos na forma de figuras ou ainda separar os dados numéricos de gráficos em arquivos de texto. Os procedimentos de cálculo detalhados a seguir foram realizados para moléculas de ácido Betulínico e ácido Melaleucico.

4.3.3. Cálculos com Moléculas Isoladas

Os 1MC1 foram submetidos à cálculos de otimização juntamente com frequência vibracional com as abordagens SE (AM1 e PM3) e DFT com funcional B3LYP (STO-3G, 3-21G, 6-31G, 6-311G e 6-311+G(2d,p)), sem consideração de solvente. Esses cálculos forneceram os dados de geometria. Com os 1MC1 otimizados com AM1 se gerou os 2MC2 e 3MC7 em software *HyperChem*. Todos os 1MC1 otimizados tiveram suas energias SP calculadas com suas mesmas abordagens de otimização. Os dados de cargas atômicas de Mulliken¹⁰⁹ (1955) foram analisados para todas as abordagens. Os orbitais moleculares foram explorados apenas para o AM1, sem solvatação.

Aplicou-se também abordagens combinadas entre níveis SE e DFT. Realizou-se cálculos de energia SE com abordagem 6-31+G(2d,p) para os 1MC1 otimizados com AM1 (B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1). Após isso, calculou-se as energias SP com abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1 para os 1MC1 considerando-se solvatação por CHCl₃ e (CH₃)₂SO na teoria PCM.

Realizou-se cálculos de RMN (CSGT) com abordagem B3LYP/6-311++G(2d,p)//AM1 para sistemas 1MC1 considerando-se solvatação por CHCl₃ e (CH₃)₂SO na teoria PCM. Realizou-se cálculo de frequências vibracionais incluindo Raman sem solvatação com abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1, mas apenas para o ácido Betulínico.

Na **Figura 12** é exibido um esquema simplificado dos procedimentos computacionais adotados a partir da estrutura geométrica inicial, modelada com base em dados experimentais de DRX¹⁶⁰. Nesses esquemas, as abordagens que não citam solvente procederam sem consideração de solvatação. Todas as abordagens computacionais com consideração de solvatação fizeram uso do PCM de Tomasi¹⁶³. As abordagens em um mesmo quadro tracejado na **Figura 12** correspondem aos mesmos tipos cálculos, a qual está indicada na margem superior desses quadros.

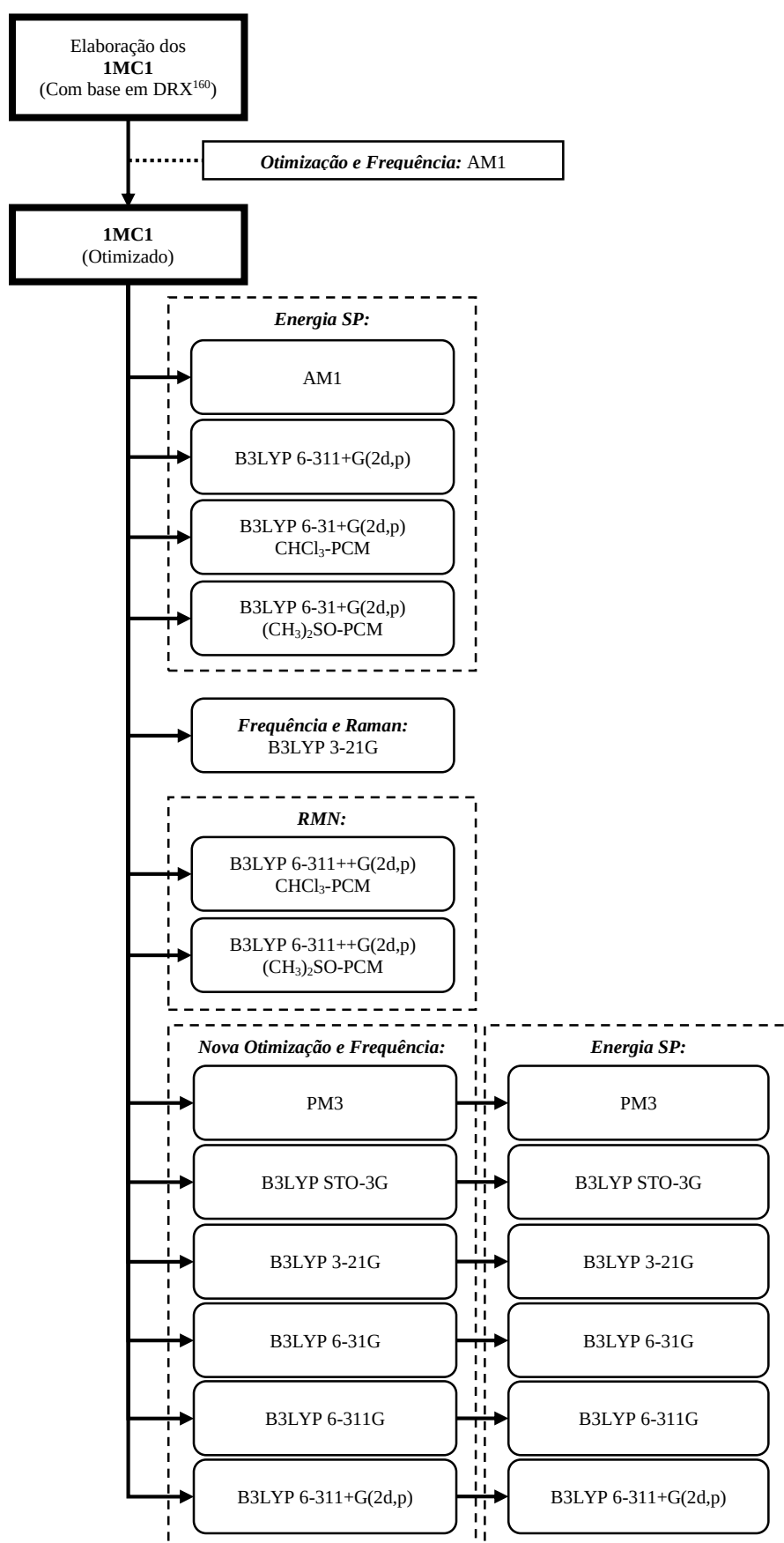


Figura 12. Esquema dos cálculos realizados com uma molécula dos ácidos Betulínico e Melaleucico.

4.3.4. Cálculos com Duas e Três Moléculas

Os 2MC2 e 3MC7 montados com os 1MC1 foram submetidos a cálculo de otimização e frequência vibracional com AM1 e sem solvatação (**Figura 13**). Após otimização, realizou-se cálculos de energia SP com abordagem AM1 e B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1, sem solvatação. Calculou-se também a energia SP com abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1 considerando-se solvatação com CHCl_3 e $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ na teoria PCM Tomasi¹⁶³. Os dados de cargas atômicas de Mulliken¹⁰⁹ foram analisados para todas as abordagens. Os orbitais moleculares foram explorados apenas para a abordagem AM1, sem solvatação.

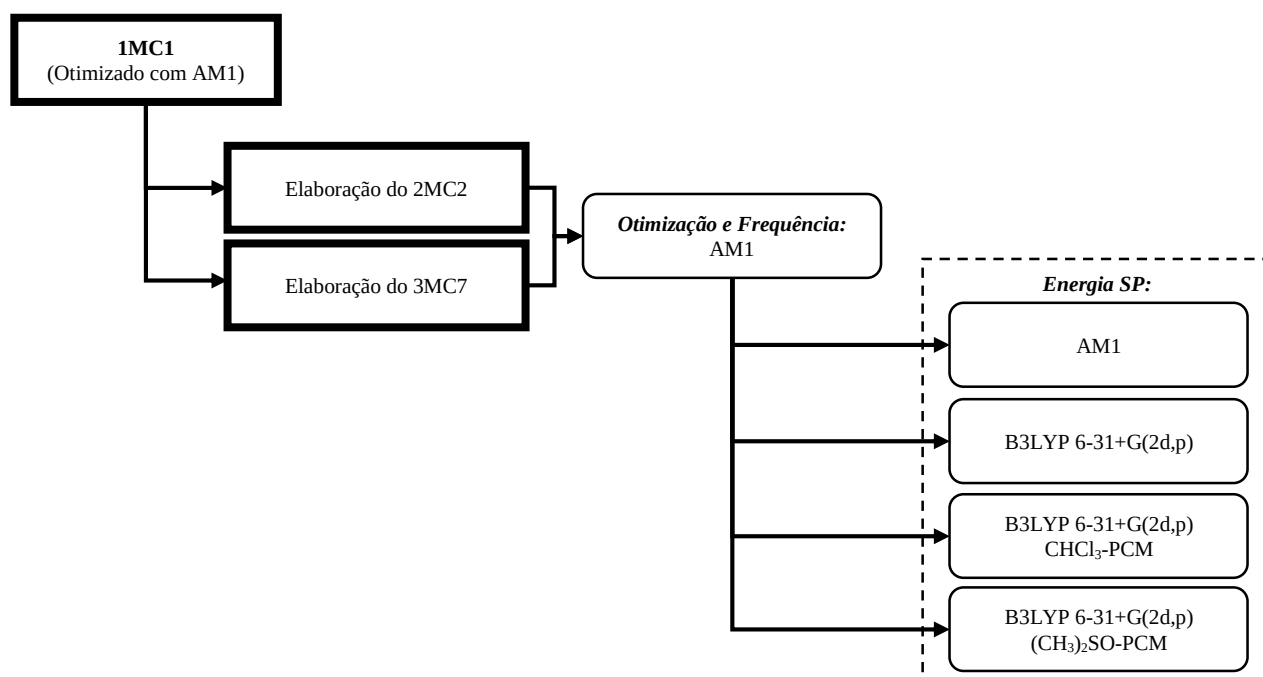


Figura 13. Esquema dos cálculos realizados com duas e três moléculas dos ácidos Betulínico e Melaleucico.

4.4. Fundamentação Teórica

O termo “quântica” está associado à quantização, o que significa que a mecânica que se aplica aos corpos no nível atômico é bem diferente da mecânica comum. Na visão clássica da física, os sistemas podem assumir quaisquer valores de energia, continuamente, bastando para isso que se controle as forças atuantes⁸. Quando Planck sugeriu que a energia deveria ser quantizada em valores específicos, a repercussão sobre o formalismo matemático relacionado à física da época exigia que novas propriedades fossem analisadas e novos problemas fossem resolvidos. 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 para o átomo, que seria muito avançada pelos trabalhos de Schrödinger, Bohr, Planck e outros, deveria considerar tanto a quantização das propriedades quanto a dualidade do comportamento das partículas⁸⁸.

Em MQ, utiliza-se o modelo atômico nuclear, onde os átomos são compostos por prótons (de carga positiva) e nêutrons (de carga neutra) num núcleo denso e de volume relativamente ínfimo. Ao redor destes núcleos, numa região definida como eletrosfera, estão distribuídos os elétrons, de carga negativa e massa extremamente pequena. A totalidade da massa do átomo é praticamente relacionada aos prótons e nêutrons no núcleo, mas o volume atômico é praticamente eletrosfera^{76,128}. 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, que ficou conhecido como modelo de Rutherford-Bohr, levava em consideração alguns princípios e postulados para resolver problemas de dinâmica clássica¹¹. Embora a proposta de Bohr estivesse relacionada à quantização da energia em determinados níveis ou camadas radiais (e elipsoides, segundo a contribuição de Sommerfeld), o modelo de Rutherford-Bohr ainda era pobre em termos de conceitos da MQ.

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 atração¹³⁷. Deve-se sempre recordar que essa interação não ocorre de uma forma convencional. A mecânica nos átomos precisa satisfazer alguns critérios para a existência do sistema. Um critério básico e muito importante para os estudos de Bohr é que o elétron não pode se unir ao núcleo, por que 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 (como se fossem planetas ao redor de um sol), 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 teoria da MQ, e giram sem variação energética. 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. Se isso ocorresse, o elétron em movimento circular ao redor de um núcleo teria que perder energia à medida que se aproximasse do núcleo, e o seu movimento seria na verdade espiralado^{76,89,128}. Através desse modelo combinado, Bohr postula um comportamento dinâmico quantizado para os

elétrons no átomo. Embora este modelo seja útil e aplicável para alguns tipos de estudo dos átomos e moléculas, ele é limitado e incapaz de explicar alguns outros fenômenos de natureza quântica.

Agora é necessário abordar a dinâmica de uma partícula tão peculiar como o elétron. O melhor tratamento conhecido até o momento, e que se considera o fundamento do modelo atômico moderno, foi proposto por Schrödinger¹⁴⁵, quando começaram a ser aceitas as propostas de um universo atômico governado pela quântica e pela dualidade onda-partícula. Schrödinger tentou analisar o sistema atômico como se fosse constituído por corpos que eram, ao mesmo tempo, partícula e onda. Assim, foi elaborada uma expressão que modelava o comportamento de “uma onda dotada de caráter corpuscular”. A expressão obtida (Equação 6) seria indicada para um corpo ao qual uma onda estaria associada, ou uma “onda que dinamizava um corpo”.

$$H\Psi = E\Psi$$

(Equação 6)

Como proposto por De Broglie em 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 sistema⁸⁸. Agora temos 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.

A função de onda associada a sistemas quânticos não é muito informativa quando expressa matematicamente. Para extrair alguma informação desta função, deve-se conhecer um operador matemático capaz de gerar a informação de interesse. Nem todas as propriedades podem ser geradas através de operadores. As propriedades que podem ser geradas através de operadores são denominadas “observáveis”, e as funções de onda que podem ser tratadas por este operador são ditas “autofunções” do operador^{36,88}. A Equação 7 é uma equação de autovalores, assim como a Equação 1 proposta por Schrödinger, e o critério para a satisfação desta expressão é evidente: o operador Ω deve atuar sobre a função de onda Ψ e gerar o produto de um número ω (valor da propriedade) e a mesma função de onda Ψ .

$$\Omega\Psi = \omega\Psi$$

(Equação 7)

Embora infinitas funções de onda possam ser processadas pelo operador Ω , 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, o que se pode definir como estados possíveis para o sistema, já que todos representam uma solução aceitável. Além disso, os sistemas quânticos possuem uma peculiaridade com relação ao mundo macroscópico. Enquanto não for feita a observação do sistema quântico, “todas as possibilidades ocorrem mutuamente no sistema”⁸⁸. Essa ideia é a mesma usada no problema do *Gato de Schrödinger*. Neste exemplo tão famoso, um gato é colocado em uma caixa com veneno, mas o veneno só será liberado na caixa quando sensores captarem radiações oriundas do decaimento de núcleos instáveis. Esse decaimento é, naturalmente, um fenômeno quântico e estará sujeito às leis da MQ. Por lógica física, sabe-se que algumas das possibilidades será ocupada e possivelmente o sistema está um estado ou no outro, mas isso só será comprovado com a observação do sistema. Enquanto a caixa não for aberta, não se sabe em qual estado o núcleo está exatamente, se decaiu ou não, por que ambos os estados são possíveis e são soluções para o problema. Da mesma forma, não se sabe se o veneno foi liberado ou não, e isso também significa que não se sabe se o gato está morto ou vivo. O melhor tratamento para o problema é a combinação dos dois estados possíveis. E assim, enquanto a caixa não for aberta, ou seja, enquanto não se observar o sistema, o núcleo radioativo está decaído e não decaído, o veneno foi liberado e não o foi, e o gato de Schrödinger está morto e vivo: um gato quântico morto-vivo. Tal condição deve ser aceita para o átomo por que não há uma técnica capaz de analisar diretamente a dinâmica das entidades como átomos, moléculas e elétrons. 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^{36,76,89,137}.

Os experimentos de Rutherford e seus alunos em 1911 mostraram que a maior parte do volume de um átomo qualquer teria baixa densidade de massa, por que não influenciava no movimento ou momento de partículas massivas como as partículas α . O modelo de Rutherford considerava o átomo como sendo neutro, com um núcleo pesado e extremamente pequeno e com uma região negativa e de massa muito pequena ao redor. Os elétrons estariam orbitando ao redor do núcleo, mas devido as leis do eletromagnetismo essa condição não era estacionária no sentido de que o elétron acelerado de forma centrípeta tenderia a perder energia e aproximar-se do núcleo. Para contornar esse problema, Bohr propôs em 1913 (com um toque de quantização) que os elétrons se deslocariam em uma órbita de energia estacionária e quantizada, só podendo migrar entre órbitas quando a energia exata para o processo lhe fosse fornecida. Esse modelo de órbitas de energia definida ficou conhecido como modelo de Rutherford-Bohr, o qual até hoje ainda pode ser usado para explicar alguns aspectos da estrutura atômica⁸⁸. No modelo atômico moderno, o átomo é definido como tendo um núcleo maciço e pequeno

(nucleosfera), com prótons e nêutrons. Ao redor do núcleo estão os elétrons (eletrosfera), cuja massa pode ser desprezada em relação a nucleosfera. A dinâmica do elétron é fundamentada na teoria quântica e na dualidade onda-partícula. Resolve-se o problema considerando-se que o elétron experimenta de maneira combinada forças eletrostáticas e interações de natureza puramente quântica. Por isso, a forma como os elétrons se comportam e se distribuem num átomo (estrutura eletrônica) não é fruto apenas de atrações e repulsões eletrostáticas.

Aproxima-se o comportamento do núcleo como o de uma carga central, não quântica e pontual com relação ao volume atômico. Usa-se uma expressão matemática (função de onda) para expressar o comportamento dual dos elétrons. As propriedades são geradas com o uso de operadores, os quais atuam sobre as funções de onda. Métodos matemáticos resolvem as expressões para fornecer as propriedades de interesse. Atualmente, utilizam-se funções hidrogenóides nos cálculos iniciais, e realizam-se ajustes para aproximar o comportamento dos sistemas multieletrônicos. A distribuição eletrônica de Linus é justamente o resultado do tratamento quântico dos átomos, e as energias de cada spin-orbital (subníveis s , p , d ou f) são obtidas nos cálculos de QQC^{76,137}.

Resolve-se a equação de Schrödinger para um sistema como o átomo de hidrogênio, 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. No entanto, em sistemas maiores, onde muitos elétrons estão em constante interação, surge uma imensa dificuldade para se definir um método suficientemente preciso para tratar as partículas (e lembrando que os elétrons são na verdade partícula-onda). O método ou aproximação mais utilizado para a resolução de sistemas de muitos elétrons é baseado na teoria de Hartree-Fock (HF). Como veremos, as contribuições de muitos pesquisadores levaram ao desenvolvimento e evolução desse método de tratar os sistemas multieletrônicos. Como o método HF é a base para os métodos Semi-Empíricos (*Semi-Empirical*, SE) e da Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory*, DFT), maior detalhamento será dado a sua discussão¹²⁸.

Na equação de Schrödinger para sistemas de muitos elétrons existirá naturalmente um termo associado às interações de Coulomb elétron-elétron e que só pode ser definido em função das densidades eletrônicas de carga (relacionadas à Ψ^2 , segundo a interpretação de Bohr). Essas densidades eletrônicas de carga, por sua vez, são expressas em termos de suas funções de onda eletrônicas, que são obtidas pela resolução da equação de Schrödinger para o sistema. E para resolver essa equação, é necessário ter-se definido o Hamiltoniano, o qual necessita do termo associado à interação elétron-elétron. E assim, para conseguir uma coisa, necessita-se de outra, ciclicamente^{36,88,175}. Por este motivo, não é possível resolver analiticamente a equação de Schrödinger para muitos elétrons sem se fazer uso

de aproximações que vençam o problema do “entrelaçamento da dinâmica das partículas”, que é conhecido na mecânica quântica como a *correlação eletrônica*.

O matemático e físico Douglas Rayner Hartree foi quem deu um dos primeiros grandes passos ao usar as soluções obtidas com métodos variacionais para problemas de muitos elétrons num Campo Auto Consistente (*Self Consistent Field*, SCF)⁴¹. Com essa estratégia, que será explicada mais à frente, e com a IPA, Hartree aproximava o comportamento mútuo dos elétrons, e “resolvia” o problema da correlação eletrônica. Em seu modelo, assim como é feito na resolução da equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio, utiliza-se o conceito de campo central, ou seja, um campo que atua com simetria esférica em relação a um centro de referência. Na Equação 8, o vetor $\vec{F}$ representa a força de um campo associado ao potencial radial, que é esfericamente simétrico. A força do campo é dirigida na direção radial, e em sentido oposto ao vetor raio. Considerando-se um campo de simetria esférica, a forma mais apropriada de resolver a equação de Schrödinger envolve o emprego de coordenadas esféricas. Com o uso de coordenadas desse tipo, algumas funções tornam-se dependentes de apenas duas variáveis (θ e ϕ) enquanto que com coordenadas cartesianas as funções dependem de três variáveis (x , y e z)³⁶.

$$\vec{F} = -\frac{dV(r)}{dr} \frac{\vec{r}}{r}$$

(Equação 8)

No método de Hartree, o Hamiltoniano eletrônico, H_e , é dividido em Hamiltonianos individuais para cada elétron. Considerando a IPA, Hartree propôs que a função de onda para um sistema pode ser descrita como um produto de todas as funções de onda individuais. Esse produto é denominado produto de Hartree e é basicamente fruto das concepções da IPA. Por exemplo, num sistema de n elétrons, cada um com grau de liberdade r_i , a função de onda de Hartree, Ψ_H , pode ser descrita como o produto de Hartree (Equação 9). Na construção do produto de Hartree, postula-se que quaisquer dois elétrons que tiverem os mesmos números quânticos n , l e m_l , terão os números quânticos 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.

$$\Psi_H(r_1, r_2, r_3, \dots, r_n) = \phi_1(r_1) \times \phi_2(r_2) \times \phi_3(r_3) \times \dots \times \phi_N(r_n)$$

(Equação 9)

Já que o H_e será dividido em Hamiltonianos individuais para cada elétron, pode-se organizar os n Hamiltonianos e seus componentes na forma de somatórios de acordo com as suas equivalências (Equação 10). Isso significa que os Hamiltonianos que operam de forma matemática equivalente serão todos somados, gerando a contribuição de cada elétron (de i à n) e núcleo (de A à N) do sistema.

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

(Equação 10)

As expressões no conjunto de Equações 11 definem os componentes do H_e de Hartree e o conjunto desses somatórios abrange todas as partículas em interação no sistema. Cada termo é na verdade uma soma dos operadores que tem, neste tratamento, uma equivalência quanto à operação que realizam sobre as partículas do sistema.

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

Energia cinética dos elétrons

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

Energia potencial entre núcleos e elétrons

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

Energia potencial entre elétrons

$$\hat{V}_{NN} = \sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}}$$

Energia potencial entre núcleos

(Equações 11)

Nas Equações 11, n é o número total de elétrons, i e j são elétrons distintos, N é o número total de núcleos, A e B são núcleos distintos, Z é carga nuclear e r é a distância entre duas partículas especificadas. O último termo $\hat{V}_{NN}$ é independente das coordenadas eletrônicas e, pela BOA, corresponde apenas a uma constante. Pode-se deixar esse termo isolado e trabalhar com os termos dependentes das coordenadas eletrônicas. Os termos $\hat{T}_e$ e $\hat{V}_{Ne}$ dependem das coordenadas de um elétron e podem ser reduzidos (Equação 12).

$$\hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} = \sum_i^n \frac{-\nabla_i^2}{2} + \sum_i^n \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}} = \sum_i^n \left(\frac{-\nabla_i^2}{2} + \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}} \right) = \sum_i^n \hat{h}_i$$

(Equação 12)

O termo $\hat{g}_{ij}$ é um somatório de $[n_N \times (n_N - 1)/2]$ coordenadas de dois elétrons. A divisão por dois é necessária uma vez que ao se considerar a interação $i \leftrightarrow j$ não se precisa mais considerar a interação $j \leftrightarrow i$, a qual terá o mesmo valor. Em sistemas com muitos elétrons, o termo $\hat{g}_{ij}$ representa uma enorme complicação e não pode ser simplesmente desprezado se o objetivo é reproduzir bem o comportamento do sistema em nível quântico. Os componentes do operador H_e são somados e atuam sobre a função de onda do sistema. Multiplicando-se a equação de Schrödinger (Equação 6) pela própria função de onda e reajustando a equação, obtém-se uma expressão para a energia escalar do sistema (Equação 13).

$$E = \frac{\int \Psi \left[\sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \right] \Psi dx + \int \Psi \left[\sum_i^n \hat{h}_i \right] \Psi dx + \int \Psi \left[\sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \right] \Psi dx}{\int \Psi^2 dx}$$

(Equação 13)

O primeiro termo da expressão está associado a repulsão nuclear e, pela BOA, é uma integral sobre uma constante (coordenadas nucleares fixas), o que equivale a dizer que seu valor é uma constante. O segundo termo corresponde às contribuições da dinâmica eletrônica e da atração elétron-núcleo do sistema, dependentes das coordenadas de cada elétron individualmente. Esses dois primeiros termos são relativamente simples de resolver, mas o terceiro termo corresponde à grande complicação.

No tratamento de Hartree, a função de onda total para um sistema de n elétrons é descrita como um produto de n funções de onda monoeletrônicas, as quais são modeladas de alguma forma. Assim, tem-se a função de onda total do sistema, aproximada como sendo o resultado das interferências e influências de cada elétron no sistema, e o Hamiltoniano para gerar a energia desse sistema. Já que é necessário saber como um elétron se adapta ao ambiente eletrônico experimentado em átomos e moléculas, deve-se calcular um orbital para cada elétron que se move em meio a esses outros elétrons. Não podendo fugir da correlação eletrônica, considera-se no modelo de Hartree que o elétron se move em meio a um campo médio criado pelos outros elétrons. Essa consideração é um pouco relacionada a IPA e permite que cada orbital seja remodelado segundo a atração núcleo-elétron e a repulsão média

elétron-elétron. Com isso, Hartree contorna o problema da correlação eletrônica e obtém uma solução mais aproximada para o sistema multieletrônico¹²⁸.

Com a aproximação de Hartree, cada função de onda monoelétrica sofre uma remodelagem ou ajuste para se adequar ao ambiente multieletrônico. Isso ocorre se considerando que cada função de onda é uma solução para um problema de campo central. No entanto, no método de Hartree, o potencial $\hat{V}$ não é mais um potencial de Coulomb, embora ainda seja esfericamente simétrico. É quando se resolve a Equação 13 pela teoria de Hartree que se obtém os Orbitais Atômicos de Hartree (OA_H). Sabendo-se que as funções de onda são soluções de um problema de campo central, pode-se expressá-las como um produto entre uma função de dependência radial e uma função de dependência angular, que são os harmônicos esféricos (Equação 14).

$$\Psi_{n,l,m_l}(r, \theta, \phi) = R_{n,l}(r) \times Y_{l,m_l}(\theta, \phi)$$

(Equação 14)

Considerando que o fator $R_{n,l}(r)$ é uma solução válida da equação de autovalores, pode-se usar a interpretação de Bohr e dizer que a probabilidade de encontrar o elétron nas coordenadas esféricas (r, θ, ϕ) e dentro de um elemento de volume $d\tau$ é proporcional ao quadrado da função $R_{n,l}(r) \times Y_{l,m_l}(\theta, \phi)$. O fator $R_{n,l}(r)$ elevado ao quadrado é denominado apropriadamente função de distribuição radial, pois é justamente o que representa. Todo esse formalismo é bem conhecido da resolução da equação de Schrödinger para átomos hidrogenóides, mas há uma grande importância em seu estudo por que as funções de distribuição radial geram valores que podem ser comparados a dados experimentais¹³⁷. A integração dos harmônicos esféricos é mostrada na Equação 15.

$$[R_{n,l}(r)]^2 r^2 dr \int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} |Y_{l,m_l}(\theta, \phi)|^2 \sin \theta d\theta d\phi = [R_{n,l}(r)]^2 r^2 dr$$

(Equação 15)

Sendo o fator $R_{n,l}(r)$ uma solução para o problema, pode-se aplicar a equação de autovalores sobre ele e gerar a energia dos elétrons que se distribuem na região definida em termos de n e l . Assim, a energia não depende mais apenas do número quântico n . Nessa etapa, Hartree propôs que seria necessário escolher o operador de potencial $\hat{V}$ adequado para cada elétron do sistema. Os elétrons, segundo a teoria de Hartree, irão se mover num campo potencial esfericamente simétrico não apenas

em relação ao núcleo, mas também em relação aos campos esfericamente simétricos gerados pela distribuição radial dos outros elétrons.

Na Equação 13, se o Hamiltoniano expresso for exato (perfeitamente definido) a energia calculada por esta equação será também exata. Se um Hamiltoniano considera os efeitos de interação e correlação eletrônica, a energia que ele fornece ao atuar sobre uma função de onda será a mínima. Um operador desse tipo, que tenha incluso em seu formalismo todas os possíveis efeitos de interação para o sistema, será exato no sentido de que expressará todo o comportamento do sistema em termos de interações, e por isso esse operador também tenderá a um mínimo de energia¹²⁸.

Para montar as equações de Hartree e aplicar seu Hamiltoniano é necessário saber como o campo médio é gerado para cada elétron no sistema. Já que cada elétron irá possuir uma função de distribuição radial, pode-se aproveitar as formas dessas funções e as noções de eletrostática para elaborar um campo médio inicial. Qualquer elétron j descrito por uma função de onda $\Psi_{n_j, l_j, m_{l_j}}(r_j, \theta_j, \phi_j)$ gera no ponto (r_j, θ_j, ϕ_j) uma densidade de carga dada pela interpretação de Bohr, $[\Psi_{n_j, l_j, m_{l_j}}(r_j, \theta_j, \phi_j)]^* \times \Psi_{n_j, l_j, m_{l_j}}(r_j, \theta_j, \phi_j)$. Já que se busca o campo médio com simetria esférica, é importante tornar o campo associado a essa distribuição radial também esférico, o que é obtido com a integração da carga em θ e ϕ (Equação 16).

$$\int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} [\Psi_{n_j, l_j, m_{l_j}}(r_j, \theta_j, \phi_j)]^* \times \Psi_{n_j, l_j, m_{l_j}}(r_j, \theta_j, \phi_j) \sin \theta \, dr_j d\theta d\phi = [R_{n_j, l_j}(r_j)]^2 \, dr_j = dq_j$$

(Equação 16)

Com $d\tau = r_j^2 \sin(\theta_j) dr_j d\theta_j d\phi_j$. A carga dq_j corresponde à carga do elétron j contida na casca esférica centrada na região radial definida por r_j e cuja espessura é dr_j . Um elétron qualquer i irá experimentar a carga do elétron j na forma de um campo gerado por esta casca esférica. Como resultado, o elétron i experimenta tanto o campo nuclear central quanto o campo da casca esférica de j . Se houverem muitos elétrons j , o campo que o elétron i experimenta é o campo médio associado a todas as cascas formadas pelas funções de distribuição radial.

Pelas noções de eletrostática, sabe-se que o efeito de uma casca esférica sobre outra depende da região relativa de cada casca. Uma casca i interage com uma casca interna j com o campo potencial independente do raio, ou seja, constante. Se a casca j for externa à casca i o potencial é dependente do raio, ou seja, diminui à medida que o raio da casca j aumenta. Com essas considerações, pode-se aproximar os campos externos e internos causados pelas cascas esféricas sobre qualquer elétron no

átomo. O campo médio eletrônico e o campo nuclear afetam a função de onda monoelétrica, tanto na parte radial quanto na angular, mesmo que se tenha considerado um dq associado basicamente a uma função de distribuição radial^{55,128}. O operador H_e de Hartree terá um operador de potencial diferente daquele para átomos hidrogenóides, ajustado com base nas funções de onda consideradas. Por ser função de outra função, esse operador de potencial médio é, na verdade, um funcional (assim como a energia). Maior detalhamento sobre funcionais será dado no tópico “1.2.6”, o qual trata da DFT de seu formalismo, mas a ideia de funcional é relativamente simples.

Em termos computacionais, um elétron i que esteja radialmente definido por r_i em relação ao núcleo irá experimentar o potencial dos elétrons j de duas formas distintas. Nas Equações 17 e 18, o potencial dq_j tem uma influência que vai ser expressa relativamente à posição radial da carga que vai senti-lo.

$$k \frac{dq_j}{r_j} = k \left[P_{n_j, l_j}(r_j) \right]^2 \frac{dr_j}{r_j} \quad (\text{Se } r_i \leq r_j)$$

(Equação 17)

$$k \frac{dq_j}{r_i} = k \left[P_{n_j, l_j}(r_j) \right]^2 \frac{dr_j}{r_i} \quad (\text{Se } r_i \geq r_j)$$

(Equação 18)

Na Equação 17 (efeito da carga sobre os elétrons internos), o potencial atua sobre qualquer elétron interno i de forma constante, por que depende de r_j , o qual está especificado. Ele é constante no sentido de que não importa se r_i está mais ou menos próximo de r_j , ou seja, não importa a posição dos elétrons internos à casca de j , eles sentirão um potencial de r_j de mesmo valor. Isso equivale a dizer que qualquer elétron i com raio menor que r_j sente um potencial denominado Potencial Interno, V_{int} , que não depende de seu raio r_i . O V_{int} integra todas as cascas formadas por $P_{n_j, l_j}(r_j)$ desde r_i até o infinito por que deve abranger todas as cascas externas ao r_i .

Na Equação 18 (efeito da carga sobre os elétrons externos), o potencial já não será constante por conta da consideração da distância entre a casca com r_j e a casca r_i . A integral agora é sobre todas as cascas r_j que estão entre o núcleo ($r = 0$) e o elétron avaliado, com casca r_i . Como r_i aumenta sucessivamente conforme as cascas ficam mais externas, o V_{ext} diminui (é inversamente proporcional).

Hartree usou esses termos para definir os potenciais (Equações 19 e 20) que um elétron i qualquer sentiria em relação às outras cascas esféricas formadas pelos elétrons j . Considerando uma média dos efeitos das cascas internas e externas ao elétron i , o potencial ou campo é apropriadamente

caracterizado como médio. As Equações 19 e 20 são inseridas no H_e de Hartree e a operação gera uma energia que aproxima os efeitos de interação eletrostática média dos elétrons no sistema.

$$V_{\text{int}}(r_i) = \sum_{j \neq i} \int_{r_i}^{\infty} \frac{k [P_{n_j l_j}(r_j)]^2}{r_j} dr_j \quad (\text{Se } r_i \leq r_j)$$

(Equação 19)

$$V_{\text{ext}}(r_i) = \sum_{j \neq i} \int_0^{r_i} \frac{k [P_{n_j l_j}(r_j)]^2}{r_i} dr_j = \frac{1}{r_i} \sum_{j \neq i} \int_0^{r_i} k [P_{n_j l_j}(r_j)]^2 dr_j \quad (\text{Se } r_i \geq r_j)$$

(Equação 20)

Essas são as Equações de Hartree para o potencial médio do sistema multieletrônico. A energia potencial do elétron i devido aos outros elétrons é denominado V_e e corresponde à soma dos potenciais V_{int} e V_{ext} multiplicada pela carga e do elétron (Equação 21). A multiplicação por e deve ser feita por que se busca o operador da energia potencial eletrostática associada ao elétron i . Caso isso não fosse feito, ter-se-ia apenas o potencial associado à distribuição radial. Na Equação 22, tem-se finalmente o operador de energia potencial eletrostática, $\hat{V}_{\text{Hartree}}$. O primeiro termo corresponde ao potencial que um elétron i experimenta em relação ao núcleo e é negativo devido às interações entre cargas opostas. Note que esse termo possui a carga e elevada ao quadrado justamente por que $\hat{V}_{\text{Hartree}}$ deve ser um operador de energia potencial e não apenas o potencial.

$$\hat{V}_e(r_i) = e \times [V_{\text{int}}(r_i) + V_{\text{ext}}(r_i)]$$

(Equação 21)

$$\hat{V}_{\text{Hartree}}(r_i) = -k \frac{Ze^2}{r_i} + [e \times \hat{V}_e(r_i)]$$

(Equação 22)

Ao multiplicar $\hat{V}_{\text{Hartree}}$ por e , multiplica-se toda a expressão à direita pela carga de um elétron e o resultado é que ambos os termos terão um fator e^2 (Equação 23).

$$\hat{V}_{\text{Hartree}}(r_i) = -k \frac{Ze^2}{r_i} + e^2 \times [V_{\text{int}}(r_i) + V_{\text{ext}}(r_i)]$$

(Equação 23)

Inserindo essa expressão na equação de Schrödinger, obtém-se um H_e efetivo, por que os elétrons não experimentam somente um potencial associado a carga nuclear. No tratamento de Hartree, o H_e não será mais a simples soma de Hamiltonianos hidrogenóides. O termo positivo na Equação 23 insere o efeito das repulsões eletrônicas e a operação sobre o produto de Hartree leva a resultados mais coerentes, já que algum efeito de interação eletrônica estará sendo considerado. O conceito de Carga Nuclear Efetiva (Z_{ef}), segundo a teoria de Hartree, corresponde a carga nuclear que um elétron sente considerando os efeitos eletrônicos do modelo de Hartree⁷⁶. Pode-se definir a Z_{ef} de Hartree partindo-se de um reajuste da Equação 23. Com esse reajuste (Equação 24) a carga nuclear Z tem seu valor subtraído de uma quantidade associada justamente aos efeitos de Hartree para as interações eletrônicas, ou seja, a carga nuclear sentida pelos elétrons não é total (Equação 25)^{88,128}.

$$\hat{V}(r_i) = -\frac{ke^2}{r_i} \left(Z - \frac{r_i}{k} [V_{\text{int}}(r_i) + V_{\text{ext}}(r_i)] \right)$$

(Equação 24)

$$Z_{\text{ef}} = Z - \left(r_i \sum_{j \neq i} \int_0^{r_i} \frac{[P_{n_j r_j}(r_j)]^2}{r_j} dr_j + \sum_{j \neq i} \int_0^{r_i} [P_{n_j r_j}(r_j)]^2 dr_j \right)$$

(Equação 25)

Agora que já foi definida uma estratégia para inserir algum efeito de correlação eletrônica no modelo (mesmo que não seja a correlação em si), deve-se utilizar de alguma técnica para fazer com que as funções de onda representem realmente as dinâmicas eletrônicas num sistema multieletrônico. No método de Hartree, usa-se um conjunto de funções pré-definidos, os quais são chamados de Conjuntos de Funções de Base (CFB). O emprego de CFBs corresponde a uma aproximação, mas é extremamente necessária por que a descrição mais apropriada e confiável de uma função de onda deveria considerar todas as contribuições de funções do sistema. Existe um número infinito de funções a serem consideradas, o que torna o tratamento exato computacionalmente impossível. Há duas formas básicas de aproximar o comportamento de funções de onda: as funções do tipo Slater e as funções gaussianas (*Gaussian-Type Orbital*, GTO). O CFB STO-3G usa 3 funções gaussianas primitivas por função de base (daí o termo 3G) e a modelagem de Orbital do Tipo Slater (*Slater-Type Orbital*, STO).

Assim, a STO-3G ajusta o STO com funções GTO. STOs têm notável acurácia e são melhores na descrição de funções de onda do que uma mesma quantidade de GTOs. O problema das STOs é a descrição simplória da natureza quântica, o que leva a perda da acurácia na descrição de sistemas maiores que átomos e moléculas diatômicas. Por esta razão, o uso das GTOs tornou-se mais difundido e preferencial para a maioria dos estudos de estrutura molecular^{76,88,128}.

Como a descrição de funções de onda fica melhor à medida que se aumenta o número de contribuições, é natural que o aumento de funções de base melhore a qualidade dos CFBs. Computacionalmente, isso é feito com a inserção de mais funções de base na descrição de orbitais específicos. Como exemplo, tem-se a menor CFB de divisão na camada valência, a 3-21G, que usa mais funções de base para a descrição dos orbitais atômicos de valência⁷⁶. A 3-21G, indicada para elementos desde o hidrogênio até o xenônio, usa uma expansão de três primitivas para o orbital 1s (por isso o 3 no começo) e então divide os orbitais de valência em duas funções de base, sendo a primeira função uma contração de duas GTOs (por isso o 2) e a segunda função apenas uma primitiva (por isso 1 no final). Seguindo o mesmo raciocínio, a CFB 6-31G descreve orbitais internos com seis primitivas e os orbitais de valência são divididos em duas funções de base, sendo a primeira uma contração de três GTOs e a segunda uma primitiva. Os CFBs polarizados são obtidos por combinações de funções que permitem que as funções de base primitivas sofram variação da forma tridimensional, ou seja, combinam-se funções de base de diferentes tipos (*s*, *p* ou *d*) para a modificação da forma do orbital, o que ajuda a CLOA na otimização para estados de menor energia. Os CFBs difusos correspondem à conjuntos onde são inseridas funções de base de maior tamanho, o que permite que os elétrons se distribuam em regiões mais distantes do núcleo (melhora a descrição de íons, estados excitados e interações intermoleculares)^{76,88,137}.

Com a CFB definida são obtidos os primeiros campos médios, os quais são o ajuste de Hartree para o Hamiltoniano. Após isso, o H_e é usado para gerar uma energia associada às funções de base, que até o momento não foram modificadas, e essa energia será comparada a energia do próximo ciclo. As funções de onda são então variadas parametricamente com o objetivo de diminuir a energia. O H_e atua novamente sobre as funções de onda e, se a energia for reduzida, as novas funções de onda são usadas para redefinir o H_e (redefine-se os campos médios associados a cada novo OA_H). Isso ocorre ciclicamente até que os critérios de convergência sejam satisfeitos⁸⁸. No final, tem-se os OA_H mais adaptados para o sistema multieletrônico e o H_e de Hartree mais ajustado. O processo de modificação da função de onda é repetido até que o campo associado a atrações núcleo-elétron e repulsões elétron-elétron se torne auto-consistente, ou seja, até que a energia passe a sofrer variações pequenas segundo um parâmetro pré-estabelecido. Nessa condição, as funções estarão “otimizadas” e os OA_H são chamados de orbitais auto-consistentes¹³⁷ (por isso se aplica a teoria SCF). Isso não significa que o

sistema em si está otimizado e sim que as funções de base foram ajustadas até a melhor e mais estável distribuição de Hartree. Segundo essa teoria, e considerando o método variacional na teoria SCF, as variações paramétricas que levam aos menores valores de energia são as que melhor aproximam o comportamento do sistema multieletrônico^{41,50,92}.

Juntando a teoria de Hartree com os métodos variacionais, obtém-se funções de onda e operadores melhorados. O tratamento de Hartree leva a resultados que são bem mais próximos de dados experimentais, o que indica que os OA_H são melhores para a descrição do comportamento eletrônico do que os orbitais monoelétrônicos. Computacionalmente, pode-se imaginar o tratamento de Hartree para as funções como segue na Equação 26 e Equação 27.

$$\left\langle \Pi \left| \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \right| \Pi \right\rangle = \left\langle [\phi_1 \times \phi_2 \times \phi_3 \dots \phi_n] \left| \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \right| [\phi_1 \times \phi_2 \times \phi_3 \dots \phi_n] \right\rangle$$

(Equação 26)

$$\left\langle [\phi_1 \times \phi_2] \left| \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \right| [\phi_1 \times \phi_2] \right\rangle = J_{12}$$

(Equação 27)

A Equação 26 considera as interações entre os n orbitais (a função de onda total, nesta teoria representada pelo produto de Hartree). Na Equação 27, verifica-se um termo J_{12} denominado integral de Coulomb. Esse termo representa a repulsão clássica entre os elétrons 1 e 2 e surge naturalmente na teoria de Hartree. Isso é possível agora por que o tratamento dos orbitais já foi realizado, e as densidades de probabilidade Φ_1^2 e Φ_2^2 já foram definidas considerando (mesmo que por aproximação) todos os elétrons do sistema. Com esse tratamento, pode-se computar de forma mais acurada as energias associadas as repulsões eletrônicas e assim o operador energia fica mais preciso. Isso não significa que cada elétron i interage com outro j sem influência dos outros $(n - i - j)$ elétrons e sim que, por aproximação, as funções de onda individuais já estão ajustadas considerando os efeitos médios de todos os elétrons no sistema. Cada AO_H possuirá uma energia, mas a energia total do átomo não será a soma das energias desses orbitais, já que estes OA_H não estão preenchidos de forma isolada. A energia total atômica corresponde à soma das energias dos orbitais menos a energia associada às repulsões de Coulomb (J_{ij}) entre cada elétron i e j no sistema. Assim, um sistema atômico de n elétrons terá sua energia dada pela soma das energias de seus OA_H (ϵ_i) menos a energia associada a cada J_{ij} do sistema (Equação 28).

$$E = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i - \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n J_{ij}$$

(Equação 28)

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 das contribuições destes dois cientistas era o de inserir no modelo de Hartree os conceitos de indistinguibilidade e de spin eletrônico. Já que um elétron não pode ser simplesmente diferenciado de outro e também 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 atendidos. Esses comportamentos não podem ser ignorados por que o efeito da correlação eletrônica tem implicações na energia do sistema e também 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 efeito relativamente desprezível (e isso depende do tipo de estudo que se realiza), é importante que um modelo apropriado de estrutura atômica contenha todo esse formalismo^{76,89}.

Num 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 determinantes⁹². 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^{41,50}.

Considerando-se os elétrons i e j , e suas funções de onda Ψ_i e Ψ_j , podendo ocupar as coordenadas espaciais 1 e 2 e também as coordenadas de spin α e β . A função de onda total (produto de Hartree) para esse sistema seria formada pela combinação das duas funções spin-orbitais dada pela forma de um determinante de Slater (Equação 29). 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 multieletrônico¹²⁸. Observa-se que se uma coluna da matriz foi igual à outra (o que equivale a um elétron ter as mesmas coordenadas que o outro) o determinante dessa matriz é zero. Além disso, se uma coluna é trocada por outra (permuta de coordenadas), o sinal muda. Essa mudança de sinal afeta apenas as coordenadas de spin nos casos em que as coordenadas espaciais coincidem. 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 um sistema tende a diminuir sua energia sempre que possível^{92,128}.

$$\Phi_{\text{Total}} = \begin{vmatrix} \phi_i(1, \alpha) & \phi_j(2, \alpha) \\ \phi_i(1, \beta) & \phi_j(2, \alpha) \end{vmatrix}$$

(Equação 29)

Determinantes de Slater como o descrito na Equação 29 podem ser representados de forma simplificada pelo produto dos elementos diagonais (Equação 30) e pela expressão que gera as permutas dos elétrons do sistema. A forma generalizada expressa na Equação 30 é usada para um determinante de Slater de n elétrons em interação e onde a função de onda total é o produto de spin-orbitais de HF. O termo entre parênteses é comumente denominado antissimetrizante e garante que todas as trocas de coordenadas possíveis sejam realizadas para os n elétrons do sistema. Esse processo irá atuar em cada dois elétrons, mas surge um problema quando a operação procede dessa forma por que o antissimetrizante irá realizar a operação tanto de i para j quanto de j para i , o que leva a permuta dobrada desses dois elétrons. Para evitar esse problema, o resultado dessa operação é dividido por dois.

$$\Phi = \left(\frac{1}{\sqrt{n!}} \sum_{p=0}^{n-1} (-1)^p \hat{P} \right) [\phi_i(1) \times \phi_j(2) \times \dots \times \phi_n(n)]$$

(Equação 30)

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, pode-se muito apropriadamente denominar essa teoria HF (mas lembrando de que foi Slater quem deu a primeira contribuição no tratamento de Hartree)⁴¹.

Na Equação 30, o termo $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ é o fator de normalização e $\hat{P}$ é o operador de permuta, o qual pode permutar de 2 à n elétrons. É evidente por esta expressão que os termos de permuta ficam mais complicados à medida que se aumentam os números de elétrons. Na aproximação HF, uma forma simples de trabalhar com a permuta das coordenadas de elétrons envolve a utilização de dois elétrons em cada operação. Isso equivale a dizer que a permuta é realizada para todos os pares possíveis de elétrons no sistema. Do tratamento matricial surgem as formas antissimétricas de combinação de spin-orbitais (similarmente aos produtos de Hartree) e um Determinante de Slater é gerado com as funções de onda consideradas.

Sendo necessário encontrar a energia do sistema, utiliza-se a Equação 13 de uma maneira mais compacta (Equação 31). Sendo duas funções de onda ortonormais Ψ_i e Ψ_j , é natural que o termo divisor na Equação 31 só pode assumir dois valores. O Delta de Krönecker, δ_{ij} (Equação 32), assume o valor 1 quando i é igual a j e assume o valor 0 quando i é diferente de j . Relembrando que no método HF uma função de onda é usada como base nos cálculos SCF, será utilizada a mesma função e realizar ajustes numéricos que levem a diminuição da energia do sistema^[11,8]. Usando a mesma função, o divisor na Equação 31 será 1, por que se aplica o método variacional sobre a mesma função de onda.

$$E_{\text{HF}} = \frac{\int \Psi_i \hat{H} \Psi_j d\tau}{\int \Psi_i \Psi_j d\tau} \quad (\text{Equação 31})$$

$$\int \Psi_i \Psi_i d\tau = \delta_{ij} \quad (\text{Equação 32})$$

Com a teoria HF, a Equação 31 ganha a forma da Equação 33, onde o operador Hamiltoniano é o HF e considera as equações de Hartree para os efeitos interativos. Agora se deve definir apropriadamente o operador Hamiltoniano para que o efeito da indistinguibilidade e do spin do elétron seja considerada.

$$E_{\text{HF}} = \int \Psi_i \hat{H}_{\text{HF}} \Psi_j d\tau \quad (\text{Equação 33})$$

As funções de onda de HF são antissimétricas perante a permuta de quaisquer dois elétrons no sistema, e esse processo é necessário por que nenhum elétron do sistema pode ser definido em um spin-orbital específico. Além disso, a integral de troca faz a correção da integral de Coulomb. Essa correção é importante por que a integral de Coulomb de sistemas multieletrônicos considera a interação de um elétron com ele mesmo, o que equivale a dizer que há a interação entre dois elétrons de mesmo estado quântico (auto interação). Pela propriedade antissimétrica dos férmions, tal fenômeno não pode ocorrer, e por isso a integral de troca (K_{ij}) opera de forma semelhante a integral de Coulomb (J_{ij}), como se vê nas Equações 34 e 35. 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 34)

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

(Equação 35)

Com todas essas considerações, um átomo como o hélio, com os elétrons i e j , teria um operador H_e da forma da Equação 36. 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 do J_{ij} . 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 indica a interação entre elétrons de mesmo spin. A forma negativa é a preferencial ou favorecida na natureza, já que diminui a energia do sistema por conta da interação entre os elétrons de spins opostos. Assim, no tratamento dessa expressão o termo K_{ij} assumirá o sinal negativo.

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

(Equação 36)

A integral de troca (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, por que 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.

Sistemas de muitos elétrons irão gerar equações seculares, que são as combinações de todos os operadores considerados para o tratamento HF do sistema. Essas equações são originadas na Equação 36 e resolvidas através de matrizes seculares. Num sistema atômico ou molecular de n elétrons, a matriz secular ganha a forma da Equação 37, com H e S sendo, respectivamente, os operadores Hamiltoniano de Fock e de recobrimento. Essa expressão contabiliza os efeitos interativos de cada dois elétrons no sistema e leva à autovalores que correspondem às energias de cada estado quântico ocupado pelos elétrons, segundo a teoria HF. Não se deve confundir a matriz secular com o determinante de Slater. A matriz secular é uma forma simplificada de trabalhar as diversas equações seculares geradas num sistema multieletrônico, e com ela define-se o operador total para o tratamento da função de onda (representada por um determinante de Slater).

$$\begin{vmatrix} (H_{ii} - S_{ii}E) & (H_{ij} - S_{ij}E) & \cdots & (H_{in} - S_{in}E) \\ (H_{ji} - S_{ji}E) & (H_{jj} - S_{jj}E) & \cdots & (H_{jn} - S_{jn}E) \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ (H_{ni} - S_{ni}E) & (H_{nj} - S_{nj}E) & \cdots & (H_{nn} - S_{nn}E) \end{vmatrix} = 0$$

(Equação 37)

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 mecânica quântica 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 que a definição dos elétrons como férmions seja incrementada^{41,104,137}.

A Equação 37 decorre naturalmente da necessidade de minimizar a energia do sistema, ou seja, ajustar as funções de base de tal forma que seja obtida a melhor energia para o estado estacionário. Isso é uma necessidade porque as funções de base são inseridas de forma aleatória ou estratégica e ainda não foram ajustadas considerando os efeitos interativos no sistema multieletrônico. Esses ajustes não podem ser realizados de qualquer maneira porque, conforme a Equação 31, o divisor deve ser igual a um (a ortonormalidade deve ser mantida). O uso dos multiplicadores de Lagrange é uma forma extremamente eficiente de minimizar ou maximizar funções que possuem restrições em sua estrutura

matemática¹²⁸. A função de Lagrange por ser definida como mostrado na Equação 38, e a variação da energia, δE , é definida como mostra a Equação 39.

$$\delta L = \delta E - \sum_{ij}^n \lambda_{ij} (\langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | \delta \phi_j \rangle) = 0$$

(Equação 38)

$$\delta E = \sum_{i=1}^n (\langle \delta \phi_i | \hat{h}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{h}_i | \delta \phi_i \rangle) + \sum_{ij}^n (\langle \delta \phi_i | \hat{J}_j - \hat{K}_j | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{J}_j - \hat{K}_j | \delta \phi_i \rangle)$$

(Equação 39)

Fazendo uso do operador de Fock (Equação 40) se chega às expressões para a energia (Equação 41) e, conseqüentemente, para a função de Lagrange (Equação 42). Utilizando os operadores de Lagrange, realizam-se modificações específicas nas funções de base, mas garantindo que a sua nova estrutura matemática mantenha a ortonormalidade. De acordo com o método dos multiplicadores de Lagrange e pelo tratamento com o método variacional, os melhores spin-orbitais para representar a energia de um sistema desse tipo serão aqueles para os quais δL é igual à zero. Isso equivale a dizer que a energia é minimizada à medida que os ajustes certos nas funções de base gerarem os valores de δL mais próximos de zero.

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

(Equação 40)

$$\delta E = \sum_{i=1}^n (\langle \delta \phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{F}_i | \delta \phi_i \rangle)$$

(Equação 41)

$$\delta L = \sum_{i=1}^n (\langle \delta \phi_i | \hat{h}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{h}_i | \delta \phi_i \rangle) + \sum_{ij}^n \lambda_{ij} (\langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | \delta \phi_j \rangle)$$

(Equação 42)

Sabendo que a Equação 42 é apenas uma expansão de Lagrange para a Equação 31, pode-se reajustá-la para uma forma mais interessante e simples (Equação 43). Com uso dos multiplicadores de Lagrange, verifica-se que variando apenas um pouco a função de onda, a variação de L será zero. Percebe-se que λ_{ij} será zero, se i for diferente de j , porque uma função de onda para um átomo não pode se sobrepor à outra função do mesmo átomo (são todas ortogonais entre si). Mas se i for igual à j , então o termo pode ser denominado λ_i , o qual pode ser substituído por ε_i e corresponde a energia associada a nova função de base (ajustada para o sistema multieletrônico).

$$\hat{F}_i \phi_i = \sum_{ij}^n \lambda_{ij} \phi_j$$

(Equação 43)

A Equação 43 é similar à equação de Schrödinger e fornece uma maneira apropriada de otimizar as funções de base e chegar a um mínimo de energia. 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 da teoria SCF ao método variacional que garante que as novas funções de base do sistema sejam mais ajustadas para o sistema multieletrônico trabalhado, e levam à energia mais próxima do estado estacionário.

Quando o sistema de estudo (molécula ou átomo) 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 44), pois a energia $i \leftrightarrow j$ é igual à energia $j \leftrightarrow i$. Não configura um erro a consideração de duas interações iguais ($i \leftrightarrow j$ e $j \leftrightarrow i$) porque isso é a contabilização as duas energias associadas à interação, a energia de i e a de j em suas respectivas coordenadas spin-orbitais. Computacionalmente, deve-se indicar que o cálculo é de camada fechada. Tais tipos de cálculo são denominados restritos, e o método HF fica simbolizado por RHF (*Restricted Hartree Fock*)¹²⁸.

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

(Equação 44)

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 MQ e garante que a distribuição de menor energia seja alcançada. Tais tipos de cálculo são denominados não restritos, e o método HF fica simbolizado por UHF (*Unrestricted Hartree Fock*)^{128,137}.

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 44) 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 à interações de cada dois elétrons, os quais aproximam a correlação eletrônica pela inserção dos termos J e K ⁸⁸. Note que a correlação eletrônica não está sendo descrita e sim substituída por termos que visam compensar essa natureza eletrônica (Equação 45).

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

(Equação 45)

Os métodos denominados post-HF ainda mantêm a estrutura do HF, mas buscam incrementar ou melhorar a descrição dos efeitos da correlação eletrônica. O grande problema do método HF é justamente isso, a não descrição de uma correlação eletrônica e sim a consideração de termos de interações médias. Ainda assim, para os métodos Semi-Empíricos (*Semi-Empirical*, SE) e Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory*, DFT) pode-se aplicar a mesma estrutura matemática do HF e proceder com o uso de métodos variacionais e a SCF. Com o emprego da teoria HF, define-se as coordenadas nucleares, assume-se um campo central e algumas outras aproximações, e se aproxima o comportamento das funções de onda através de uma suposição inicial (funções de base). As funções de base mais famosas são as do tipo Slater e gaussianas, que descrevem de maneira aproximada o comportamento de funções de onda monoelétrônicas e têm levado a resultados coerentes. Tais vantagens deram suporte a uma série de melhorias para os métodos que se baseiam na estrutura do HF. Ainda há muitas complicações nesta teoria de estrutura eletrônica, mas seu valor é inegável⁷⁶.

Os métodos SE em QQC realizam cálculos de propriedades com a mesma forma geral aplicada às metodologias HF. São denominados SE por que fazem uso de parametrizações oriundas de estudos experimentais. As matrizes seculares em métodos SE são mais simplificadas e exigem menor custo

computacional na resolução matemática dos problemas. No processo de simplificação das matrizes seculares, perdem-se certas informações sobre o comportamento do sistema e estes métodos acabariam por não representar bem o comportamento molecular. Para melhorar a qualidade dos resultados, são realizados ajustes de correção parametrizados justamente para compensar a perda de informação¹²⁸.

Na teoria HF, as matrizes de Fock são geradas a partir das integrais de dois elétrons, e de tantas delas quanto forem necessárias. Os métodos SE reduzem o custo computacional pela redução do número dessas integrais. A primeira etapa na diminuição da complexidade dos cálculos é a consideração somente dos elétrons de valência, sendo que os elétrons mais internos (denominados elétrons do caroço ou do core) são considerados de forma aproximada. Há duas maneiras básicas de aproximar o comportamento dos elétrons do caroço. A primeira maneira é a consideração de uma carga nuclear reduzida (previamente calculada ou estimada com base em dados experimentais) que pode ser vista como a carga que o núcleo exerce sobre os elétrons de valência devido aos efeitos dos elétrons do caroço. Nesse caso, os cálculos procedem com a aproximação de que o resultado da interação entre o núcleo e os elétrons do caroço atômico é uma constante ou um valor paramétrico, independente do sistema onde o átomo está inserido. A segunda maneira é o uso de uma função de base específica, construída de forma a reproduzir o comportamento interativo combinado devido a um núcleo específico em um ambiente eletrônico específico (podem haver muitos elétrons de caroço, mas toda a complicação associada a eles será substituída por uma única função de base ajustada). De ambas as maneiras, o comportamento do sistema atômico no cálculo SE vai ser diferente (e, às vezes, impreciso) do comportamento no cálculo HF^{76,89,128}.

Para a camada de valência, apenas o número mínimo de funções de base é utilizado, ou seja, insere-se nos cálculos apenas o número de funções necessário para acomodar os elétrons no átomo neutro. Um aspecto central no nível de teoria 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 sobreposição de funções de base). Devido a isso, essa consideração é denominada aproximação da Diferencial de Sobreposição Zero (*Zero Differential Overlap*, ZDO)⁷⁶. 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 SE¹²⁸. Esse tipo de tratamento para as expressões

utilizadas na QQC costuma ser muito bom para a descrição de geometrias de moléculas simples, geralmente as que contém átomos dos primeiros três períodos da tabela periódica. Embora para átomos mais pesados seja mais indicado o uso de metodologias mais robustas, normalmente isso é mais necessário nos casos onde o objetivo é estudar as propriedades eletrônicas. Os métodos SE costumam ter precisão tão boa para a geometria quanto os *ab initio* e DFT. Essa característica é especialmente útil quando se lida com sistemas muito grandes os quais não poderiam ser tratados com métodos complexos em tempo hábil. Assim, as metodologias SE têm sido muito aplicadas como suporte em cálculos específicos, fornecendo as estruturas otimizadas satisfatórias. Os cálculos posteriores podem então ser iniciados sem o risco de erros grosseiros associados a geometrias muito incorretas^{89,92}.

A DFT surge como proposta de contorno às dificuldades computacionais associadas ao tratamento de funções de onda, mesmo com o uso da teoria HF. 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 Hohenberg⁷¹ 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 46), 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, além do que os comprimentos dessas extremidades definem as correspondentes cargas nucleares.

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

(Equação 46)

Na Equação 46, o subscrito (r) corresponde às coordenadas de espaço (x, y e z) 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 numa 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 a

DRX). 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, por que 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 conhecido. 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 energia^{76,175}.

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 MQ, 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 por que 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 irreais que as obtidas pelo método HF. Isso por que se considera que propriedades de origem eletrônica são melhor descritas por distribuições eletrônicas (densidades), que tornam as funções de base e os resultados dos cálculos mais coerentes e corretos. A verdade é que a densidade eletrônica é fruto da função de onda.

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 Kohn⁸¹ 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 a dados tão precisos (e até melhores) quanto aqueles obtidos pela teoria HF.

As metodologias DFT conseguem descrever bem um grande número de propriedades moleculares e com custo computacional muito 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 um grande número de 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.

4.4.1. Energia Total de Estado Estacionário (Single-Point)

A energia de um sistema descrita por técnicas de QQC corresponde à energia total, ou seja, a energia associada à estabilidade do sistema quando as repulsões nucleares são compensadas pela nova distribuição eletrônica (equilíbrio de forças). Tais energias estão associadas a um estado específico em que o sistema é considerado estacionário num único ponto energético e por isso a energia é dita de Estado Estacionário (*Single-Point*, SP). As melhores combinações de spin-orbitais são realizadas, de forma que os elétrons irão minimizar a força repulsiva dos núcleos e garantir que a energia nessas condições seja menor que a energia dos átomos isolados⁷⁶.

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 por que 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, por que a distribuição quântica de elétrons num átomo é a forma mais estável de definir a estrutura eletrônica, segundo a teoria quântica moderna^{89,92,137}. Em moléculas, a descrição quântica de uma ligação química envolve a forma como os orbitais atômicos se combinam para diminuir a energia do sistema molecular. 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 de muitos átomos seja otimizado para que se calcule a energia de estado estacionário, pois mesmo um sistema com dois átomos distanciados pode ter uma energia SP calculada. A otimização é um processo que faz uso de cálculos de energia, mas os próprios cálculos de energia podem ser realizados independentemente. Isso significa que um sistema não otimizado poderá ter sua energia calculada, e se a otimização for realizada posteriormente, é provável que as energias sejam diferentes. A energia do estado estacionário pode ser vista como a energia mínima calculada para uma distribuição eletrônica específica num sistema molecular de configuração nuclear definida¹²⁸.

4.4.2. Otimização Geométrica

A otimização é um processo de variações de coordenadas atômicas no qual o sistema converge para uma geometria de menor energia. Os programas de cálculo conseguem variar por pequenas quantidades as posições relativas dos núcleos atômicos (variando comprimentos e ângulos de ligação) e a cada nova geometria é realizado um novo cálculo da energia SP. 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 as posições relativas de cada núcleo sejam as mais estáveis. 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. Tal condição configura um equilíbrio de forças. Além de comparar as forças na geometria anterior e na atual, os softwares também fazem algumas comparações com geometrias posteriores, para verificar se realmente as modificações sucessivas da estrutura levarão a um equilíbrio significativo de forças^{55,88}. 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-definidos⁵⁵. De forma simplificada, o programa calcula 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. Processos de cálculo como esses são usados para gerar Superfícies de Energia Potencial (*Potential Energy Surfaces*, PES) as quais indicam em gráficos tridimensionais as topologias energéticas dos sistemas (**Figura 14**)¹⁵⁸.

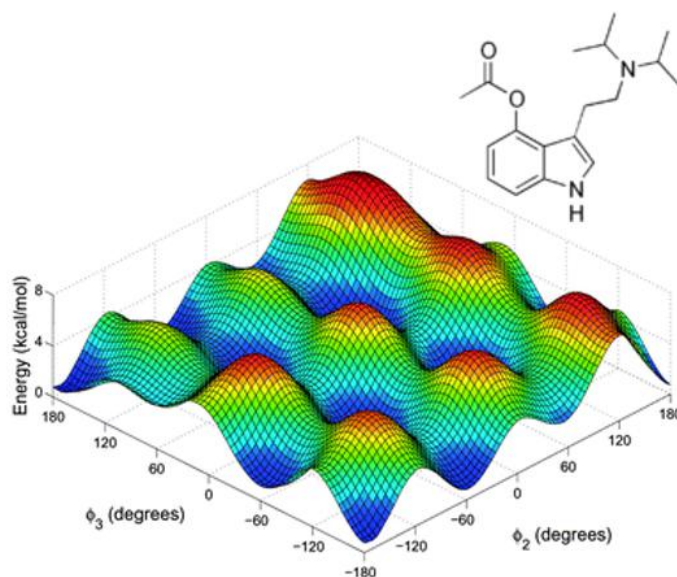


Figura 14. PES gerada por Sturdy¹⁵⁸ e Clary (2007) com metodologia DFT/B3LYP para molécula orgânica Triptamina.

Quando os chamados critérios de convergência são alcançados, o cálculo de otimização termina e a molécula é dita convergida para uma geometria de mínima energia. Isso não significa que a energia do sistema molecular é a mínima 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 dali⁵⁵. Para explicar isso, deve-se lembrar que há barreiras naturais em sistemas moleculares que às vezes impedem que uma forma tridimensional seja convertida em outra. A determinação do mínimo global envolve a exploração de todas as possibilidades geométricas e mínimos locais do sistema, o que pode ser muito difícil de se obter para estruturas grandes, e com muitos graus de liberdade para os ângulos e comprimentos de ligação.

4.4.3. Cargas Atômicas e Momentos de Dipolo Magnético

As cargas atômicas não são propriedades calculadas diretamente pela mecânica quântica, pois não são observáveis mecânico-quânticas. 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, outras técnicas devem ser utilizadas para o cálculo dessa propriedade, e o programa *Gaussian* tem como método padrão o cálculo pela teoria de Mulliken¹⁰⁹, cuja análise populacional permite uma partição da carga total do sistema entre os átomos, o que é realizado com base nas densidades eletrônicas determinadas com o método SCF.

Os átomos no sistema terão populações eletrônicas associadas à sua contribuição para a formação de orbitais moleculares. Na teoria de Mulliken¹⁰⁹, particiona-se as populações eletrônicas e estima-se a densidade eletrônica de cada átomo^{109,125}. Considerando-se um sistema de dois átomos, A e B, que formam um sistema quântico pela combinação de suas funções de onda ψ_A e ψ_B (Equação 47). Sendo a função Ψ normalizada, o número de elétrons que ocupada tal orbital molecular é dado pela Equação 48.

$$\Psi = C_A\psi_A + C_B\psi_B$$

(Equação 47)

$$N = N(C_A^2 + 2C_AC_BS_{AB} + C_B^2)$$

(Equação 48)

O termo S_{AB} corresponde à integral de sobreposição dos estados ψ_A e ψ_B . A teoria de Mulliken¹⁰⁹ sugere que a carga eletrônica associada ao átomo A pode ser definida pela Equação 49. Sua teoria pode ser generalizada para um sistema de um número qualquer de átomos pelo uso da Equação 50, onde N_i corresponde ao número de elétrons no orbital molecular Ψ_i . Os termos ϕ_A e ϕ_B são referentes aos orbitais atômicos dos átomos A e B, respectivamente¹²⁵.

$$Q_A = N(C_A^2 + C_AC_BS_{AB})$$

(Equação 49)

$$Q_A = \sum_i N_i \left[\sum_{\phi_A} \left(C_{i,\phi_A}^2 + \sum_{\phi_A, \phi_B} C_{i,\phi_A} C_{i,\phi_B} S_{\phi_A \phi_B} \right) \right]$$

(Equação 50)

Embora ainda seja muito aplicada para o cálculo das cargas atômicas em sistemas moleculares, a teoria de Mulliken 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^{70,109,125}. 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.

Os momentos de dipolo são obtidos pelo cálculo do vetor que representa a distribuição de cargas no sistema. 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 positiva para a negativa)⁷⁰. Quanto melhor o método utilizado para descrever a estrutura eletrônica do sistema, melhor a aproximação das cargas nucleares e, assim, melhor a descrição do momento de dipolo magnético do sistema.

4.4.4. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Pacotes de programas como o *Gaussian* são capazes de calcular os tensores de blindagem apropriados para o RMN, fazendo uso do método *ab initio* HF, dos muitos métodos DFT e também de métodos perturbativos⁵⁵. Os tensores de blindagem são aproximados pela suposição de efeitos magnéticos sobre os núcleos atômicos do sistema. Na QQC, todos os núcleos podem ser facilmente estudados por RMN. 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 métodos complexos (B3LYP/6-311+G(2d,p) ou B3LYP/6-311++G(2d,p)) para a descrição desses fenômenos.

No presente trabalho, 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), com os quais se obteve os dados de RMN para comparação com resultados experimentais³⁶. 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 padronizados¹³⁷. Neste trabalho, usou-se como referência os dados do TMS computados com metodologia DFT/B3LYP/6-31+G(2d,p).

4.4.5. Frequências de Vibração (IV e Raman)

As frequências com que os núcleos vibram em sistemas moleculares quânticos são aproximadas 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 nas moléculas⁷⁶. Com base nessa aproximação, os núcleos se acomodam em regiões vibracionais que

satisfazem critérios de MQ e que permitem que a distribuição eletrônica atue como um tensor ou mola. Essa mola permite que os núcleos se afastem e se aproximem numa condição de equilíbrio, sem que as combinações de funções sejam destruídas no processo^{36,55}. O controle da intensidade de oscilação faz o papel de uma excitação externa dos níveis de vibração e permite que diferentes tipos de espectros sejam gerados.

Em teoria, todas as vibrações moleculares ocorrem ao mesmo tempo, combinadas e mutuamente influenciadas pela natureza nuclear e eletrônica do sistema⁷⁶. Com alguns ajustes paramétricos se gera os espectros vibracionais teóricos, os quais podem ser comparados com resultados experimentais. O *GaussView* pode salvar os dados vibracionais ou ainda exibir os espectros da mesma maneira que os equipamentos de análise. Também é possível com esse software selecionar modos de vibração para a posterior exibição animada, os quais agregam qualidade virtual aos estudos de frequências e facilitam a interpretação e exposição dos resultados⁹².

4.4.6. Orbitais Moleculares

Os orbitais moleculares (OM) são obtidos após a combinação linear de orbitais atômicos. Essa combinação depende do nível de teoria e das funções de base utilizada para a descrição das funções de onda. Os ajustes paramétricos utilizados no AM1 e PM3 geralmente fazem com que tais combinações sejam boas para a descrição de sistemas simples, como moléculas orgânicas com poucos átomos de 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. Com o B3LYP, por exemplo, alguns problemas são detectados para a formação tridimensional dos orbitais, mesmo quando os dados de energia e de otimização ficam aceitáveis e coerentes⁵⁵.

As funções de base utilizadas para átomos são combinadas pelo uso de abordagens matemáticas que garantem que as propriedades quânticas sejam mantidas. Os OM são soluções para as expressões quânticas e são também processáveis pelo Hamiltoniano e outros operadores. Os resultados indicam que a formação dos OM gera estados quânticos de menor energia que podem ser ocupados pelos elétrons^{76,137}. Por razões de simetria matemática, são gerados também estados de maior energia correspondentes e também ocupáveis que são também soluções para a mecânica quântica. Tais estados são denominados antiligantes (OMs antiligantes, comumente representados por OMs*) e, quando ocupados, indicam que o sistema está sendo desestabilizado pela combinação de orbitais atômicos.

O software *Gaussian* gera os OM, sua representação tridimensional e suas energias. Com o uso do *GaussView* se pode verificar com facilidade a forma geométrica dos OM e os diagramas de energia, com todos os OM e OMs*. Esse aspecto teórico é de muita importância, pois apenas pelo

uso de QQC é possível estudar com qualidade os aspectos eletrônicos intrínsecos que levam aos resultados experimentais observados por diferentes técnicas.

4.4.7. *Interação Substrato-Enzima*

Os cálculos como os da metodologia de acoplamento ou encaixe molecular, conhecida popularmente como “docagem” molecular (*Molecular Docking*, MD), são ótimas abordagens para o estudo de sistemas extremamente grandes como proteínas, por que estão fundamentados na MM¹²⁸ e não exigem tanto recurso computacional como as abordagens da QQC. Todos os outros cálculos descritos no presente trabalho envolvem a MQ, desde os SE até a DFT. A MM pode ser usada para calcular propriedades moleculares, mas em uma aproximação muito impactante e que, para alguns tipos de estudo, agrega um erro substancial que diminui a confiabilidade deste método, principalmente no que diz respeito a obtenção de propriedades relacionadas à dinâmica nuclear e eletrônica de sistemas moleculares.

Na aproximação da MM usada pelo método MD, as partículas do sistema são consideradas como clássicas, e seu comportamento é descrito em termos de uma Mecânica Clássica. Embora haja muitas formas de descrever classicamente uma partícula, o MD faz uso de considerações basicamente eletrostáticas. Em resumo, os átomos são definidos como pontos de carga positiva circundadas por uma esfera negativa. As interações atômicas são descritas em termos de forças de atração e repulsão que se equilibram. Pode-se imaginar esses sistemas como se fossem esferas positivas (núcleos) unidas por molas (elétrons). As esferas de carga positiva se repelem até que a força repulsiva se torna equivalente à força de contração exercida pela mola para alcançar uma situação de equilíbrio.

No MD, define-se um cubo ou sítio que envolve a região que será considerada o sítio ativo da enzima e onde o substrato será acoplado¹⁶⁴. Esse cubo é subdividido em cubos menores com um volume especificado, e os átomos ficam localizados em regiões de cubos específicos conforme a configuração estrutural da enzima. 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 experimentado. 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 onde cada pequeno cubo interage de forma mais estável com os cubos vizinhos.

Embora o modelo da MM para a distribuição eletrônica e interações entre átomos não seja aceito atualmente para a descrição de sistemas moleculares, para o caso de sistemas onde efeitos térmicos podem influenciar na natureza molecular ela ainda é aplicável. Quando se consideram essas condições e variáveis, 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 seja de certa forma aceitável^{76,128}. Verifica-se, inclusive, que muitos resultados qualitativos podem ser extraídos. Além disso, esse modelo é extremamente útil, já que os cálculos de QQC para sistemas tão grandes exigiriam custo computacional muito elevado. Esse último aspecto é um dos principais pontos positivos para a aplicação da MD.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A redução da energia de um sistema de muitos átomos está associada à formação de ligações químicas, mas também a geometria molecular e aos diversos tipos de interações que ocorrem no nível atômico-molecular. Efeitos como a interação dos grupos funcionais num cristal ou a solvatação em solução podem ter grande influência no que diz respeito à estabilidade de uma molécula. Embora muitas propriedades moleculares possam ser reproduzidas pelos modelos computacionais, os efeitos que influenciam na energia e estabilidade são numerosos e alguns não são reproduzidos de forma satisfatória pela QQC ou são ignorados para viabilizar os cálculos⁷⁶.

Considerando-se o modelo quântico dos átomos e a forma como ocorrem as combinações de orbitais atômicos, geram-se estruturas que, para fins de análise, tem demonstrado ótima concordância com medidas e observações experimentais. Esses resultados indicam que a QQC realmente consegue reproduzir o comportamento das partículas no nível atômico-molecular. Tal qualidade de resultados é útil no suporte a proposição de teorias para a explicação de fenômenos neste nível, os quais não poderiam ser facilmente determinados por técnicas experimentais. A proposta para a baixa atividade do ácido Melaleucico explorada no presente trabalho pôde ser parcialmente corroborada com base nos dados teóricos e se mostra consistente com a ideia da formação de clusters.

5.1. Propriedades Energéticas, Geometria Molecular e Momentos de Dipolo Magnético

Os cálculos de otimização são realizados para a análise da conformação geométrica de menor energia. O número de conformações possíveis para os ácidos Betulínico e Melaleucico é grande, mas os cálculos revelaram algumas das configurações geométricas mais estáveis e que constituem mínimos de energia. A geometria inicial foi baseada em uma configuração absoluta definida experimentalmente para um análogo do ácido Betulínico¹⁶⁰. Com as moléculas otimizadas, realizou-se cálculos de energia total SP com abordagens mais pesadas, fazendo-se inclusive consideração de solvatação. Os momentos de dipolo magnético são calculados automaticamente e fornecem o momento de dipolo magnético, μ , que é um vetor relacionado a distribuição de cargas.

Após a otimização dos 1MC1, realizaram-se os cálculos de energia SP e verificou-se qual a energia total do sistema, ou seja, a energia associada a todas as interações eletrostáticas e quânticas. Os 1MC1 tiveram energias totais e energias de repulsão nuclear consistentes com a estrutura química, como é observado nas **Tabelas 5 e 6**. Todas as propriedades consideram as condições termodinâmicas de temperatura igual a 298,150 Kelvin e pressão igual a 1,00000 Atm, padronizadas no software *Gaussian*. Os resultados mostram que a molécula isolada do ácido Melaleucico é mais estável que a do ácido Betulínico, o que é consistente com o fato de o ácido Melaleucico ser, em termos químicos, uma forma mais oxidada do ácido Betulínico. No C₍₂₇₎, onde no ácido Betulínico tem-se uma metila, o ácido Melaleucico possui uma carboxila e as ligações carbono-oxigênio são mais fortes e mais estáveis que as ligações carbono-hidrogênio. A repulsão nuclear no ácido Melaleucico é maior por que os núcleos de átomos de oxigênio são mais carregados do que os de hidrogênio.

Tabela 5. Energias totais SP (em kcal/mol) para os 1MC1 obtidos com diferentes abordagens para as duas substâncias de estudo (sem solvatação).

Abordagens Aplicadas	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
AM1	-190,64288	-276,18145
PM3	-195,05651	-269,31407
B3LYP/STO-3G	-866.362,66033	-958.690,62418
B3LYP/3-21G	-872.344,93170	-965.485,14682
B3LYP/6-31G	-876.860,62179	-970.482,61813
B3LYP/6-311G	-877.057,40739	-970.710,07894
B3LYP/6-311+G(2d,p)	-877.352,90301	-971.046,17623
B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1	-877.151,98241	-970.820,01935
B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1	-877.326,04169	-971.017,73213

Tabela 6. Energias de Repulsão Nuclear (em kcal/mol) para os 1MC1 obtidos com diferentes abordagens para ambas as substâncias de estudo (sem solvatação).

Abordagens Aplicadas	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
AM1	1.342.111,90940	1.482.645,67363
PM3	1.340.747,53615	1.475.905,67103
B3LYP/STO-3G	2.425.130,40538	2.692.306,13175
B3LYP/3-21G	2.454.235,58728	2.727.720,44965
B3LYP/6-31G	2.444.734,57840	2.713.278,76933
B3LYP/6-311G	2.447.353,78223	2.716.231,83453
B3LYP/6-311+G(2d,p)	2.456.153,13943	2.726.020,84080
B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1	2.490.874,24553	2.762.179,06623
B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1	2.490.874,24553	2.762.179,06623

Embora seja possível estudar a energia de substâncias com métodos experimentais, os resultados são relativos a populações de moléculas ocupando estados específicos no sistema. Nos cálculos realizados, a contribuição de interações intermoleculares e outros efeitos associados a muitas moléculas em interação não podem ser considerados de uma forma explícita porque isso elevaria substancialmente o custo computacional. O trabalho com moléculas ou conjuntos de moléculas

isoladas é uma característica especial dos métodos teóricos. Métodos experimentais podem ser profundamente influenciados por fenômenos causados pela existência de um grande número de moléculas e algumas vezes não há sensibilidade para a análise de alguns processos interessantes. Por esse aspecto, a QQC é muito útil para o estudo da matéria no nível atômico-molecular.

Observa-se nas **Tabelas 5 e 6** que as abordagens SE possuem valores de energia SP muito diferentes com relação às metodologias DFT, tanto para a energia total quanto para a energia de repulsão nuclear. De fato, não se pode comparar diretamente nenhuma das abordagens (mesmo que sejam de mesmo nível de teoria) por que não são maneiras iguais de tratamento para os sistemas moleculares. As metodologias SE são parametrizadas e sofrem grandes ajustes para a simplificação dos cálculos, de forma que algumas características quânticas são ignoradas ou definidas de maneira aproximada. Na DFT, o uso de funcionais de densidade para ajustar o comportamento dos orbitais também causa alterações no tratamento computacional, mas muitas propriedades interessantes e importantes para os cálculos ainda são reproduzidas e aproximadas de forma satisfatória e comparável até mesmo aos métodos *ab initio* como o HF. Assim, os valores energéticos obtidos com a DFT são, para quase todos os casos, muito mais intensos (ou seja, mais negativos) que os valores obtidos com o AM1 e PM3. Em termos simples, os métodos DFT e HF são capazes de considerar efeitos de interação (e combinação de orbitais) de forma mais detalhada e que geralmente contribuem de forma estabilizante, e por isso a energia total obtida por esses métodos acaba sendo bem menor (mais negativa).

A maneira como a energia SP varia à medida que se utilizam abordagens mais pesadas pode ser observada nas **Figuras 15 e 16**. Verifica-se que a energia SP dos 1MC1, calculadas com abordagens DFT/B3LYP, torna-se mais negativa à medida que se eleva o nível de complexidade dos cálculos. Esse decréscimo é verificado até a abordagem B3LYP/6-311+G(2d,p) (H), mas na abordagem combinada B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1 (H//A) a energia não é menor que a anterior (ver gráficos a direita nas **Figuras 15 e 16**) porque nesse caso o 1MC1 não foi otimizado com a abordagem B3LYP/6-311+G(2d,p), o que seria mais apropriado para a obtenção da melhor combinação de orbitais e da geometria molecular. Não foram comparados nestes gráficos os resultados das abordagens AM1 e PM3 (nível SE) por que a ordem de grandeza é muito diferente e seriam gerados gráficos sem muito valor analítico.

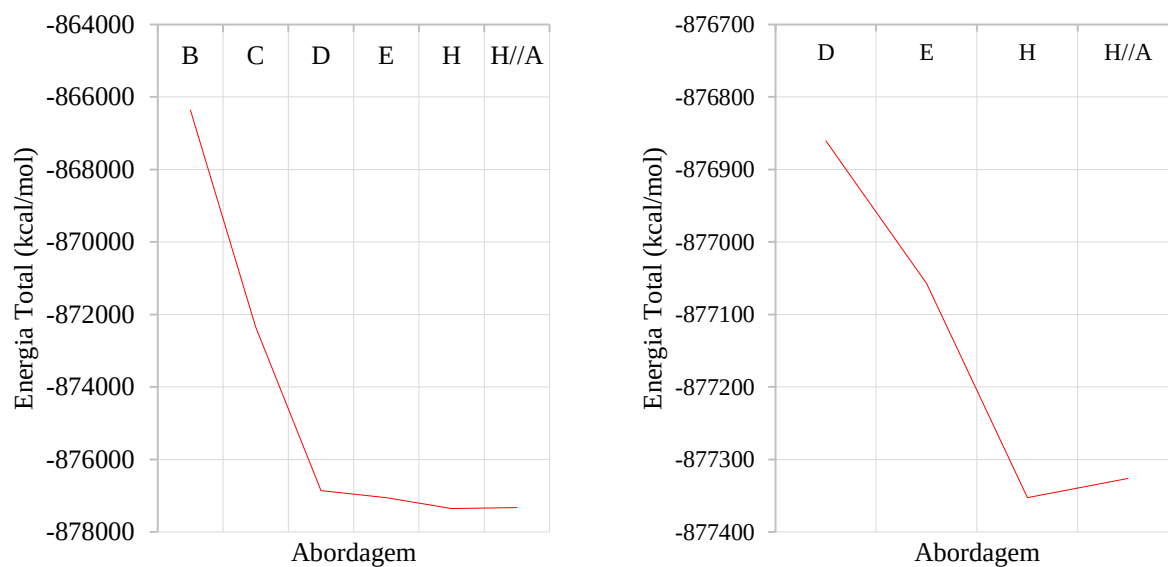


Figura 15. Variações da energia total SP em diferentes abordagens para o ácido Betulínico, sem consideração de solvente, do B3LYP/STO-3G ao B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1 (*Esquerda*) e do B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1 (*Direita*).

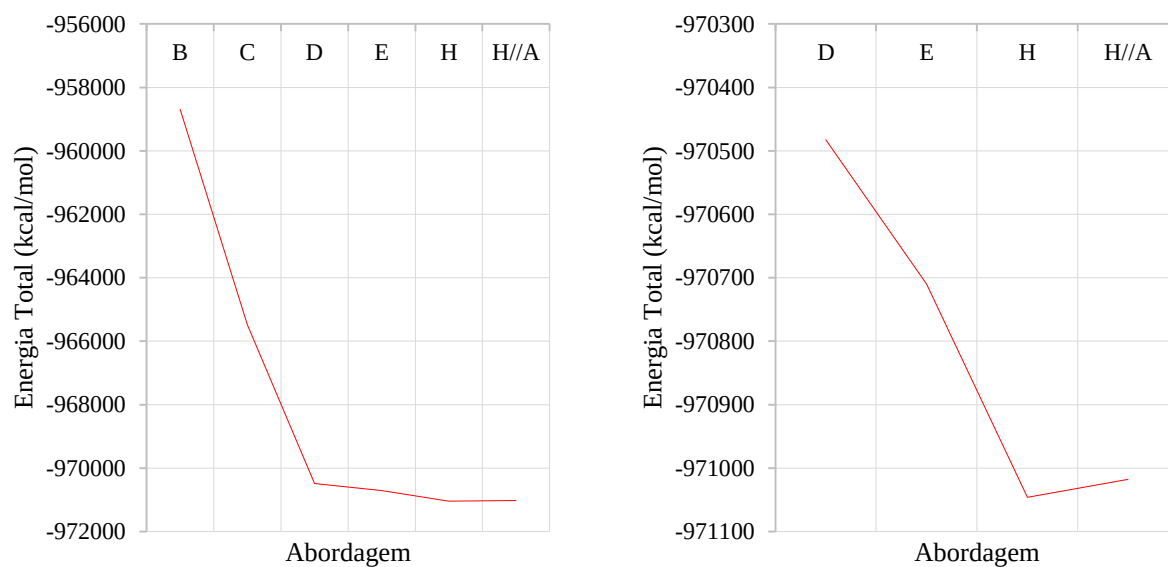


Figura 16. Variações da energia total SP em diferentes abordagens para o ácido Melaleucico, sem consideração de solvente, do B3LYP/STO-3G ao B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1 (*Esquerda*) e do B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1 (*Direita*).

A variação da energia entre as diferentes abordagens se torna menos acentuada à medida que se eleva a complexidade computacional. Essa redução na diferença se dá devido basicamente à relativa similaridade dos métodos mais complexos na descrição dos sistemas moleculares, mesmo com o aumento substancial do custo computacional. As diversas abordagens DFT tendem, em teoria, a convergir para resultados próximos, considerando esses sistemas de estudos. Embora os dados energéticos fiquem cada vez mais próximos a medida que se eleva o nível dos cálculos, algumas outras propriedades (espectroscópicas, por exemplo) são descritas de maneira bem diferente com metodologias mais robustas, o que pode influenciar na qualidade dos resultados.

Mesmo que se tenha observado que a energia varia perceptivelmente quando se comparam abordagens SE e DFT, a geometria molecular não sofre variações tão intensas. Verifica-se que tanto para o ácido Betulínico quanto para o ácido Melaleucico, há uma boa proximidade dos valores de comprimentos de ligação, mesmo com os níveis de teoria sendo tão distintos. Nas **Figuras 17 e 18** os gráficos exibem a concordância dos comprimentos de ligação em diferentes abordagens para os 1MC1, inclusive na comparação com valores experimentais publicados por Hall⁶⁷ (**Tabelas 7 e 8**). Nos gráficos, não há um valor experimental para a ligação C₍₃₎H₍₃₎ e por isso há uma descontinuidade na curva. Analisando somente os dados teóricos, percebe-se que as diferenças dos dados não são expressivas comparando, por exemplo, abordagens pesadas DFT e abordagens mais simples SE. Em alguns níveis de estudo, tais diferenças podem ser significativas e seriam tratadas com maior relevância. No presente trabalho, essas diferenças foram consideradas pequenas já que, em um ambiente solvatado e sujeito a choques moleculares e outros fenômenos relacionados a cinética molecular, as moléculas poderiam distorcer sua configuração geométrica.

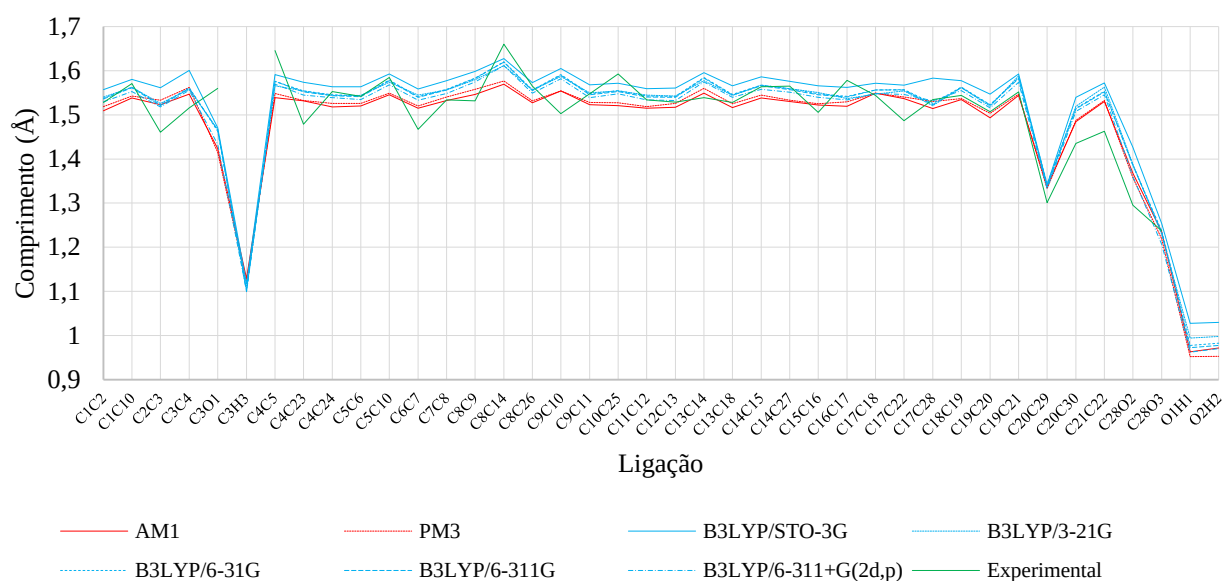


Figura 17. Diferença dos comprimentos de ligação para os 1MC1 do ácido Betulínico em diferentes abordagens (sem solvatação).

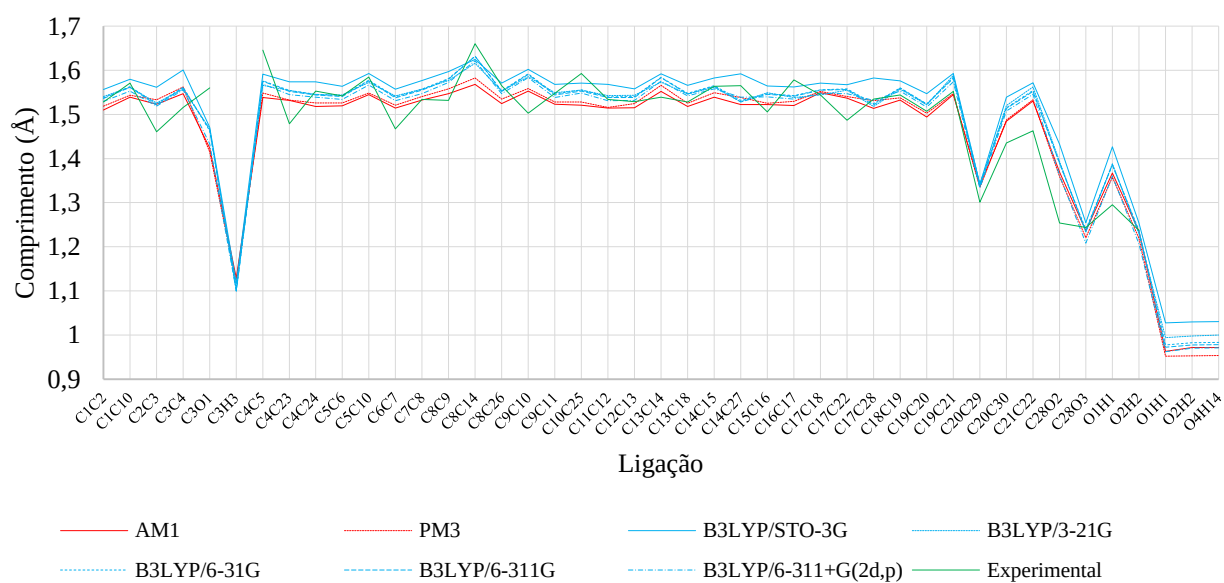


Figura 18. Diferença dos comprimentos de ligação para os 1MC1 do ácido Melaleucico em diferentes abordagens (sem solvatação).

Tabela 7. Comprimentos de ligação (em Å) para 1MC1 do Ácido Betulínico com diferentes abordagens (sem solvatação).

Ligação		Abordagens*							Lit.**
		AM1	PM3	B	C	D	E	H	
C ₍₁₎	C ₍₂₎	1,50942	1,51862	1,55690	1,54031	1,53764	1,53622	1,52941	1,528
	C ₍₁₀₎	1,53828	1,54276	1,58029	1,56202	1,56295	1,56146	1,55258	1,571
C ₍₂₎	C ₍₃₎	1,52280	1,53312	1,56142	1,52583	1,52342	1,52068	1,51833	1,461
C ₍₃₎	C ₍₄₎	1,54704	1,56205	1,60073	1,55773	1,56153	1,56004	1,55576	1,516
	O ₍₁₎	1,42342	1,41504	1,47086	1,46674	1,46268	1,46582	1,43285	1,560
	H ₍₃₎	1,12897	1,11985	1,11726	1,10406	1,10447	1,09939	1,10059	-
C ₍₄₎	C ₍₅₎	1,53917	1,54857	1,59122	1,56602	1,57633	1,57585	1,56957	1,646
	C ₍₂₃₎	1,53165	1,53218	1,57366	1,55462	1,55417	1,55226	1,54502	1,479
	C ₍₂₄₎	1,51789	1,52599	1,56401	1,54388	1,54542	1,54362	1,53888	1,553
C ₍₅₎	C ₍₆₎	1,51991	1,52561	1,56401	1,54443	1,54302	1,54095	1,53467	1,542
	C ₍₁₀₎	1,54522	1,54943	1,59275	1,57363	1,57876	1,57753	1,56839	1,585
C ₍₆₎	C ₍₇₎	1,51528	1,51991	1,55888	1,54466	1,54142	1,53974	1,53290	1,467
C ₍₇₎	C ₍₈₎	1,53224	1,54060	1,57743	1,55651	1,55775	1,55618	1,54821	1,534
C ₍₈₎	C ₍₉₎	1,54653	1,55814	1,59821	1,57966	1,58338	1,58230	1,57457	1,532
	C ₍₁₄₎	1,56946	1,57643	1,62776	1,61169	1,62006	1,61960	1,61174	1,660
	C ₍₂₆₎	1,52744	1,53198	1,57322	1,55637	1,55677	1,55474	1,54888	1,565
C ₍₉₎	C ₍₁₀₎	1,55456	1,55405	1,60532	1,58694	1,59111	1,58975	1,58217	1,503
	C ₍₁₁₎	1,52314	1,52825	1,56775	1,54976	1,54774	1,54568	1,53915	1,548
C ₍₁₀₎	C ₍₂₅₎	1,52086	1,52770	1,57168	1,55427	1,55504	1,55266	1,54762	1,593
C ₍₁₁₎	C ₍₁₂₎	1,51502	1,51847	1,55950	1,54490	1,54256	1,54081	1,53369	1,534
C ₍₁₂₎	C ₍₁₃₎	1,51693	1,52576	1,56089	1,54253	1,54191	1,54002	1,53274	1,529
C ₍₁₃₎	C ₍₁₄₎	1,54884	1,56041	1,59598	1,57779	1,58438	1,58322	1,57469	1,539
	C ₍₁₈₎	1,51686	1,52531	1,56578	1,54392	1,54608	1,54468	1,53978	1,528
C ₍₁₄₎	C ₍₁₅₎	1,53866	1,54517	1,58585	1,56699	1,56729	1,56557	1,55803	1,564
	C ₍₂₇₎	1,53014	1,53320	1,57575	1,55932	1,55921	1,55712	1,55159	1,565
C ₍₁₅₎	C ₍₁₆₎	1,52225	1,52523	1,56609	1,55055	1,54762	1,54587	1,53948	1,506
C ₍₁₆₎	C ₍₁₇₎	1,51921	1,52952	1,56211	1,53673	1,54159	1,54041	1,53406	1,578
C ₍₁₇₎	C ₍₁₈₎	1,54908	1,54939	1,57139	1,54677	1,55680	1,55625	1,54838	1,544
	C ₍₂₂₎	1,53697	1,54021	1,56749	1,55427	1,55749	1,55620	1,54637	1,487
	C ₍₂₈₎	1,51461	1,53009	1,58306	1,52123	1,52597	1,52305	1,53206	1,535
C ₍₁₈₎	C ₍₁₉₎	1,53471	1,53651	1,57776	1,56258	1,56292	1,56166	1,55464	1,544
C ₍₁₉₎	C ₍₂₀₎	1,49311	1,50317	1,54716	1,51974	1,52328	1,52225	1,51577	1,507
	C ₍₂₁₎	1,54441	1,54709	1,59237	1,58830	1,58390	1,58228	1,57400	1,552
C ₍₂₀₎	C ₍₂₉₎	1,33831	1,33292	1,34197	1,33732	1,34368	1,33976	1,33297	1,301
	C ₍₃₀₎	1,48457	1,48716	1,53951	1,51936	1,51500	1,51387	1,50795	1,435
C ₍₂₁₎	C ₍₂₂₎	1,53006	1,53239	1,57214	1,56273	1,55385	1,55182	1,54526	1,463
C ₍₂₈₎	O ₍₂₎	1,36780	1,35775	1,42657	1,38827	1,38581	1,38628	1,36059	1,295
	O ₍₃₎	1,23485	1,21880	1,25370	1,22923	1,23685	1,23440	1,20642	1,237
O ₍₁₎	H ₍₁₎	0,96315	0,95199	1,02769	0,99377	0,97747	0,97208	0,96244	-
O ₍₂₎	H ₍₂₎	0,97134	0,95275	1,02966	0,99807	0,98247	0,97746	0,97014	-

*B: B3LYP/STO-3G; C: B3LYP/3-21G; D: B3LYP/6-31G; E: B3LYP/6-311G; H: B3LYP/6-311+G(2d,p).

**Publicado por Hall⁶⁷.

Tabela 8. Comprimentos de ligação (em Å) para 1MC1 do Ácido Melaleucico com diferentes abordagens (sem solvatação).

Ligação		Abordagens*							Lit.**
		AM1	PM3	B	C	D	E	H	
C ₍₁₎	C ₍₂₎	1,50968	1,51871	1,55670	1,54024	1,53776	1,53626	1,52956	1,528
	C ₍₁₀₎	1,53892	1,54314	1,57957	1,56180	1,56326	1,56171	1,55285	1,571
C ₍₂₎	C ₍₃₎	1,52276	1,53312	1,56129	1,52569	1,52342	1,52071	1,51842	1,461
C ₍₃₎	C ₍₄₎	1,54720	1,56221	1,60086	1,55740	1,56147	1,55997	1,55564	1,516
	O ₍₁₎	1,42344	1,41497	1,47087	1,46695	1,46274	1,46584	1,43304	1,560
	H ₍₃₎	1,12894	1,11987	1,11721	1,10392	1,10430	1,09920	1,10034	-
C ₍₄₎	C ₍₅₎	1,53848	1,54839	1,59130	1,56573	1,57585	1,57535	1,56915	1,646
	C ₍₂₃₎	1,53173	1,53231	1,57367	1,55450	1,55412	1,55219	1,54493	1,479
	C ₍₂₄₎	1,51781	1,52593	1,57367	1,54461	1,54575	1,54402	1,53928	1,553
C ₍₅₎	C ₍₆₎	1,51963	1,52589	1,56365	1,54419	1,54265	1,54058	1,53418	1,542
	C ₍₁₀₎	1,54457	1,54854	1,59286	1,57233	1,57742	1,57616	1,56696	1,585
C ₍₆₎	C ₍₇₎	1,51412	1,52095	1,55730	1,54173	1,53955	1,53781	1,53126	1,467
C ₍₇₎	C ₍₈₎	1,53250	1,54054	1,57676	1,55701	1,55692	1,55506	1,54728	1,534
C ₍₈₎	C ₍₉₎	1,54708	1,55781	1,59677	1,57654	1,58124	1,57982	1,57264	1,532
	C ₍₁₄₎	1,56838	1,58241	1,62446	1,61603	1,63198	1,63204	1,62155	1,660
	C ₍₂₆₎	1,52421	1,53466	1,57124	1,55289	1,55374	1,55211	1,54695	1,565
C ₍₉₎	C ₍₁₀₎	1,55257	1,55834	1,60238	1,58533	1,59208	1,59076	1,58346	1,503
	C ₍₁₁₎	1,52289	1,52814	1,56780	1,54924	1,54653	1,54443	1,53797	1,548
C ₍₁₀₎	C ₍₂₅₎	1,52086	1,52846	1,57103	1,55523	1,55542	1,55305	1,54835	1,593
C ₍₁₁₎	C ₍₁₂₎	1,51439	1,51614	1,56780	1,54276	1,53977	1,53817	1,53112	1,534
C ₍₁₂₎	C ₍₁₃₎	1,51522	1,52451	1,55822	1,54359	1,54077	1,53857	1,53148	1,529
C ₍₁₃₎	C ₍₁₄₎	1,55208	1,56565	1,59234	1,57327	1,58416	1,58345	1,57507	1,539
	C ₍₁₈₎	1,51798	1,52563	1,56585	1,54619	1,54802	1,54650	1,54201	1,528
C ₍₁₄₎	C ₍₁₅₎	1,53891	1,54905	1,58264	1,56167	1,56533	1,56406	1,55823	1,564
	C ₍₂₇₎	1,52206	1,53814	1,59180	1,52876	1,53152	1,52825	1,53907	1,565
C ₍₁₅₎	C ₍₁₆₎	1,52249	1,52538	1,56475	1,54918	1,54724	1,54533	1,53978	1,506
C ₍₁₆₎	C ₍₁₇₎	1,52040	1,52927	1,56263	1,53800	1,54233	1,54088	1,53441	1,578
C ₍₁₇₎	C ₍₁₈₎	1,54901	1,55218	1,57064	1,54394	1,55557	1,55510	1,54767	1,544
	C ₍₂₂₎	1,53687	1,54038	1,56741	1,55503	1,55787	1,55670	1,54670	1,487
	C ₍₂₈₎	1,51395	1,53085	1,58250	1,51830	1,52490	1,52194	1,53150	1,535
C ₍₁₈₎	C ₍₁₉₎	1,53259	1,53796	1,57624	1,55754	1,56036	1,55916	1,55292	1,544
C ₍₁₉₎	C ₍₂₀₎	1,49371	1,50283	1,54739	1,52130	1,52400	1,52300	1,51622	1,507
	C ₍₂₁₎	1,54459	1,54694	1,59239	1,58857	1,58374	1,58196	1,57375	1,552
C ₍₂₀₎	C ₍₂₉₎	1,33825	1,33424	1,34188	1,33685	1,34341	1,33957	1,33280	1,301
	C ₍₃₀₎	1,48447	1,48737	1,53933	1,52055	1,51504	1,51373	1,50774	1,435
C ₍₂₁₎	C ₍₂₂₎	1,53051	1,53323	1,57160	1,56238	1,55415	1,55218	1,54546	1,463
C ₍₂₇₎	O ₍₄₎	1,36937	1,35902	1,43207	1,39345	1,38890	1,38939	1,36220	1,254
	O ₍₅₎	1,23668	1,22068	1,25474	1,23258	1,23939	1,23678	1,20827	1,244
C ₍₂₈₎	O ₍₂₎	1,36736	1,35763	1,42637	1,38794	1,38536	1,38575	1,36021	1,295
	O ₍₃₎	1,23481	1,21872	1,25385	1,22918	1,23703	1,23466	1,20661	1,237
O ₍₁₎	H ₍₁₎	0,96318	0,95192	1,02770	0,99377	0,97744	0,97205	0,96240	-
O ₍₂₎	H ₍₂₎	0,97147	0,95275	1,02964	0,99799	0,98243	0,97742	0,97013	-
O ₍₄₎	H ₍₁₄₎	0,97151	0,95358	1,03005	0,99959	0,98337	0,97837	0,97069	-

***B:** B3LYP/STO-3G; **C:** B3LYP/3-21G; **D:** B3LYP/6-31G; **E:** B3LYP/6-311G; **H:** B3LYP/6-311+G(2d,p).**Publicado por Hall⁶⁷.

Os principais ângulos de ligação foram comparados para as abordagens AM1, B3LYP/6-311G e B3LYP/6-311+G(2d,p) e exibem a mesma concordância e proximidade quando se compara essas diferentes abordagens, como pode ser visto nas **Figuras 19 e 20**. Os valores negativos ocorrem para os ângulos diedros, mas a magnitude dos valores é o mais interessante (**Tabela 9**). Como observado pelos dados, a abordagem SE com AM1 possui parametrizações ajustadas o suficiente para reproduzir com boa proximidade os dados de otimização da DFT. Sendo uma abordagem de qualidade e rapidez, encontra-se vantagem no uso de métodos combinados para os cálculos de propriedades.

No presente trabalho, a abordagem de otimização utilizada para os cálculos com duas e três moléculas foi o AM1, mas as outras propriedades foram calculadas com metodologias mais pesadas fazendo uso de abordagens combinadas a DFT. O tratamento com AM1 pode estar negligenciando alguns efeitos importantes para a descrição completa da estrutura eletrônica, mas a otimização dos 1MC1, etapa de grande importância, pode estar sendo realizada de maneira muito próxima, em concordância com a DFT. Pela revisão de literatura, verifica-se que a AM1 e muitos outros métodos SE são utilizados na descrição de sistemas onde ocorrem ligações de hidrogênio e por isso a sua utilização na descrição de sistemas 2MC2 e 3MC7 é apropriada. Alguns efeitos quânticos associados a formação de estruturas aglomeradas podem ser melhor descritos pelas metodologias robustas da DFT, mas nos sistemas abordados há uma grande dificuldade em operar com esses níveis de teoria e por isso a abordagem de otimização preferencial será o AM1. Em trabalhos futuros, serão realizados cálculos de otimização via DFT com intuito verificar o quão diferente são os resultados geométricos, eletrônicos e espectroscópicos. Se os dados confirmarem que a AM1 afeta a análise das estruturas e interações intermoleculares nas regiões polares, novos estudos com os 2MC2, 3MC7 e outros deverão ser realizados.

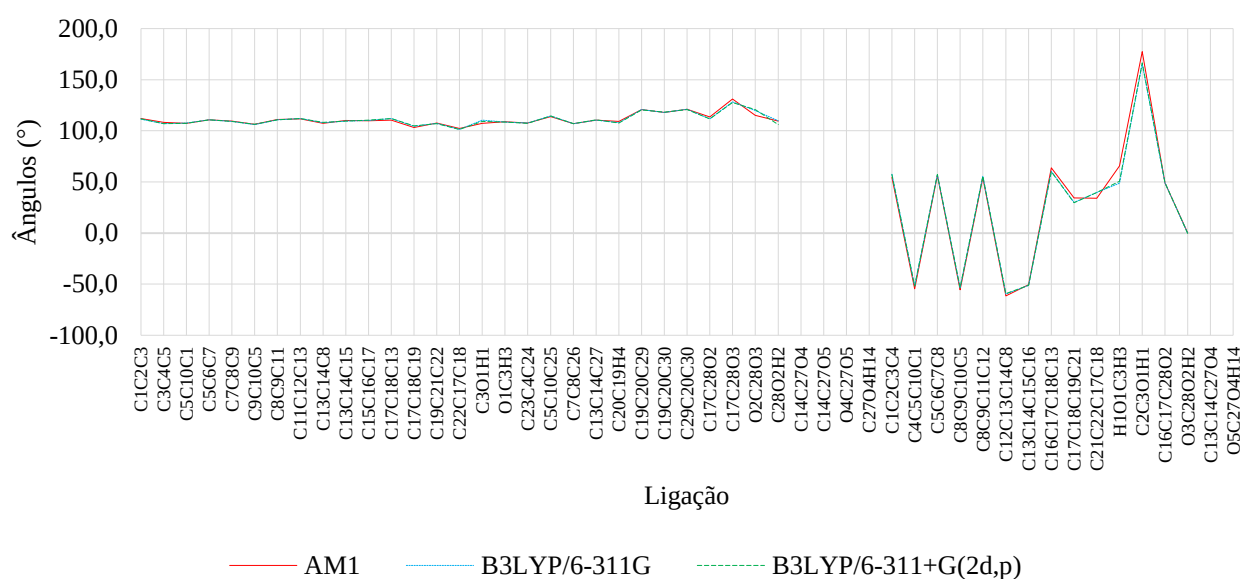


Figura 19. Sobreposição dos ângulos retos e diedros para 1MC1 do ácido Betulínico em diferentes abordagens (sem solvatação).

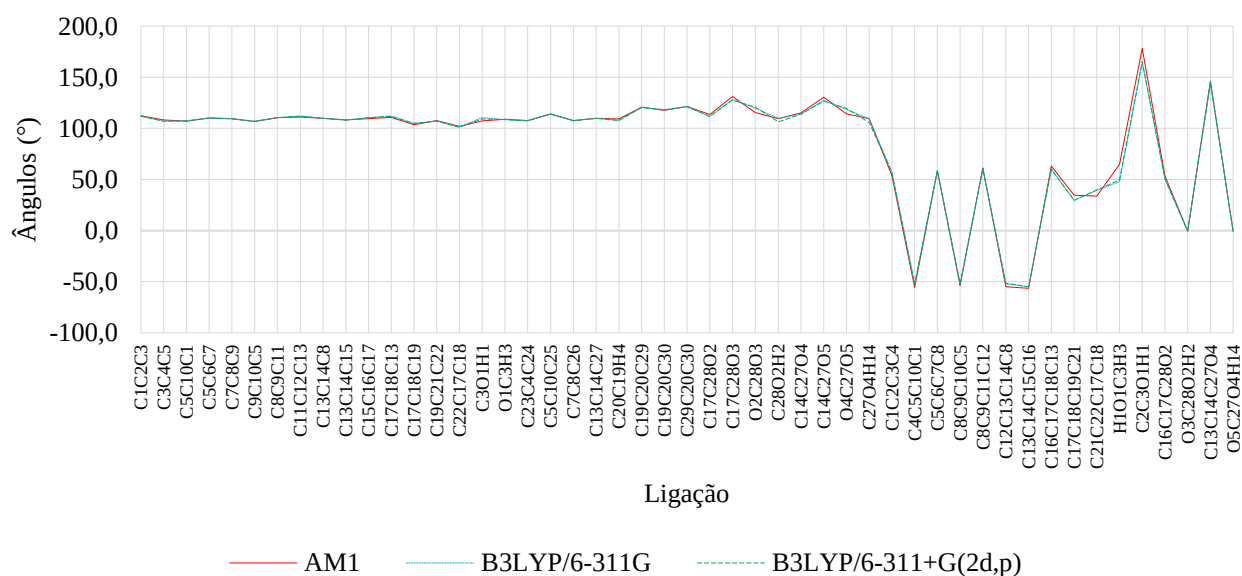


Figura 20. Sobreposição dos ângulos retos e diedros para 1MC1 do ácido Melaleucico em diferentes abordagens (sem solvatação).

Tabela 9. Ângulos retos e diedros (em °) para três abordagens aplicadas aos 1MC1 (sem solvatação).

Centros Ligados	Ácido Betulínico			Ácido Melaleucico		
	AM1	E*	H**	AM1	E*	H**
C ₍₁₎ C ₍₂₎ C ₍₃₎	112,05695	111,56018	111,85595	112,21428	111,63843	111,97046
C ₍₃₎ C ₍₄₎ C ₍₅₎	108,23298	106,97945	107,03921	108,18712	106,93685	106,98222
C ₍₅₎ C ₍₁₀₎ C ₍₁₎	107,42451	107,56740	107,44681	107,15045	107,48368	107,31289
C ₍₅₎ C ₍₆₎ C ₍₇₎	110,68527	110,79156	110,89560	110,24884	110,17455	110,30986
C ₍₇₎ C ₍₈₎ C ₍₉₎	109,62755	109,27295	109,09823	109,58316	109,62909	109,20756
C ₍₉₎ C ₍₁₀₎ C ₍₅₎	106,35159	106,13737	106,39774	106,69272	106,62898	106,89087
C ₍₈₎ C ₍₉₎ C ₍₁₁₎	111,22255	110,89138	110,84838	110,36900	110,55693	110,62464
C ₍₁₁₎ C ₍₁₂₎ C ₍₁₃₎	111,85840	112,05662	112,03757	111,05667	112,00934	111,92312
C ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎ C ₍₈₎	107,34950	107,99565	108,19304	109,90130	109,78363	109,95372
C ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎ C ₍₁₅₎	110,21595	109,62945	109,40396	108,31915	108,41547	108,00299
C ₍₁₅₎ C ₍₁₆₎ C ₍₁₇₎	109,73654	110,20890	110,33753	109,62938	110,58813	110,61859
C ₍₁₇₎ C ₍₁₈₎ C ₍₁₃₎	110,43998	111,95357	112,19143	110,70666	111,88772	112,09989
C ₍₁₇₎ C ₍₁₈₎ C ₍₁₉₎	103,30390	104,57706	104,73865	103,54912	104,89127	104,89656
C ₍₁₉₎ C ₍₂₁₎ C ₍₂₂₎	107,50633	107,21010	107,15431	107,56245	107,26558	107,19831
C ₍₂₂₎ C ₍₁₇₎ C ₍₁₈₎	102,25190	101,42943	101,31339	102,11611	101,32747	101,23722
C ₍₃₎ O ₍₁₎ H ₍₁₎	107,44594	110,39759	109,12540	107,41884	110,43659	109,17134
O ₍₁₎ C ₍₃₎ H ₍₃₎	108,75981	108,58057	108,69338	108,82178	108,63236	108,72798
C ₍₂₃₎ C ₍₄₎ C ₍₂₄₎	107,80578	107,65630	107,44402	107,81731	107,56630	107,37356
C ₍₅₎ C ₍₁₀₎ C ₍₂₅₎	113,89112	114,46233	114,42380	114,07180	114,29327	114,25462
C ₍₇₎ C ₍₈₎ C ₍₂₆₎	107,13660	107,18161	106,88286	107,61087	107,70258	107,47144
C ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎ C ₍₂₇₎	110,48344	110,57893	110,64119	109,88829	109,76779	109,99383
C ₍₂₀₎ C ₍₁₉₎ H ₍₄₎	109,29580	108,06618	107,73967	109,38444	108,13046	107,80081
C ₍₁₉₎ C ₍₂₀₎ C ₍₂₉₎	120,80792	120,69696	120,62630	120,69516	120,53744	120,47828
C ₍₁₉₎ C ₍₂₀₎ C ₍₃₀₎	117,91534	118,10969	118,45547	117,84113	118,08409	118,43137
C ₍₂₉₎ C ₍₂₀₎ C ₍₃₀₎	121,27653	121,13501	120,85326	121,46353	121,33299	121,03674
C ₍₁₇₎ C ₍₂₈₎ O ₍₂₎	113,61708	111,66143	111,66258	113,50621	111,69574	111,64512
C ₍₁₇₎ C ₍₂₈₎ O ₍₃₎	131,05164	128,36242	127,63250	131,07519	128,28661	127,61845
O ₍₂₎ C ₍₂₈₎ O ₍₃₎	115,29792	119,92865	120,65774	115,40227	119,98263	120,70248
C ₍₂₈₎ O ₍₂₎ H ₍₂₎	109,40447	109,71256	106,19812	109,44282	109,78434	106,27710
C ₍₁₄₎ C ₍₂₇₎ O ₍₄₎	-	-	-	115,13969	113,91196	113,83288
C ₍₁₄₎ C ₍₂₇₎ O ₍₅₎	-	-	-	130,60576	127,52522	126,73819
O ₍₄₎ C ₍₂₇₎ O ₍₅₎	-	-	-	114,25029	118,56068	119,42739
C ₍₂₇₎ O ₍₄₎ H ₍₁₄₎	-	-	-	109,43674	109,08048	105,65455
C ₍₁₎ C ₍₂₎ C ₍₃₎ C ₍₄₎	54,28112	57,49470	57,15362	53,73607	57,38905	56,97462
C ₍₄₎ C ₍₅₎ C ₍₁₀₎ C ₍₁₎	-54,70010	-51,88900	-51,90145	-55,36708	-52,18780	-52,29912
C ₍₅₎ C ₍₆₎ C ₍₇₎ C ₍₈₎	56,25994	57,08101	57,09811	58,41824	58,87606	58,89996
C ₍₈₎ C ₍₉₎ C ₍₁₀₎ C ₍₅₎	-55,61528	-53,73992	-53,23627	-53,76754	-52,22146	-52,06308
C ₍₈₎ C ₍₉₎ C ₍₁₁₎ C ₍₁₂₎	54,19071	55,52663	55,64180	61,42715	60,67384	60,43475
C ₍₁₂₎ C ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎ C ₍₈₎	-61,43416	-59,73341	-59,33827	-54,90712	-52,07208	-51,57125
C ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎ C ₍₁₅₎ C ₍₁₆₎	-50,55541	-51,09915	-51,09674	-56,29773	-54,90404	-54,98707
C ₍₁₆₎ C ₍₁₇₎ C ₍₁₈₎ C ₍₁₃₎	63,88868	60,49621	60,12399	63,08249	60,35179	59,95946
C ₍₁₇₎ C ₍₁₈₎ C ₍₁₉₎ C ₍₂₁₎	34,47776	29,89113	29,77787	34,59372	29,75195	29,80986
C ₍₂₁₎ C ₍₂₂₎ C ₍₁₇₎ C ₍₁₈₎	33,94269	39,72343	39,72466	33,70195	39,48808	39,63513
H ₍₁₎ O ₍₁₎ C ₍₃₎ H ₍₃₎	65,54887	48,91814	50,76469	64,73187	47,96196	49,58865
C ₍₂₎ C ₍₃₎ O ₍₁₎ H ₍₁₎	-177,36844	165,39600	166,64052	-178,18941	164,47506	165,51459
C ₍₁₆₎ C ₍₁₇₎ C ₍₂₈₎ O ₍₂₎	48,94980	49,07372	49,50113	53,63033	50,12577	50,98939
O ₍₃₎ C ₍₂₈₎ O ₍₂₎ H ₍₂₎	0,27287	-0,07160	-0,34751	-0,32760	-0,48116	-0,60186
C ₍₁₃₎ C ₍₁₄₎ C ₍₂₇₎ O ₍₄₎	-	-	-	146,29748	145,81454	144,24295
O ₍₅₎ C ₍₂₇₎ O ₍₄₎ H ₍₁₄₎	-	-	-	-1,10345	-0,94064	-0,83710

*E: B3LYP/6-311G;

**H: B3LYP/6-311+G(2d,p)

Tendo-se definido a metodologia de otimização para os sistemas de duas e três moléculas, deve-se agora verificar o quão próximos são os valores obtidos com o AM1 para a molécula estudada experimentalmente⁶⁷ por técnicas de DRX, o Iodoacetato de Metil-Melaleucato, $C_{34}H_{51}O_6I$ (**Figura 21**), um derivado do ácido Melaleucico que não é mais um ácido orgânico devido à substituição dos hidrogênios ácidos por metilas. A importância dos cálculos com a molécula dessa substância reside no fato de que a comparação direta é inapropriada porque as substâncias possuem uma diferença substancial dos grupos funcionais. Os resultados observados na **Tabela 10** revelam que o AM1 consegue reproduzir de maneira aproximada os dados experimentais, mesmo com a presença de um átomo de iodo. Observa-se que muitos valores teóricos são diferentes dos experimentais, mas por quantidades que, como já explicado, podem ser consideradas pequenas para os fins analíticos do presente trabalho. No entanto, há comprimentos de ligação próximos, o que inclui o da ligação mais diferenciada e marcante para essa molécula, a ligação $C_{(32)}I_{(1)}$.

Com os cálculos combinados, obteve-se as energias SP em abordagens mais pesadas para os sistemas otimizados com AM1 em condição de isolamento espacial e também em condição de solvatação implícita com PCM. A solvatação implícita é uma aproximação que pode causar impacto substancial em resultados de otimização e cálculos de propriedades, mas também é vantajosa no sentido de que exige menos custo computacional e viabiliza o tratamento de sistemas grandes com menos complicações. O solvente considerado na análise inicial foi o $CHCl_3$ com momento de dipolo teórico igual a 1,155 D (obtido com AM1). Na **Tabela 11**, verifica-se o quanto a solvatação estabiliza uma molécula isolada das substâncias estudadas subtraindo a E_{Total} sem efeito de solvatação da E_{Total} com efeito de solvatação.

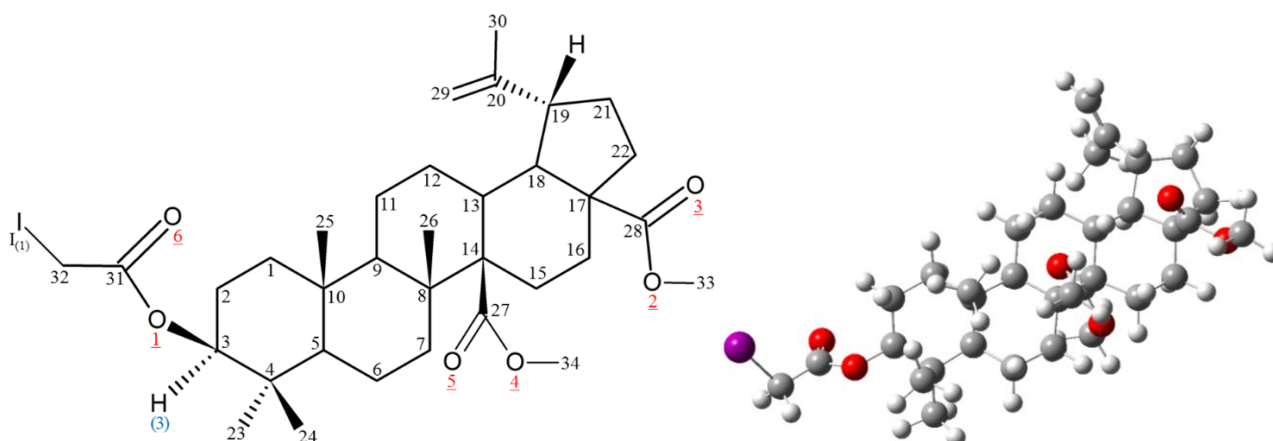


Figura 21. Iodoacetato de Metil-Melaleucato em sua fórmula estrutural (*Esquerda*) e otimizada com AM1 sem solvatação (*Direita*).

Tabela 10. Comprimentos de ligação (em Å) para uma molécula de Iodoacetato de Metil-Melaleucato, isolada no espaço (AM1, sem solvatação).

Ligação		Teórico	Experimental*	Ligação		Teórico	Experimental*
C ₍₁₎	C ₍₂₎	1,51136	1,528	C ₍₁₄₎	C ₍₁₅₎	1,53878	1,564
	C ₍₁₀₎	1,53966	1,571		C ₍₂₇₎	1,52448	1,565
C ₍₂₎	C ₍₃₎	1,51880	1,461	C ₍₁₅₎	C ₍₁₆₎	1,52259	1,506
C ₍₃₎	C ₍₄₎	1,54500	1,516	C ₍₁₆₎	C ₍₁₇₎	1,52025	1,578
	O ₍₁₎	1,44702	1,560	C ₍₁₇₎	C ₍₁₈₎	1,54938	1,544
	H ₍₃₎	1,12691	-		C ₍₂₂₎	1,53671	1,487
C ₍₄₎	C ₍₅₎	1,53888	1,646		C ₍₂₈₎	1,51626	1,535
	C ₍₂₃₎	1,53082	1,479	C ₍₁₈₎	C ₍₁₉₎	1,53252	1,544
	C ₍₂₄₎	1,51793	1,553	C ₍₁₉₎	C ₍₂₀₎	1,49373	1,507
C ₍₅₎	C ₍₆₎	1,51914	1,542		C ₍₂₁₎	1,54460	1,552
	C ₍₁₀₎	1,54463	1,585	C ₍₂₀₎	C ₍₂₉₎	1,33826	1,301
C ₍₆₎	C ₍₇₎	1,51416	1,467		C ₍₃₀₎	1,48446	1,435
C ₍₇₎	C ₍₈₎	1,53273	1,534	C ₍₂₁₎	C ₍₂₂₎	1,53054	1,463
C ₍₈₎	C ₍₉₎	1,54736	1,532	C ₍₂₇₎	O ₍₄₎	1,37480	1,254
	C ₍₁₄₎	1,56847	1,660		O ₍₅₎	1,23451	1,244
	C ₍₂₆₎	1,52432	1,565	C ₍₂₈₎	O ₍₂₎	1,37293	1,295
C ₍₉₎	C ₍₁₀₎	1,55262	1,503		O ₍₃₎	1,23285	1,237
	C ₍₁₁₎	1,52281	1,548	C ₍₃₁₎	C ₍₃₂₎	1,48941	1,491
C ₍₁₀₎	C ₍₂₅₎	1,52097	1,593		O ₍₆₎	1,23233	1,189
C ₍₁₁₎	C ₍₁₂₎	1,51433	1,534	C ₍₃₂₎	I ₍₁₎	2,06394	2,058
C ₍₁₂₎	C ₍₁₃₎	1,51511	1,529	O ₍₁₎	C ₍₃₁₎	1,36520	1,285
C ₍₁₃₎	C ₍₁₄₎	1,55247	1,539	O ₍₂₎	C ₍₃₃₎	1,42752	1,469
	C ₍₁₈₎	1,51784	1,528	O ₍₄₎	C ₍₃₄₎	1,42744	1,490

*Publicado por Hall⁶⁷.

Tabela 11. Energias totais SP (em kcal/mol) para o 1MC1, com e sem efeito de solvatação, e estabilizações (B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1, com solvatação: CHCl₃-PCM).

Substância	Sem Solvatação	Com Solvatação	Estabilização
Ácido Betulínico	-877.151,98241	-877.157,06143	-5,07903
Ácido Melaleucico	-970.820,01935	-970.826,64597	-6,62662

Como observado, há uma significativa diminuição da energia usando-se esse modelo de solvatação, o que era de se esperar com base no efeito de interação entre as moléculas estudadas e o potencial associado à cavidade no modelo PCM. A estabilização do ácido Melaleucico é maior por que sua estrutura possui mais grupos polares, nesse caso um grupo carboxila que interage bem com a superfície da cavidade.

Considerando-se outro solvente, o (CH₃)₂SO, cujo momento de dipolo teórico é 3,954 D (obtido com AM1), os resultados indicam que há diferença na estabilização (**Tabela 12**). O (CH₃)₂SO é citado em alguns trabalhos como outra opção de solvente para essas substâncias e sua polaridade é notadamente maior que a do CHCl₃. A abordagem aplicada aos cálculos de energia total SE foi a mesma (B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1) e o modelo de solvatação também (PCM).

Tabela 12. Energias totais SP (em kcal/mol), com e sem efeito de solvatação, e estabilizações para o 1MC1 (B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1, com solvatação: (CH₃)₂SO-PCM).

Substância	Sem Solvatação	Com Solvatação	Estabilização
Ácido Betulínico	-877.151,98241	-877.159,34779	-7,36539
Ácido Melaleucico	-970.820,01935	-970.829,49405	-9,47470

Verifica-se que os sistemas solvatados são bastante estabilizados considerando o (CH₃)₂SO no modelo PCM de solvatação. Os 1MC1 são mais estáveis quando solvatados no modelo PCM do que quando isolados no espaço (para ambos os solventes considerados). É interessante notar também que a estabilização por solvatação com (CH₃)₂SO é maior que a observada com CHCl₃. Assim, em teoria, a solvatação é mais intensa ou efetiva quando se usa o (CH₃)₂SO, o que pode estar relacionado justamente ao fato de a polaridade teórica do (CH₃)₂SO ser maior. Além disso, verifica-se que novamente a estabilização é maior para o ácido Melaleucico. Como o modelo implícito de solvatação é uma aproximação, o tratamento mais adequado para esses resultados é qualitativo, mas essa informação já mostra que o PCM é capaz de reproduzir de maneira coerente o efeito das camadas de solvatação sobre os ácidos Betulínico e Melaleucico.

Os momentos de dipolo magnético dos ácidos Betulínico e Melaleucico são aspectos interessantes das estruturas moleculares. Tais propriedades foram analisadas para as diferentes abordagens de cálculo. Os resultados permitem supor que as moléculas têm solubilidade próxima, e que solventes polares são os mais indicados para dissolvê-las. Assim como outras propriedades, os momentos de dipolo dos dois compostos (**Tabela 13**) também são próximos, considerando-se diferentes metodologias computacionais, mas essa similaridade torna-se menor (os valores ficam mais diferentes) à medida que se aumenta a complexidade da abordagem de cálculo.

Os Mapas de Potencial Eletrostático, MPE, (**Figura 22**) indicam que mesmo com um grupo funcional tão diferente na posição C₍₁₄₎, a maior parte da molécula dessas substâncias possui uma distribuição de cargas similar. Esse resultado é muito interessante pelo ponto de vista da bioquímica porque muito da atividade de um composto é relacionado basicamente a forma como as cargas se distribuem espacialmente na estrutura molecular. Assim, uma enzima que seja quimicamente sensível à distribuição de cargas de uma molécula será sensível também aos análogos estruturais desta molécula, quando for preservado o MPE. Para os dois ácidos orgânicos, é natural que a presença de um grupo carboxílico causa diferenciação na estrutura dos compostos, mas com MPEs tão próximos, e muitas outras propriedades próximas, é esperado que a atividade também seja próxima.

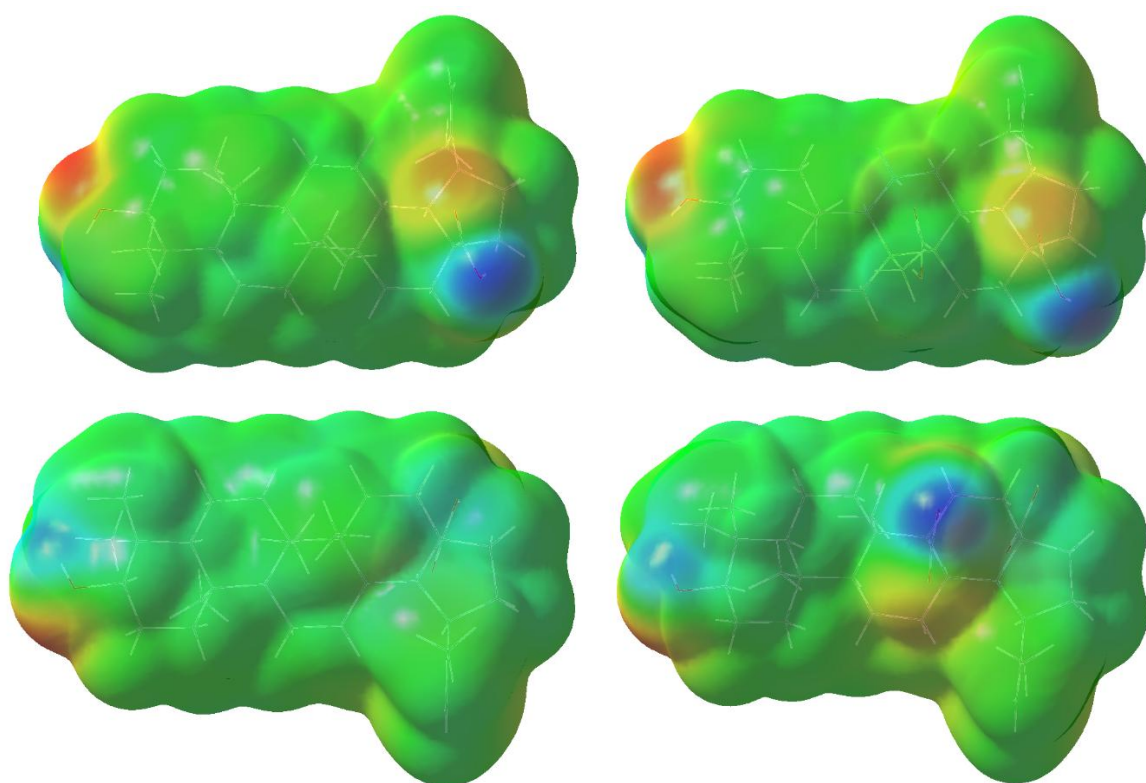


Figura 22. Mapas de Potencial Eletrostático para os ácidos Betulínico (*Esquerda*) e Melaleucico (*Direita*) gerados com software *Gaussian* em nível de teoria SE (B3LYP/6-311G//AM1, sem solvatação).

Tabela 13. Momentos de dipolo magnético teóricos (em D) para os 1MC1 dos ácidos Betulínico e Melaleucico, obtidos com diferentes abordagens (sem solvatação).

Metodologia	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
AM1	3,011	3,092
PM3	2,957	3,181
B3LYP/STO-3G	2,381	2,813
B3LYP/3-21G	3,024	3,758
B3LYP/6-31G	3,326	3,947
B3LYP/6-311G E	3,326	3,869
B3LYP/6-311+G(2d,p)	3,149	3,740
B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1	3,202	3,870

As abordagens DFT/B3LYP indicam que há uma maior diferença entre os momentos de dipolo magnético das duas substâncias, considerando-se moléculas isoladas. Ainda assim, essa diferença é menor que 1 D em todos os casos, sendo a maior diferença igual a 0,678 D observada para a abordagem combinada B3LYP/6-311+G(2d,p)//AM1. Em todas as abordagens, o ácido Melaleucico exibe o maior momento de dipolo magnético, o que é esperado considerando-se a estrutura com mais oxigênios (de maior eletronegatividade). Os vetores do momento de dipolo assumem orientações próximas, como se pode ver na **Figura 23**, mas o tamanho do vetor nas imagens não reflete sua intensidade. As diferenças

observadas com as metodologias SE para as duas substâncias é relativamente pequena quando se considera que o grupo carboxílico adicional é posicionado próximo da carboxila em C₍₁₇₎. Esperava-se que esse vetor fosse muito mais intenso, mas a estrutura de alguma forma consegue acomodar e redistribuir bem a densidade eletrônica adicional. Verifica-se com os dados de solvatação que o ácido Betulínico é menos estabilizado que o ácido Melaleucico. Mesmo que as duas substâncias possuam momentos de dipolo teóricos relativamente próximos, a intensidade da interação com a cavidade no PCM e consequente estabilização não é tão próxima.

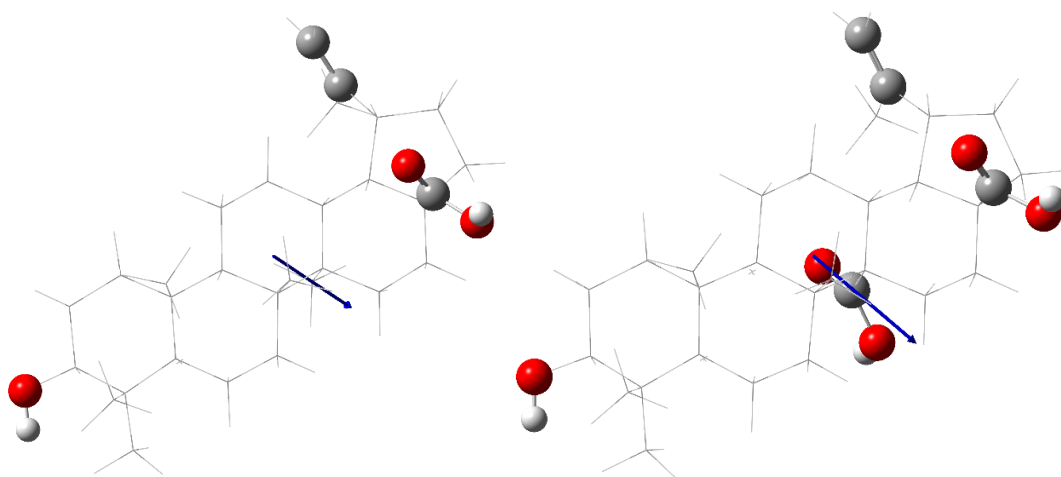


Figura 23. Vetores dos momentos de dipolo magnético dos ácidos Betulínico (*Esquerda*) e Melaleucico (*Direita*) visualizados com programa *GaussView* (AM1, sem solvatação).

Já foi discutida a notável capacidade das metodologias SE em descrever a geometria molecular, mas observa-se que há grande diferença na descrição da energia, interações e momentos de dipolo. Essas outras propriedades geralmente são muito influenciadas pelas propriedades eletrônicas, as quais recebem um tratamento mais rigoroso na DFT. Ainda assim, pode-se verificar coerência dos resultados, porque era esperado que o momento de dipolo do ácido Melaleucico fosse maior. Talvez por essa razão o modelo de solvatação PCM tenha exibido uma maior estabilização para o ácido Melaleucico, e a estabilização é mais acentuada considerando-se um solvente como o (CH₃)₂SO ao invés de um solvente como o CHCl₃. Ainda que as diferenças sejam claras em termos de momentos de dipolo, os MPE indicam que boa parte das moléculas possui uma distribuição de carga similar nas substâncias. Essa é uma das razões de se esperar um comportamento similar caso o encaixe numa enzima fosse a principal influência na atividade bioquímica. É comum relacionar a similaridade dos MPE a similaridade de interações com sítios ativos enzimáticos e em muitos casos a atividade é explorada e explicada com base nessas e em outras propriedades teóricas.

Partindo-se da abordagem SE AM1 para os cálculos de otimização, encontrou-se sistemas moleculares interessantes do ponto de vista químico. Os sistemas de estudo 2MC2 e 3MC7 foram otimizados e, como era previsto, a forma mais estável de dispor os átomos tinha como aspecto marcante a aproximação dos grupos polares das extremidades para a formação de ligações de hidrogênio. Os dados energéticos totais para os sistemas de duas e três moléculas estudados podem ser observados nas **Tabelas 14** e **15**. Embora as otimizações tenham sido realizadas com o AM1, as energias totais foram obtidas com duas metodologias diferentes. Já que são valores de energias totais SP, há uma grande diminuição na energia por conta da existência de mais ligações químicas. Pode-se inclusive verificar que essas energias ficam mais negativas de forma proporcional ao dobro da energia de uma molécula isolada para sistemas 2MC2, e ao triplo da energia de uma molécula isolada para sistemas 3MC7. Se as moléculas não interagissem entre si, essas energias totais sempre diminuiriam nessas exatas proporções, mas, devido às interações dos grupos polares, há uma nítida diminuição das energias por conta da estabilização associada às interações intermoleculares.

Tabela 14. Energias totais (em kcal/mol) para os diferentes sistemas estudados (AM1, sem solvatação).

Sistema	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
1MC1	-190,64288	-276,18145
2MC2	-388,51292	-559,13857
3MC7	-594,68458	-851,21427

Tabela 15. Energias totais (em kcal/mol) para os diferentes sistemas estudados (B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1, sem solvatação).

Sistema	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
1MC1	-877.151,98241	-970.820,01935
2MC2	-1.754.299,88956	-1.941.637,78643
3MC7	-2.631.472,33284	-2.912.474,33238

Esses valores podem ser comparados para a verificação do efeito estabilizante das interações intermoleculares para as duas substâncias. Os dados obtidos com AM1 indicam que sistemas 2MC2 e 3MC7 são mais estáveis que moléculas isoladas (1MC1), havendo perceptíveis estabilizações tanto para o ácido Betulínico quanto para o ácido Melaleucico (**Tabela 16**). Verifica-se também que, em sistemas 2MC2, a estabilização é mais negativa para o ácido Betulínico, por uma diferença de aproximadamente -0,45 kcal/mol. No entanto, para sistemas 3MC7, a diferença é aproximadamente -0,09 kcal/mol. Essa observação indica que o 2MC2 do ácido Betulínico tem interações que estabilizam de maneira diferente do 2MC2 do ácido Melaleucico. Em sistemas 3MC7, a forma de interação não deve ser tão diferente para esses ácidos orgânicos e a proximidade das estabilizações reflete isso. As maiores estabilizações são observadas para sistemas 3MC7 (aproximadamente -22,7 kcal/mol). Um

sistema onde não haja outras influências (como solvatação) tenderia a formar as estruturas mais estabilizadas, que são as de três moléculas com os grupos polares orientados entre si, muito provavelmente com ligações de hidrogênio.

Considerando os 2MC2 e 3MC7 e os cálculos de energia total com AM1, pode-se fazer algumas análises do efeito do aumento no número de moléculas para a estabilização. Observe que em sistemas 2MC2, há duas hidroxilas $C_{(3)}OH$ orientadas para duas carboxilas $C_{(28)}OOH$ (rever a **Figura 7**). Considerando-se que as outras interações intermoleculares (como as de London) contribuem pouco para a estabilização observada, pode-se propor que cada região onde ocorrem as ligações de hidrogênio contribui com uma parte do total da estabilização. Assim, a estabilização observada na energia total é a soma das estabilizações associadas a cada região onde ocorrem as interações polares (ligações de hidrogênio). Como há duas destas regiões nos 2MC2 e três dessas regiões nos 3MC7, as estabilizações associadas a essas regiões podem ser calculadas pela divisão da energia de estabilização (**Tabela 17**). Far-se-á essa divisão considerando por aproximação que os sistemas formam estruturas muito simétricas e que, por conta disso, as regiões de interação são muito similares.

Tabela 16. Energias de estabilização (em kcal/mol) associadas às interações intermoleculares (AM1, sem solvatação).

Substância	Sistema 2MC2	Sistema 3MC7
Ácido Betulínico	-7,22716	-22,75594
Ácido Melaleucico	-6,77567	-22,66992

Tabela 17. Estabilizações (em kcal/mol) associadas a cada região de interações polares nos sistemas (AM1, sem solvatação).

Sistema	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
2MC2	-3,61358	-3,38783
3MC7	-7,58531	-7,55664

Na **Tabela 17** se verifica novamente que as estabilizações associadas a interações de regiões polares são muito maiores em sistemas 3MC7. A estabilização dos 2MC2 pode estar associada a interações de London entre os esqueletos lupanos dos sistemas, e essas interações não são tão efetivas em termos de estabilização quanto ligações de hidrogênio, que são consideradas as interações moleculares mais fortes. As ligações de hidrogênio são dificultadas nos 2MC2 e por isso a estabilização é menor. Nos 3MC7, as ligações de hidrogênio são mais intensas e contribuem mais efetivamente para a estabilização dos sistemas. Assim, a estabilização total é muito maior, mesmo com a menor contribuição das interações de London.

Na **Tabela 18**, referente a abordagem combinada, verifica-se outros dados interessantes. A abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1 expressa de forma mais acurada as interações entre os diversos grupos moleculares, por que essas interações são melhores descritas neste nível de teoria.

Com os conjuntos de bases com funções múltiplas, polarizadas e difusas, os orbitais podem ser expandidos para regiões mais distantes e se sobrepõem com orbitais moleculares de outras moléculas de uma forma mais significativa e ajustada, e as interações intermoleculares são então descritas de forma diferente das metodologias SE. A estabilização calculada para essas redistribuições eletrônicas indica que as estruturas de menor energia terão 1MC1 próximos. Isso é evidente para sistemas 3MC7, que sofrem estabilizações relativamente altas, em concordância com os valores obtidos com o AM1. No entanto, as interações que levam a desestabilizações durante as sobreposições também serão computadas, e podem ocorrer situações em que, na redistribuição da densidade eletrônica sobre novas regiões ou orbitais, o sistema tenha sua energia aumentada. Isso é observado, segundo a abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1, para o 2MC2, onde mesmo com a ocorrência das interações intermoleculares (e formação de ligações de hidrogênio) há desestabilização com relação à molécula isolada. As regiões internas desses sistemas só poderiam ser estabilizadas por interações de London. Entretanto, a DFT tem limitações e não descreve bem interações de London porque os funcionais como o B3LYP são adaptados para refletir distribuições eletrônicas em ambiente polarizável. As interações de London ocorrem em regiões onde há uma predominante apolaridade e baixa polarizabilidade da densidade eletrônica. Em função disso, a descrição com a DFT é prejudicada e na maioria dos casos a descrição das interações de London não é eficiente ou perceptível⁵⁵. No caso dos 3MC7, a estabilização ainda é negativa por que a estrutura é menos influenciada por interações de London e por que a DFT é capaz de descrever com boa qualidade ligações de hidrogênio (são interações que fazem uso da difusão e polarizabilidade da densidade eletrônica). Os 3MC7 possuem uma conformação mais aberta, com os esqueletos lupanos distanciados e melhor disposição dos grupos polares para a formação de ligações de hidrogênio (rever a **Figura 8**).

Tabela 18. Energias de estabilização (em kcal/mol) associadas às interações intermoleculares (abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1, sem solvatação).

Substância	Sistema 2MC2	Sistema 3MC7
Ácido Betulínico	4,07525	-16,38562
Ácido Melaleucico	2,25227	-14,27433

Como, na verdade, há uma desestabilização do sistema quando se formam as estruturas 2MC2, a otimização não deveria fornecer essa conformação. Isso é uma concepção incorreta, porque na verdade a otimização foi realizada com o AM1, mas o cálculo de energia total foi realizado com a abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p). A forma mais apropriada de se obter as estabilizações relativas à formação de sistemas 2MC2 e 3MC7 com a abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p) deveria ocorrer após uma otimização com esta mesma abordagem. O problema é que grande custo computacional seria

necessário para isso. Fica evidente que o AM1 leva a uma estrutura 2MC2 otimizada que, segundo a abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p), não tem a menor energia com relação as moléculas isoladas.

A análise dos resultados de energia considerando solvatação levou a observações interessantes, mas que contrariam a proposta de clusters como explicação para a inatividade do ácido Melaleucico. De fato, demonstra-se com os cálculos teóricos que a solvatação e as interações intermoleculares podem ocorrer em sistemas de duas e três moléculas e contribuir para a diminuição da energia total. No entanto, como se verifica na **Tabela 19**, três moléculas solvatadas do ácido Betulínico ou Melaleucico teriam estabilizações maiores que as observadas quando os 3MC7 são formados e, posteriormente, solvatados por CHCl_3 ou $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$. Compara-se os resultados entre sistemas com solvatação porque é esta a provável condição dos sistemas 1MC1 e 3MC7 no ambiente reacional.

Tabela 19. Estabilizações de conjuntos de três moléculas em diferentes sistemas com solvatação (abordagem B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1).

Substância	3 × 1MC1 CHCl_3 -PCM	3 × 1MC1 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ -PCM	3MC7 CHCl_3 -PCM	3MC7 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ -PCM
Ácido Betulínico	-15,23709	-22,09617	-8,99544	-5,96921
Ácido Melaleucico	-19,87986	-28,42410	-7,01362	-4,09220

Com base nestes resultados, supõe-se que em um solvente como o CHCl_3 ou $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ seria mais provável encontrar moléculas dos ácidos orgânicos nas formas 1MC1 solvatadas do que encontrá-las na forma 3MC7 solvatadas. As moléculas isoladas seriam o estado energético mais estável, mesmo considerando a possibilidade de ligações de hidrogênio e estabilização por solvatação. Essa observação é contrária a formação dos sistemas de três moléculas e sugere que deva haver alguma outra explicação para a inatividade do ácido Melaleucico. Tal resultado não indica que as ligações de hidrogênio não seriam formadas e sim que as estruturas 3MC7 são seriam as mais estáveis. A continuação do presente trabalho deve envolver novas otimizações, com abordagens mais robustas e com considerações de solvatação. Além disso, devem ser explorados sistemas moleculares maiores, que possuam mais interações polares.

Outros resultados interessantes para os ácidos Betulínico e Melaleucico envolvem as diversas configurações estruturais estáveis, as quais também são o resultado da otimização para um mínimo de energia total. A configuração utilizada no presente estudo é baseada na publicação de Suleimen¹⁶⁰ com DRX, mas os cálculos teóricos mostram que outras configurações geométricas são possíveis como mínimos energéticos em um PES. Dar-se-á atenção às configurações mais básicas, que envolvem ângulos diedros específicos nas regiões mais polares das substâncias, ou seja, nas regiões onde encontram-se os átomos de oxigênio e também na região da ligação dupla. O estudo de configurações estruturais que levam a mínimos energéticos é denominado “varredura de configurações” e deve ser

realizado sempre que a estrutura pode apresentar isômeros de conformação (denominados *confômeros* em algumas literaturas^{24,25,155}). Esse procedimento permite verificar a configuração ou configurações que são as de menor energia, segundo a abordagem aplicada, e também, por análises específicas, se há possibilidade de conversões espontâneas em determinadas condições¹⁵⁵. Após os cálculos de otimização, observaram-se as seguintes quantidades de conformações de menor energia: 3 para o $C_{(2)}C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$; 2 para o $C_{(16)}C_{(17)}C_{(28)}O_{(2)}$; 2 para o $C_{(18)}C_{(19)}C_{(20)}C_{(29)}$; e 2 para o $C_{(13)}C_{(14)}C_{(27)}O_{(4)}$. Considerando que os planos dos anéis correspondem ao plano das imagens, pode-se definir cada conformação considerando a direção das ligações dos grupos. Atentar para o fato de os ângulos diedros não serem exatamente iguais quando se considera conformações de mesma numeração, mas a orientação relativa é suficientemente próxima para que seja feita a correspondência entre as conformações.

Para a hidroxila $C_{(3)}OH$ (**Figura 24**), tem-se: *Conformação 1*, com a ligação $O_{(1)}H$ apontando para baixo no plano dos anéis; *Conformação 2*, com a ligação $O_{(1)}H$ apontando para a frente no plano dos anéis; *Conformação 3*, com a ligação $O_{(1)}H$ apontando para cima no plano dos anéis.

Para a carboxila $C_{(28)}OOH$ (**Figura 25**), tem-se: *Conformação 1*, com a ligação $C_{(28)}O_{(2)}$ apontando para baixo no plano dos anéis; *Conformação 2*, com a ligação $C_{(28)}O_{(2)}$ apontando para cima no plano dos anéis.

Para a ligação dupla $C_{(20)}C_{(29)}C_{(30)}$ (**Figura 26**), tem-se: *Conformação 1*, com a ligação $C_{(20)}C_{(29)}$ apontando para a frente no plano dos anéis; *Conformação 2*, com a ligação $C_{(20)}C_{(29)}$ apontando para trás no plano dos anéis.

Para a carboxila $C_{(27)}OOH$ (**Figura 27**), tem-se: *Conformação 1*, com a ligação $C_{(27)}O_{(4)}$ apontando para baixo no plano dos anéis; *Conformação 2*, com a ligação $C_{(27)}O_{(4)}$ apontando para cima no plano dos anéis.

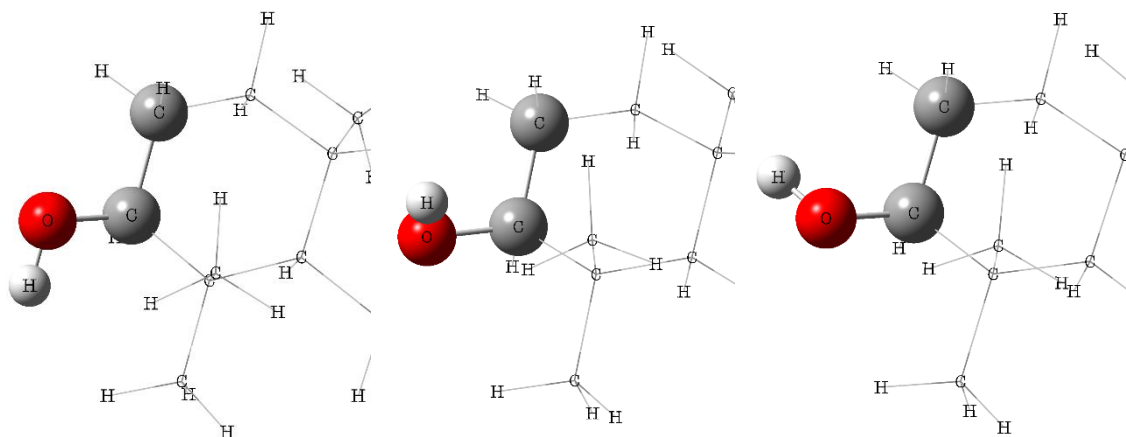


Figura 24. Conformação 1 (*Esquerda*), 2 (*Meio*) e 3 (*Direita*), observadas como mínimos de energia para o grupo $C_{(3)}OH$ (AM1, sem solvatação).

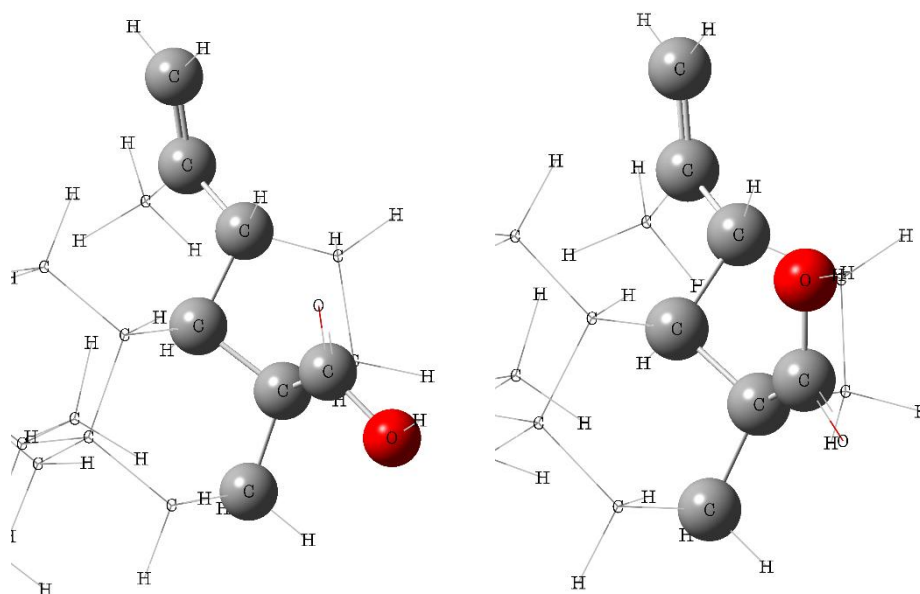


Figura 25. Conformação 1 (*Esquerda*) e 2 (*Direita*), observadas como mínimos de energia para o grupo $C_{(28)}OOH$ (AM1, sem solvatação).

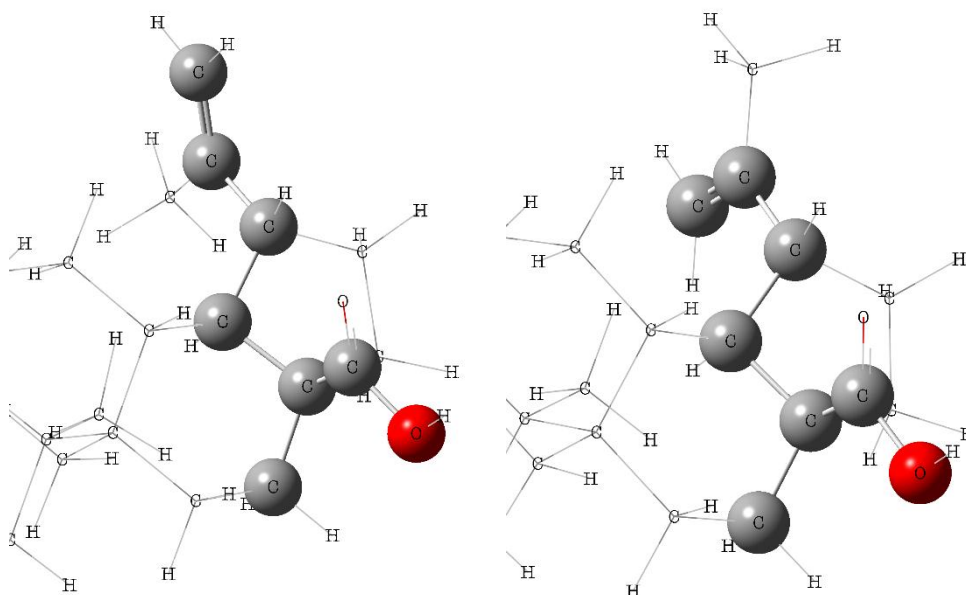


Figura 26. Conformação 1 (*Esquerda*) e 2 (*Direita*), observadas como mínimos de energia para o grupo $C_{(20)}C_{(29)}C_{(30)}$ (região da ligação dupla) (AM1, sem solvatação).

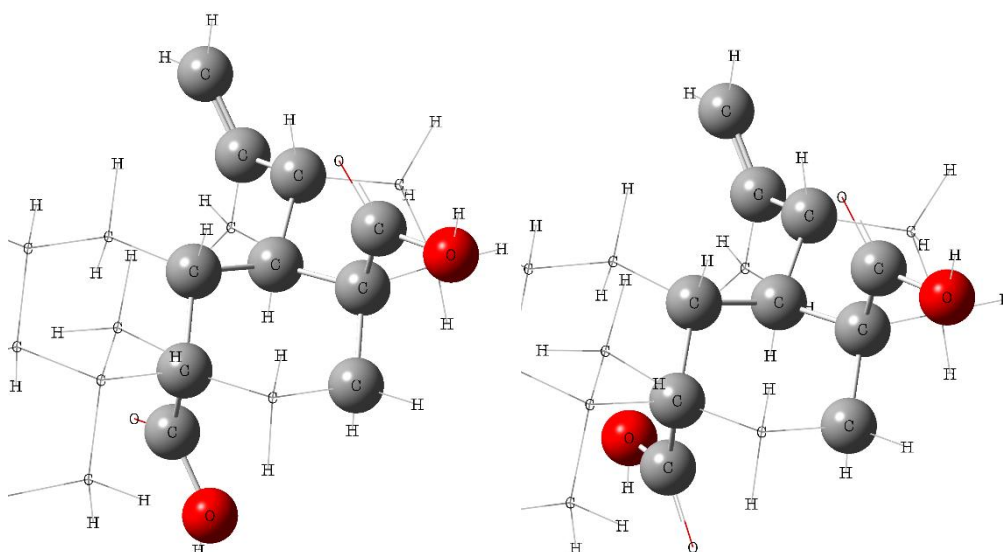


Figura 27. Conformação 1 (*Esquerda*) e 2 (*Direita*), observadas como mínimos de energia para o grupo $C_{(27)}OOH$ (no ácido Melaleucico) (AM1, sem solvatação).

As combinações entre as conformações de mínima energia podem ser realizadas e também correspondem a mínimos de energia. Tem-se, dessa forma, $[3 \times 2 \times 2 = 12]$ estados de configuração combinados para o ácido Betulínico e $[3 \times 2 \times 2 \times 2 = 24]$ estados de configuração combinados para o ácido Melaleucico. Nas **Tabelas 20** e **21** estão descritas as combinações de conformações e as energias totais SE associadas.

Tabela 20. Conformações combinadas (com valores dos ângulos diedros) e diferenças de energias SP (em kcal/mol) para diversos isômeros de conformação do ácido Betulínico (AM1, sem solvatação).

Sistema	Ângulos Diedros (°)						ΔE^*
	$C_{(2)}C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$		$C_{(16)}C_{(17)}C_{(28)}O_{(2)}$		$C_{(18)}C_{(19)}C_{(20)}C_{(29)}$		
1MC1	-177,36844	1	48,94980	1	131,16359	1	0,00000
1MC2	-61,42521	2	49,07011	1	131,17206	1	-2,14090
1MC3	53,23369	3	48,81028	1	131,13696	1	0,27440
1MC4	-177,6749	1	-148,03676	2	130,66510	1	0,79601
1MC5	-61,47771	2	-148,05825	2	130,68312	1	-1,32195
1MC6	53,62391	3	-147,89305	2	130,69092	1	1,08722
1MC7	-177,52011	1	48,59761	1	-50,67564	2	0,04559
1MC8	-61,43827	2	48,69269	1	-50,62220	2	-2,08917
1MC9	53,27292	3	48,41147	1	-50,61167	2	0,32142
1MC10	-177,70505	1	-148,22576	2	-50,39763	2	0,87261
1MC11	-61,52141	2	-148,25651	2	-50,38094	2	-1,23905
1MC12	53,55509	3	-148,11051	2	-50,37476	2	1,16668

*Diferença de energia entre uma conformação qualquer e a conformação 1MC1: $\Delta E = (E_{1MCX} - E_{1MC1})$.

Tabela 21. Conformações combinadas (com valores dos ângulos) e diferenças de energias SP (em kcal/mol) para diversos isômeros de conformação do ácido Melaleucico (AM1, sem solvatação).

Sistema	Ângulos Diedros (°)								ΔE^*
	$C_{(2)}C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$		$C_{(16)}C_{(17)}C_{(28)}O_{(2)}$		$C_{(18)}C_{(19)}C_{(20)}C_{(29)}$		$C_{(13)}C_{(14)}C_{(27)}O_{(4)}$		
1MC1	-178,20550	1	53,63780	1	132,65303	1	146,30004	1	0
1MC2	-61,30868	2	53,74000	1	132,66312	1	146,26626	1	-2,11829
1MC3	53,78050	3	53,51528	1	132,67423	1	146,21110	1	0,22405
1MC4	-178,30304	1	-142,69901	2	133,04858	1	145,97961	1	0,87365
1MC5	-61,40584	2	-142,72582	2	133,02885	1	145,95020	1	-1,22396
1MC6	53,95171	3	-142,55205	2	133,02368	1	145,92081	1	1,11403
1MC7	-178,29086	1	53,31143	1	-23,89744	2	146,46182	1	0,64701
1MC8	-61,32533	2	53,41120	1	-23,87770	2	146,43720	1	-1,46847
1MC9	53,76871	3	53,21417	1	-23,98980	2	146,38346	1	0,87251
1MC10	-178,29940	1	-143,78742	2	-18,67661	2	145,95087	1	1,53106
1MC11	-61,45144	2	-143,74623	2	-18,71558	2	145,92003	1	-0,56359
1MC12	54,05717	3	-143,63684	2	-18,76562	2	145,88908	1	1,77429
1MC13	-177,35233	1	53,39705	1	132,75711	1	-33,35405	2	0,91489
1MC14	-61,77747	2	53,52680	1	132,78773	1	-33,66109	2	-1,16372
1MC15	53,93003	3	53,30244	1	132,7743	1	-33,65136	2	1,22787
1MC16	-177,55581	1	-143,25052	2	133,10474	1	-33,60180	2	1,83408
1MC17	-61,85469	2	-143,25889	2	133,13013	1	-33,92160	2	-0,2244
1MC18	54,19216	3	-143,0881	2	133,12082	1	-33,87135	2	2,16333
1MC19	-177,49631	1	52,98745	1	-23,36508	2	-32,88344	2	1,52277
1MC20	-61,77961	2	53,09653	1	-23,34231	2	-33,19411	2	-0,55219
1MC21	53,97304	3	52,89291	1	-23,39679	2	-33,16378	2	1,83736
1MC22	-177,56478	1	-144,11303	2	-18,87395	2	-33,56444	2	2,45978
1MC23	-61,88260	2	-144,14443	2	-18,85062	2	-33,85444	2	0,40456
1MC24	54,24241	3	-143,95364	2	-18,93662	2	-33,80756	2	2,79144

*Diferença de energia entre um sistema qualquer e o sistema 1MC1: $\Delta E = (E_{1MCX} - E_{1MC1})$.

Nas **Tabelas 20 e 21** especifica-se que são *conformações combinadas*, porque cada grupo polar pode sofrer rotação de forma específica e aproximadamente independente, de acordo com as possibilidades que levam a um mínimo de energia. Os primeiros três ângulos diedros, $C_{(2)}C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$,

$C_{(16)}C_{(17)}C_{(28)}O_{(2)}$ e $C_{(18)}C_{(19)}C_{(20)}C_{(29)}$, são comuns tanto no ácido Betulínico quanto no ácido Melaleucico. O ângulo diedro $C_{(13)}C_{(14)}C_{(27)}O_{(4)}$ é referente apenas ao ácido Melaleucico, pois considera o grupo carboxila adicional. Verifica-se que a energia total varia para cada conformação, e que, mesmo havendo uma conformação de menor energia, os cálculos de otimização, quando bem organizados e analisados, levam a configurações que são diferentes, mas que também constituem um estado otimizado com mínimo energético local. O 1MC2 do ácido Betulínico é um pouco mais estável que o 1MC2 do ácido Melaleucico por um valor de aproximadamente -0,03 kcal/mol.

As conformações de menor energia nas **Tabelas 20 e 21** foram destacadas em negrito e refletem conformações das moléculas isoladas que, como já discutido, seriam mínimos energéticos em uma PES. As diferenças energéticas não são tão acentuadas com relação ao 1MC1 ao ponto de definir que apenas uma conformação predomine sobre as outras, mas também não são desprezíveis. De fato, mesmo as conformações que envolvem aumento da energia total do sistema podem ocorrer, dependendo das condições. Pode-se supor que, em um sistema físico real e sob efeito de cinética molecular (dependente, por tanto, da temperatura), haja a possibilidade de que os choques moleculares forneçam a energia necessária para a conversão de uma geometria em outra, e no equilíbrio haveria uma distribuição populacional. Em teoria, as conformações 1MC2 e 1MC8 seriam as mais prováveis energeticamente. Talvez para a forma cristalina o sistema 1MC1 seja o mais estável, devido à rigidez das estruturas e às interações entre os grupos no retículo cristalino. Reproduzir um retículo cristalino, com diversas moléculas empacotadas em distâncias médias e próximas entre si, constitui um desafio computacional, mesmo para o AM1. No presente trabalho, é satisfatório considerar que as conformações geométricas possíveis podem se auto converter naturalmente.

Considerando um ΔE igual a diferença entre a E_{Total} de uma conformação qualquer e a E_{Total} da conformação 1MC1, obtém-se a diferença energética entre essas conformações avaliadas e a conformação cristalina proposta por Suleimen¹⁶⁰ (**Figura 28**). A configuração absoluta experimental tem o grupo $C_{(3)}O_{(1)}C_{(31)}$ orientado para trás do plano dos anéis (**Figura 29**), mas no presente estudo as otimizações não levaram a nenhuma conformação similar a isso. Uma razão para isso pode estar no fato de que a substância estudada experimentalmente tem o substituinte na posição $C_{(3)}$ muito diferente dos substituintes dos ácidos Betulínico e Melaleucico. Enquanto que nos ácidos Betulínico e Melaleucico se tem o OH como grupo polar na posição $C_{(3)}$, no ácido 3-Acetóxi-Betulínico estudado por Suleimen¹⁶⁰ se tem o grupo CH_3COO (radical acético) como substituinte nesta mesma posição. Como são grupos substituintes de grande diferença química e estrutural, é esperado que as conformações mais estáveis tenham grande diferença.

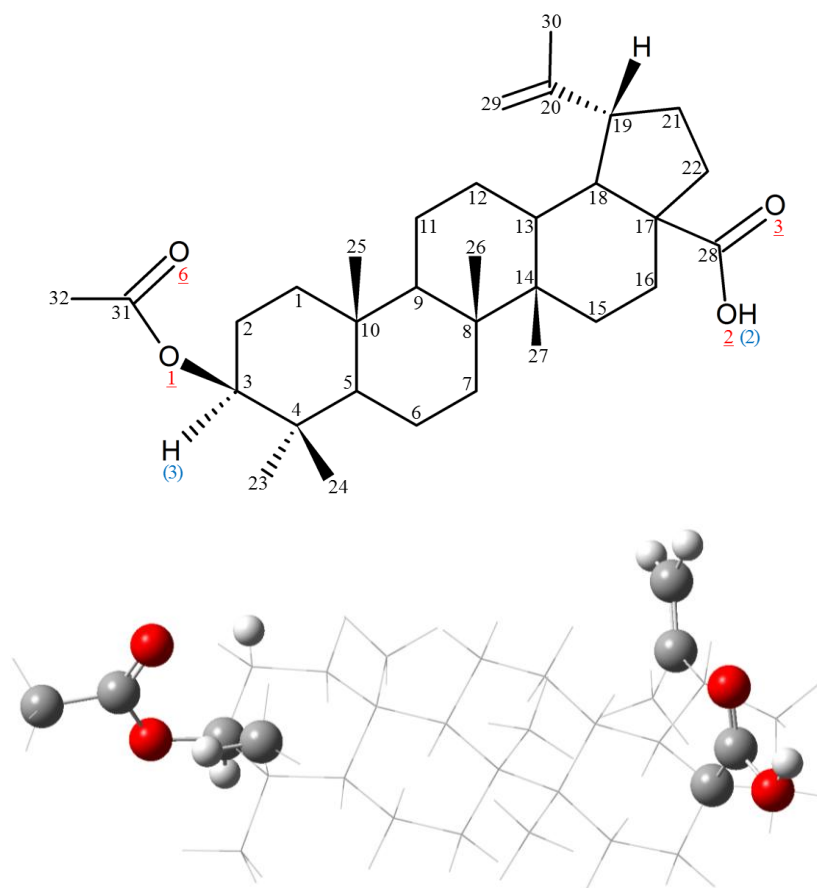


Figura 28. Fórmula estrutural do ácido 3-Acetóxi-Betulínico conforme literatura¹⁶⁰ (*Acima*) e sua forma 1MC1 (*Abaixo*) otimizada em nível de teoria SE (AM1, sem solvatação).

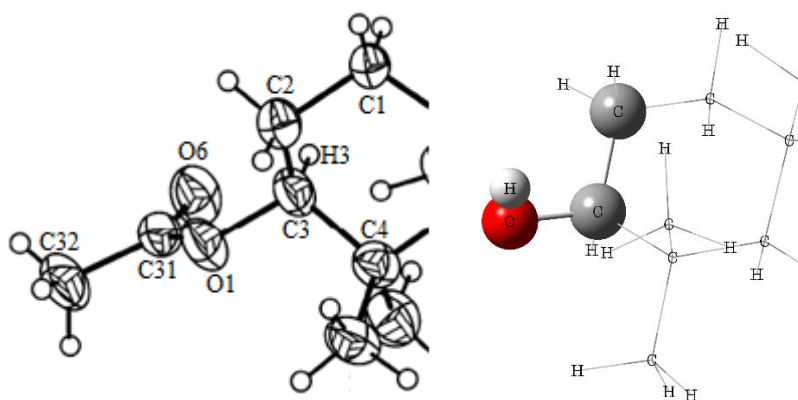


Figura 29. Orientação experimental do grupo $C_{(3)}OC$ (*Esquerda*) e orientação teórica mais estável do grupo $C_{(3)}OH$ (*Direita*), contrários entre si com relação ao plano dos anéis (AM1, sem solvatação).

Com o intuito de comparar as conformações dos ácidos Betulínico e Melaleucico com relação ao ácido 3-Acetóxi-Betulínico, realizaram-se alguns cálculos com abordagem AM1, partindo-se da exata estrutura estudada por Suleimen¹⁶⁰. Usou-se as mesmas numerações para os átomos de carbono, oxigênio e hidrogênio, mas as numerações do $C_{(31)}$, $C_{(32)}$ e $O_{(6)}$ são válidos apenas para o ácido 3-

Acetóxi-Betulínico. Para a análise do ácido 3-Acetóxi-Betulínico optou-se por considerar apenas os três hidrogênios que mais interagem com o O₍₆₎. Os resultados na **Tabela 22** confirmam que o ácido 3-Acetóxi-Betulínico possui suas conformações mais estáveis com a ligação O₍₁₎C₍₃₁₎ orientada para a trás do plano dos anéis (**Figura 30**), o que está em concordância com a configuração obtida por DRX. Assim, é provável que para os ácidos Betulínico e Melaleucico, a orientação para a frente seja a mais estável por conta justamente da diferença entre os substituintes na posição C₍₃₎.

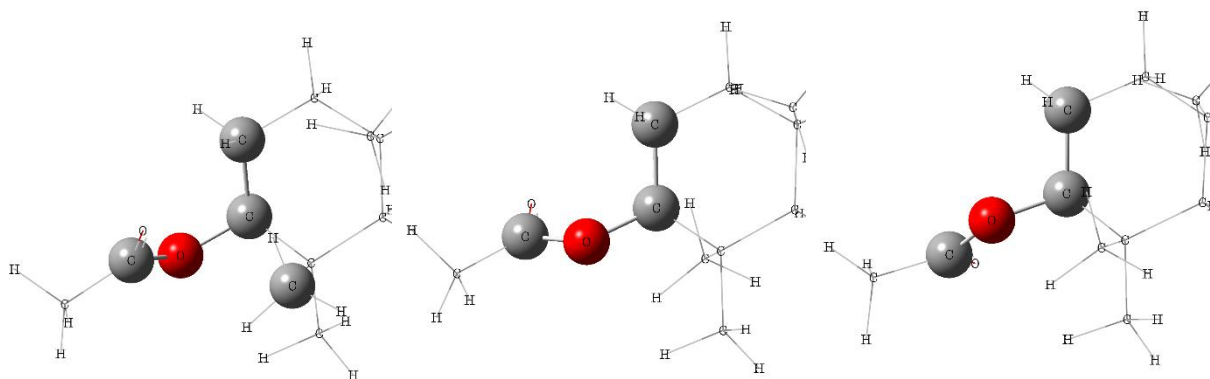


Figura 21. Conformação 1 (*Esquerda*), 2 (*Meio*) e 3 (*Direita*), observadas como mínimos de energia para o grupo C₍₃₎OOCCH₃ (do ácido 3-Acetóxi-Betulínico) (AM1, sem solvatação).

Tabela 22. Conformações combinadas (com valores dos ângulos) e respectivas energias para principais isômeros de conformação do ácido 3-Acetóxi-Betulínico (AM1, sem solvatação).

Sistema	Ângulos Diedros (°)						ΔE^*
	C ₍₂₎ C ₍₃₎ O ₍₁₎ C ₍₃₁₎		C ₍₁₆₎ C ₍₁₇₎ C ₍₂₈₎ O ₍₂₎		C ₍₁₈₎ C ₍₁₉₎ C ₍₂₀₎ C ₍₂₉₎		
1MC1	-47,34689	1	48,65503	1	131,09726	1	0,00000
1MC2	83,09266	2	48,96104	1	131,15389	1	-3,04293
1MC3	123,62933	3	48,95528	1	131,16087	1	-2,79697

*Diferença de energia entre um sistema qualquer e o sistema 1MC1: $\Delta E = (E_{1MCX} - E_{1MC1})$.

As Conformações 2 e 3 são parecidas, mas as energias dessas duas configurações são significativamente diferentes, quando consideradas as dimensões dos dados. O sistema 1MC1 do ácido 3-Acetóxi-Betulínico com a ligação O₍₁₎C₍₃₁₎ orientada para a frente do plano dos anéis é comparativamente de maior energia. Embora se espere que interações entre oxigênios e hidrogênios sejam de alguma forma favorecida, neste caso os hidrogênios fazem ligações com átomos de carbono. Essas ligações são relativamente apolares e fortes, de forma que a carga parcial positiva nos hidrogênios é baixa (não é alta como em ligações entre hidrogênio e átomos mais eletronegativos), e o oxigênio não doará bem sua densidade eletrônica para esses átomos de hidrogênio. Assim, a melhor configuração envolve o distanciamento do O₍₆₎ dos átomos de hidrogênio ligados a carbono. Essa situação é observada justamente nas Conformações 2 e 3. Analisando os dados geométricos mais

significativos do ácido 3-Acetóxi-Betulínico, obtidos com AM1 (**Tabela 23**), verifica-se que a provável explicação para a menor energia de sistemas 1MC2 e 1MC3 do ácido 3-Acetóxi-Betulínico está na maior distância existente entre o O₍₆₎ e os hidrogênios do C₍₂₎ e do C₍₂₄₎, o que representa um efeito estérico aceitável. Nessas orientações, o O₍₆₎ fica próximo apenas do H₍₃₎, mas está bem distanciado dos outros grupos volumosos.

Tabela 23. Principais dados estruturais para o ácido 3-Acetóxi-Betulínico (AM1, sem solvatação).

Interação*		Comprimento das Interações (Å)		
		1MC1	1MC2	1MC3
O ₍₆₎	Hidrogênios do C ₍₂₎	2,19851	3,77869	4,44178
	H ₍₃₎	3,82337	2,34092	2,20918
	Hidrogênios do C ₍₂₄₎	2,56509	4,71353	4,30207
C ₍₃₎	O ₍₁₎	1,43427	1,44461	1,44343

Ligação*		Ângulos (°)		
		1MC1	1MC2	1MC3
C ₍₂₎ C ₍₃₎ O ₍₁₎ C ₍₃₁₎		-47,34689	83,09266	123,62933
C ₍₃₎ O ₍₁₎ C ₍₃₁₎		123,68886	117,80457	119,02897
O ₍₁₎ C ₍₃₁₎ O ₍₆₎		121,34105	119,24191	119,70343

*Algumas numerações dos átomos não são válidas para os ácidos Betulínico e Melaleucico.

Outro aspecto a ser notado com estes dados é que os ângulos C₍₃₎O₍₁₎C₍₃₁₎ e O₍₁₎C₍₃₁₎O₍₆₎ diminuem nas conformações 1MC2 e 1MC3. Isso poderia indicar que o O₍₆₎ estaria se aproximando do H₍₃₎, mas, como discutido, essa interação não é favorecida quando se tem o hidrogênio de ligações hidrogênio-carbono. O argumento para essa observação está na estrutura do radical acético (CH₃COO). Quando a geometria converge para uma forma mais estável, é natural que a repulsão existente entre o O₍₆₎ e os hidrogênios do C₍₂₎ e C₍₂₄₎ seja reduzida, mas nas conformações 2 e 3 o grupo relativamente volumoso no radical acético (que contém uma metila) começa a exercer força repulsiva sobre esses mesmos hidrogênios, porque a orientação exige a aproximação dessas extremidades. A metila repele os hidrogênios com tamanha intensidade que impõe a diminuição dos ângulos C₍₃₎O₍₁₎C₍₃₁₎ e O₍₁₎C₍₃₁₎O₍₆₎. Dessa maneira, a estabilização da estrutura é acompanhada por um pouco de aproximação na interação O₍₆₎↔H₍₃₎, mesmo que não seja fruto de interações atrativas.

É interessante verificar também que as conformações combinadas mais estáveis estão todas associadas a Conformação 2 do grupo C₍₃₎OH dos ácidos Betulínico e Melaleucico, o qual é oposto à conformação da estrutura determinada por DRX. A conformação com a ligação O₍₁₎H orientada para a frente do plano dos anéis é necessária para a formação otimizada das estruturas 2MC2 e 3MC7. Se há uma “barreira energética de rotação” associada à modificação de qualquer conformação analisada para a Conformação 2 do grupo C₍₃₎OH, essa barreira deve ser vencida para a formação dos 2MC2 e 3MC7. A **Tabela 24** exhibe os resultados das otimizações de sistemas 2MC2 e 3MC7 comparados ao

sistema 1MC2, que teve a menor energia. Esses valores de estabilização são diferentes (rever **Tabela 16**) daqueles observados na comparação com o 1MC1, que corresponde também a uma conformação geométrica estável. A diferença entre as estabilizações associadas aos sistemas 1MC1 e 1MC2 é explicada pela própria diferença energética entre esses dois sistemas. É natural que, ao se considerar a ligação O₍₁₎H₍₁₎ orientada da forma mais estável e adequada (sistema 1MC2), tenha-se menor efeito estabilizante nos sistemas 2MC2 e 3MC7.

Tabela 24. Energias totais SP e estabilizações (em kcal/mol) para sistemas com e sem interações intermoleculares (AM1, sem solvatação).

Considerando Interações Intermoleculares		
Sistema	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
1MC2*	-192,78378	-278,29974
2MC2	-388,51292	-559,13857
3MC7	-594,68458	-851,21427

Desconsiderando Interações Intermoleculares		
Sistema	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
1MC2*	-192,78378	-278,29974
2MC2	-385,56756	-556,59948
3MC7	-578,35134	-834,89922

Estabilizações Devidas às Interações Intermoleculares**		
Aglomerado	2MC2	3MC7
Ácido Betulínico	-2,94536	-16,33323
Ácido Melaleucico	-2,53908	-16,31504

*Conformação geométrica com diferença angular no grupo C₍₃₎OH e que é mais estável que a 1MC1.

**Diferença entre as energias dos sistemas com interações e dos sistemas sem interações, comparadas ao sistema 1MC2.

Mesmo que os efeitos estabilizantes sejam reduzidos por conta da utilização de uma “conformação combinada” mais estável, ainda se encontram estabilizações significativas tanto para os 2MC2 quanto para os 3MC7. Varreduras mais minuciosas poderiam ser estudadas e indicar se há geometrias mais estáveis que as observadas experimentalmente. Modificar a forma dos anéis rígidos das estruturas seria uma opção, mas esse tratamento não será realizado no presente estudo. Foram aplicadas apenas as conformações que envolvem os grupos polares da molécula, mais importantes e possivelmente responsáveis pelas interações com enzimas.

Considerando os 2MC2 e 3MC7, que, segundo as otimizações com abordagem AM1, são estáveis e poderiam, pelo ponto de vista teórico, existir mesmo que em pequena quantidade num meio reacional sob efeito de solvatação. As ligações O₍₁₎H₍₁₎ tem comportamento praticamente igual para sistemas com ácido Betulínico ou Melaleucico (**Tabela 25**). Ocorre um aumento desses comprimentos de aproximadamente $1,70 \times 10^{-3}$ Å para sistemas 2MC2 e um aumento mais acentuado de aproximadamente $5,93 \times 10^{-3}$ Å para sistemas 3MC7 (**Figura 31**). As ligações O₍₂₎H₍₂₎, por outro lado,

tem um comportamento mais interessante. Em sistemas 3MC7 essas ligações sofrem aumento para ambas as moléculas em estudo, mas em sistemas 2MC2, o ácido Betulínico tem um aumento evidente, enquanto que o ácido Melaleucico quase não sofre variação (**Figura 32**).

Tabela 25. Comprimentos de ligação (em Å) nos grupos polares para os diferentes de sistemas (AM1, sem solvatação).

Centros Ligados		Comprimento da Ligação (Å)					
		Ácido Betulínico			Ácido Melaleucico		
		1MC1	2MC2	3MC7	1MC1	2MC2	3MC7
$C_{(3)}$	$O_{(1)}$	1,42342	1,41889	1,41946	1,42344	1,41881	1,41961
$O_{(1)}$	$H_{(1)}$	0,96315	0,96480	0,96911	0,96318	0,96488	0,96884
$C_{(28)}$	$O_{(2)}$	1,36780	1,36677	1,36234	1,36736	1,36680	1,36168
	$O_{(3)}$	1,23485	1,23635	1,23732	1,23481	1,23599	1,23752
$O_{(2)}$	$H_{(2)}$	0,97134	0,97362	0,97622	0,97147	0,97146	0,97664
$C_{(27)}$	$O_{(4)}$	---	---	---	1,36937	1,36911	1,36925
	$O_{(5)}$	---	---	---	1,23668	1,23657	1,23664
$O_{(4)}$	$H_{(14)}$	---	---	---	0,97151	0,97158	0,97156

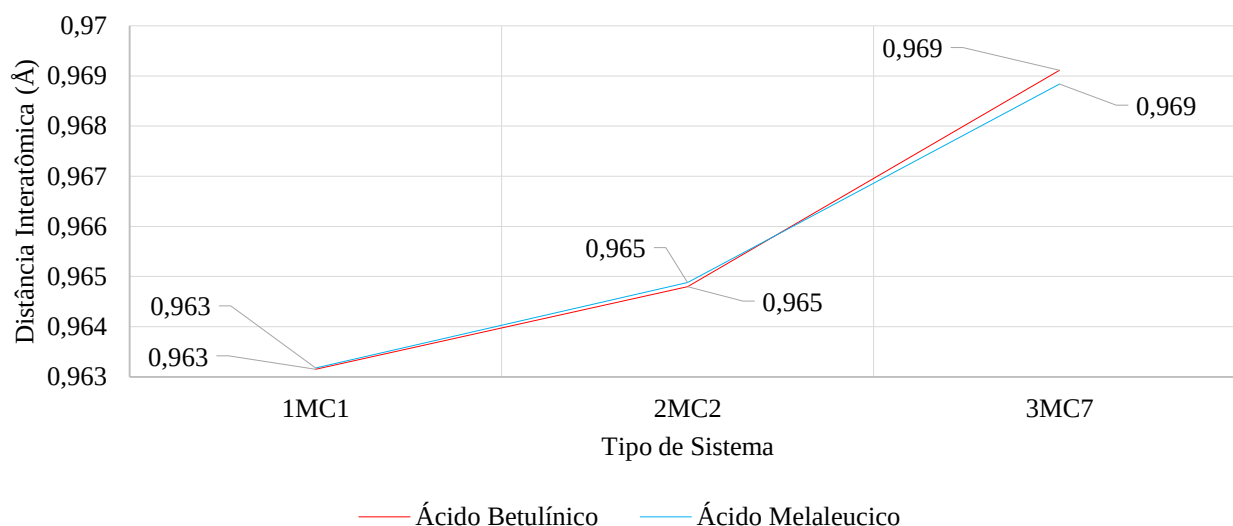


Figura 31. Variação do comprimento de ligação $O_{(1)}H_{(1)}$ com o aumento no número de moléculas no sistema (AM1, sem solvatação).

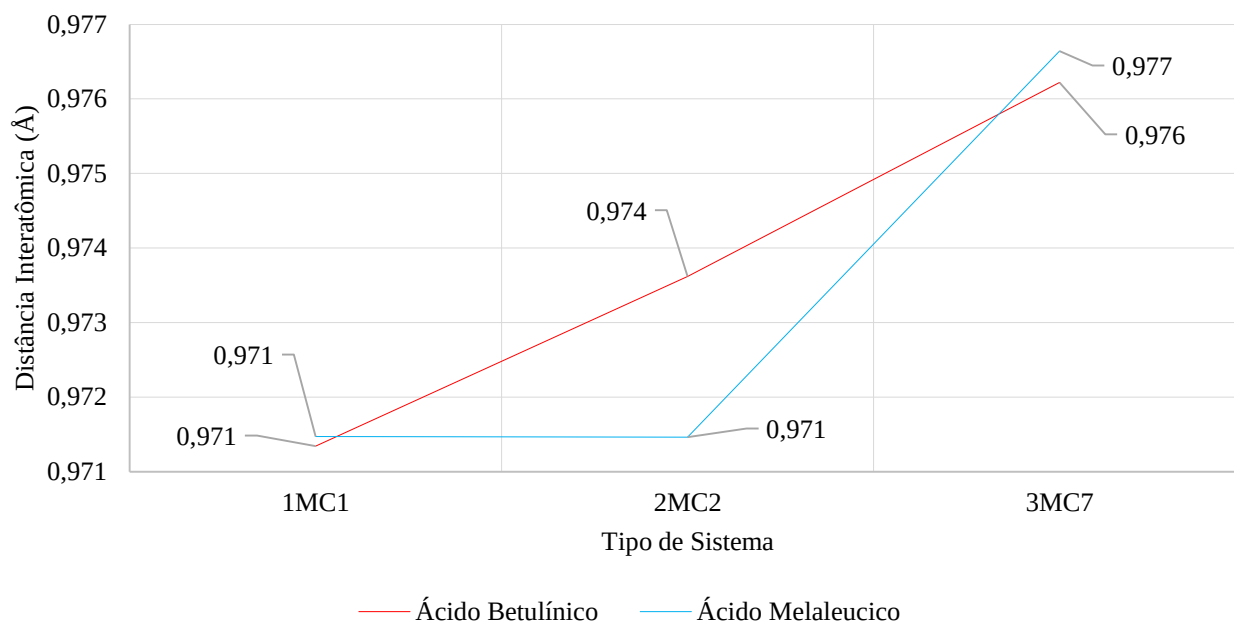


Figura 32. Variação do comprimento de ligação $O_{(2)}H_{(2)}$ com o aumento no número de moléculas no sistema (AM1, sem solvatação).

Essas observações serão explicadas com base na estrutura de cada molécula. A estereoquímica e os efeitos indutivos são os argumentos para isso. Observando-se as moléculas de ambas as substâncias no 2MC2 percebe-se claramente que a aproximação dos grupos polares é dificultada por impedimento estérico dos grupos metila volumosos no esqueleto lupano (**Figura 33**). Esses grupos apolares sofrem interações de London que os aproxima e com certeza contribuem para a estabilidade do sistema, mas ainda assim tendem a impedir uma boa aproximação dos grupos polares das extremidades. Essa observação explica em parte a maior estabilização relacionada a sistemas 3MC7, onde os esqueletos lupanos não interagem muito e os grupos polares podem se aproximar de forma mais efetiva (**Figura 34**). Essa é a razão teórica para o fato de a abordagem combinada B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1 mostrar um aumento da energia nos sistemas 2MC2. Essa abordagem não descreve muito bem interações de London, mesmo com um bom funcional como o B3LYP. Assim, o resultado da otimização com AM1 é contrariado pela fraca descrição das interações de London na DFT. Por isso seria necessária a otimização com B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1, a qual muito provavelmente não aproximaria tanto os esqueletos lupanos das moléculas.

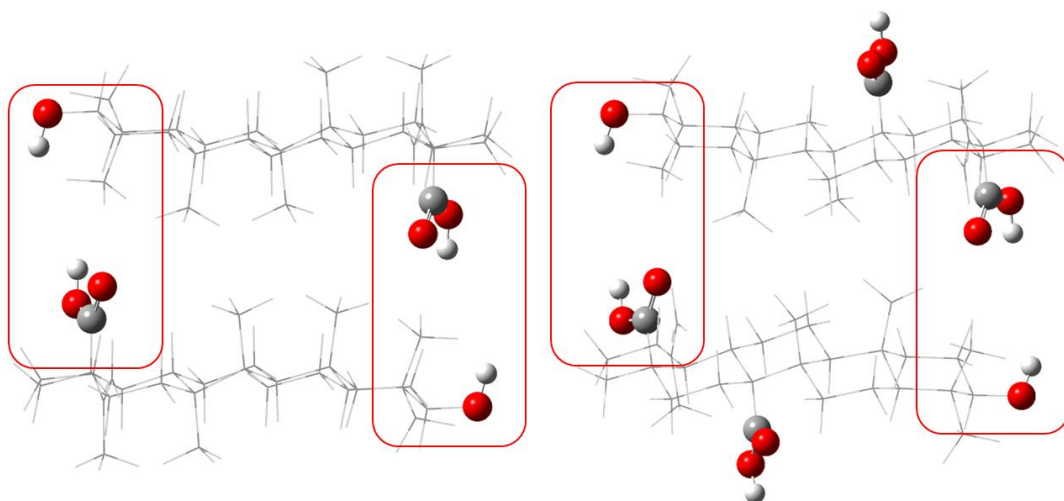


Figura 33. Impedimento estérico nas regiões de interações polares para o sistema 2MC2 do ácido Betulínico (*Esquerda*) e do ácido Melaleucico (*Direita*).

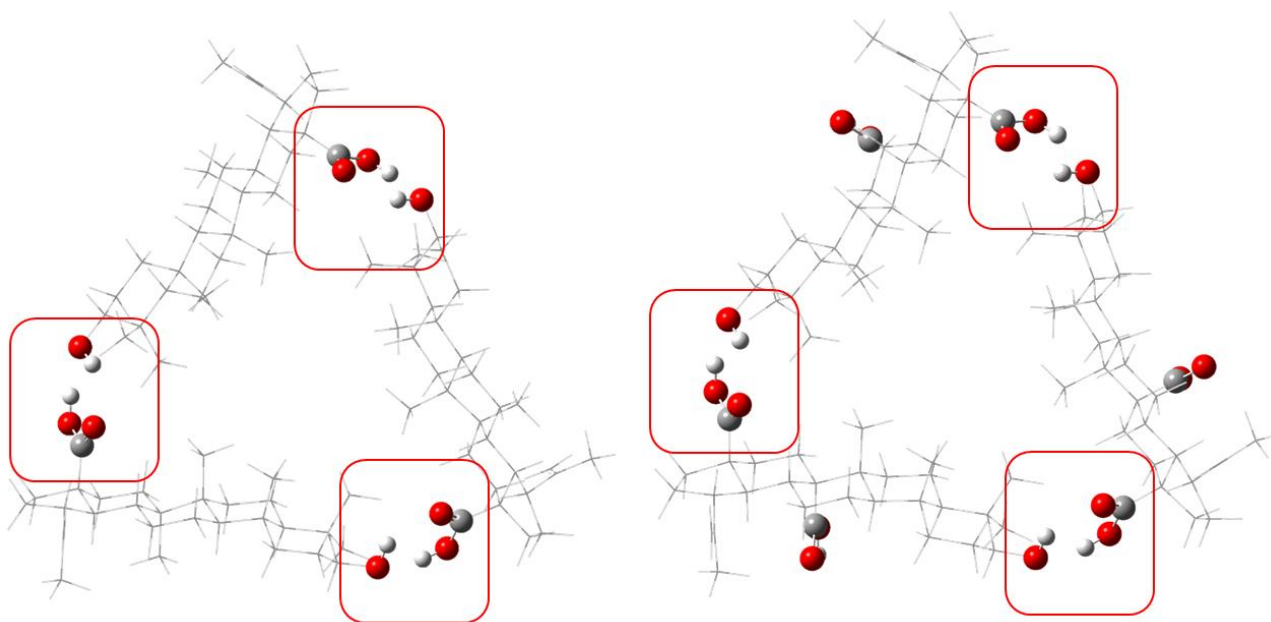


Figura 34. Interações polares facilitadas nos 3MC7 do ácido Betulínico (*Esquerda*) e do ácido Melaleucico (*Direita*) devido ao afastamento dos esqueletos lupanos volumosos.

Para explicar o porquê das ligações $O_{(1)}H_{(1)}$ terem comportamento tão semelhante com relação aos ácidos Betulínico e Melaleucico, serão analisadas novamente as estruturas das moléculas (**Figura 35**) dando atenção para a semelhança das regiões próximas aos grupos hidroxila. Tanto no ácido Betulínico quanto no Melaleucico, as hidroxilas estão relativamente distantes do $C_{(14)}$, que é a posição de grande diferença química. O efeito da modificação do substituinte em $C_{(14)}$ deve afetar pouco a

região da hidroxila por conta da distância entre essas regiões. Com isso, o comportamento das hidroxilas nas interações estudadas pode ser considerado semelhante, e os valores refletem isso.

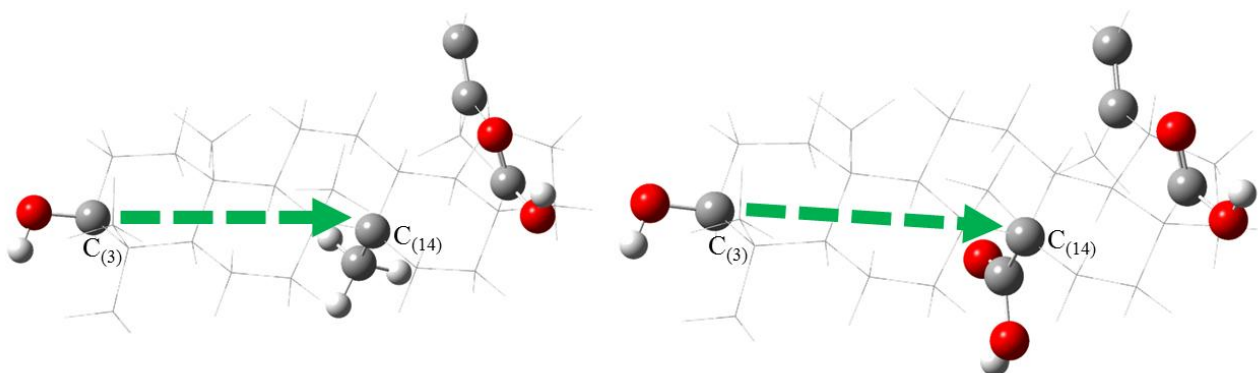


Figura 35. Semelhança da região da hidroxila para o ácido Betulínico (*Esquerda*) e ácido Melaleucico (*Direita*) com relação ao carbono $C_{(14)}$ que apresenta diferente substituintes.

No caso das ligações $O_{(2)}H_{(2)}$, propõe-se que o substituinte em $C_{(14)}$ tenha maior influência sobre a região da hidroxila. Com base nos resultados, propõe-se que o efeito indutivo $C_{(14)} \rightarrow C_{(17)}$ é muito maior que o efeito indutivo $C_{(14)} \rightarrow C_{(3)}$. Como a carboxila é muito mais eletronegativa que um grupo metila e está muito próxima do $C_{(17)}$, há uma indução da densidade eletrônica para o $C_{(27)}$. Esse efeito indutivo é contrário a formação da ligação de hidrogênio porque parte da densidade eletrônica no $C_{(28)}OOH$ será deslocada para o $C_{(27)}$. Assim, o comprimento da ligação $O_{(2)}H_{(2)}$ fica quase inalterado no sistema 2MC2, mesmo com a aproximação dos grupos polares. O comportamento do ácido Melaleucico em sistemas 3MC7, onde o comprimento de ligação $O_{(2)}H_{(2)}$ é aumentado (rever a **Figura 32**), pode ser explicado com base no menor impedimento estérico nestas estruturas, que permite interações $O_{(3)} \leftrightarrow H_{(1)}$ e $O_{(1)} \leftrightarrow H_{(2)}$ mais efetivas e a formação de uma espécie de anel de seis membros envolvendo os átomos $O_{(1)}$, $H_{(1)}$, $O_{(3)}$, $C_{(28)}$, $O_{(2)}$ e $H_{(2)}$ (**Figura 36**). Neste caso, a hidroxila não se orienta apenas para a interação $O_{(3)} \leftrightarrow H_{(1)}$ como ocorre em sistemas 2MC2. Nos sistemas 3MC7, as duas substâncias podem aproximar seus grupos polares sem muito impedimento estérico. O efeito indutivo da carboxila adicional em $C_{(14)}$ dos 3MC7 não afeta muito a ligação $O_{(2)}H_{(2)}$ de maneira que as duas substâncias se comportam de maneira similar.

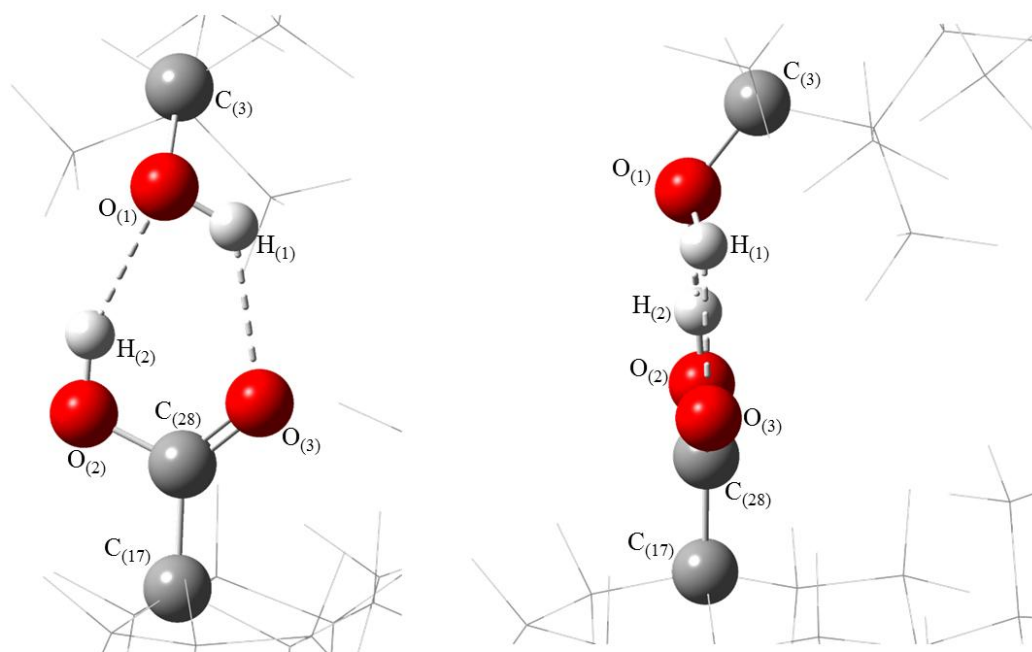


Figura 36. Anéis de seis membros formados pelos grupos polares nos 3MC7 para ambas as substâncias.

Em sistemas 2MC2 e 3MC7 dos ácidos Betulínico e Melaleucico, verifica-se que ocorrem ligações de hidrogênio por que há variações dos comprimentos e ângulos de ligação de uma maneira específica. As ligações OH sofrem aumento para a melhor interação com oxigênios. As diferenças entre comprimentos de ligação estão distantes das possibilidades de confirmação experimental, mesmo que para uma comparação grosseira, e por isso a interpretação fica mais aceitável pelo ponto de vista teórico. Assim, embora as dimensões dos resultados de geometria possam ser consideradas muito próximos, a interpretação no contexto teórico é possível por que os cálculos refletem o comportamento quântico que levou a esses valores.

As distâncias $H_{(1)} \leftrightarrow O_{(3)}$ e $H_{(2)} \leftrightarrow O_{(1)}$, que são as interações de hidrogênio integrantes dos anéis de seis membros observados, tiveram comprimentos próximos de valores comuns para interações de hidrogênio em moléculas simples contendo os grupos carboxílicos. Como esperado pelos valores energéticos e pelas modificações das estruturas geométricas, as ligações de hidrogênio são mais intensamente formadas no ácido Betulínico do que no Melaleucico. Os valores na **Tabela 26** mostram que em sistemas 2MC2, o ácido Betulínico tem interações $O_{(1)} \leftrightarrow H_{(2)}$ aproximadamente 0,86742 Å menores que as do ácido Melaleucico, um indicativo da maior intensidade das interações para essa substância. No entanto, observa-se apenas pequena diferença nos comprimentos das interações $O_{(1)} \leftrightarrow H_{(2)}$ em sistemas 3MC7. Para as interações $O_{(3)} \leftrightarrow H_{(1)}$ a diferença entre as substâncias é muito pequena. Esses dados indicam que as ligações de hidrogênio são formadas de maneira similar para os dois ácidos orgânicos.

Tabela 26. Comprimentos das interações de hidrogênio (em Å) nos 2MC2 e 3MC7 (AM1, sem solvatação).

Centros Ligados	Comprimento de Interação (Å)			
	Ácido Betulínico		Ácido Melaleucico	
	2MC2	3MC7	2MC2	3MC7
$O_{(1)} \leftrightarrow H_{(2)}$	4,79565	2,09294	5,66307	2,10433
$O_{(3)} \leftrightarrow H_{(1)}$	4,31828	2,17449	4,32461	2,18034

Outro aspecto interessante é o da variação dos comprimentos de ligação do ácido Melaleucico nos grupos $C_{(27)}OOH$. Embora essas variações possam ser consideradas desprezíveis, em química teórica é sempre bom relacionar todos os resultados à algum fundamento molecular de forma que o modelo possa ter seus valores esclarecidos. O substituinte $C_{(27)}OOH$ está relativamente afastado das regiões onde ocorrem as interações de hidrogênio, mais ainda assim afeta e é afetado pela formação das estruturas 2MC2 e 3MC7 (**Figura 37**). Considerando inicialmente a **Tabela 27**, que contém os valores de comprimentos de ligação pertinentes para a discussão, percebe-se que o efeito indutivo da hidroxila diminui o comprimento das ligações mais próximas. Num sistema 2MC2, as metilas nas posições $C_{(8)}$ e $C_{(10)}$ sofrem interações de London que são estabilizantes a uma certa distância, mas a repulsão desses grupos volumosos também é observada, de forma que o comprimento das ligações diminui. Essa diminuição é maior na ligação $C_{(8)}C_{(26)}$ do ácido Betulínico que no do ácido Melaleucico. A ligação $C_{(4)}C_{(24)}$, mais próxima da hidroxila, tem comportamento diferenciado e sofre aumento em sistemas 2MC2 para ambas as moléculas.

Tabela 27. Comprimentos de ligação (em Å) nas regiões mais afastadas das interações polares (AM1, sem solvatação).

Centros Ligados	Ácido Betulínico			Ácido Melaleucico		
	1MC1	2MC2	3MC7	1MC1	2MC2	3MC7
$C_{(4)}C_{(24)}$	1,51789	1,51858	1,51782	1,51781	1,51865	1,51764
$C_{(8)}C_{(26)}$	1,52744	1,52221	1,52717	1,52421	1,52360	1,52385
$C_{(10)}C_{(25)}$	1,52086	1,51942	1,52086	1,52086	1,51990	1,52097
$C_{(14)}C_{(27)}$	1,53014	1,52413	1,53012	1,52206	1,52132	1,52203
$C_{(27)}O_{(4)}$	---	---	---	1,36937	1,36911	1,36925
$C_{(27)}O_{(5)}$	---	---	---	1,23668	1,23657	1,23664
$O_{(4)}H_{(14)}$	---	---	---	0,97151	0,97158	0,97156

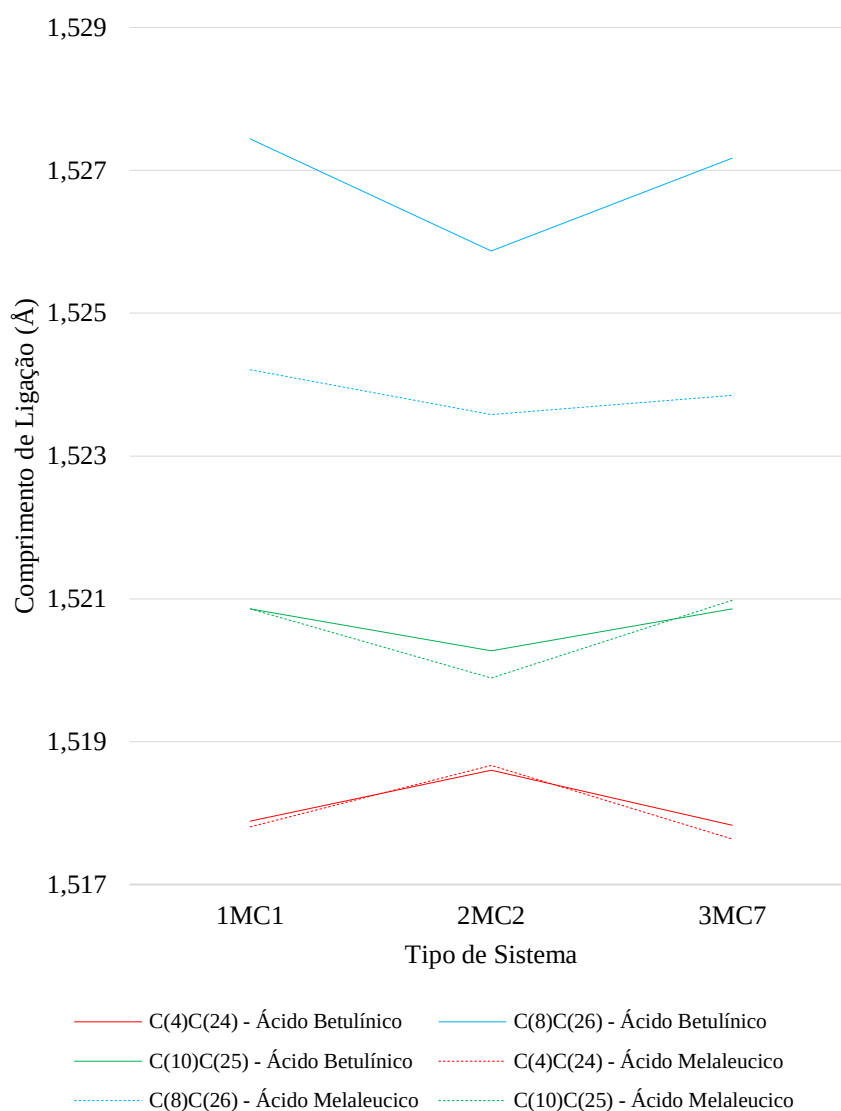


Figura 37. Variação dos comprimentos de ligação nas metilas do esqueleto apolar para os ácidos orgânicos (AM1, sem solvatação).

Os ângulos nas regiões onde ocorrem as interações de hidrogênio (**Tabela 28**) sofrem modificações expressivas. Os aumentos nos ângulos são consistentes com as interações dos grupos polares, que tendem a gerar aumentos nos comprimentos das ligações. Além disso, as hidroxilas sofrem rotações acentuadas para a formação dos anéis de seis membros, e por isso os ângulos diedros tornam-se tão elevados e negativos. A variação do ângulo $C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$ quando ocorrem as interações intermoleculares em sistemas 2MC2 é de $-0,05349^\circ$ para o ácido Betulínico e de $-0,03313^\circ$ para o ácido Melaleucico, valores negativos por que nesses sistemas as hidroxilas em configuração equatorial terão o ângulo diminuído para maior alinhamento na interação $O_{(3)} \leftrightarrow H_{(1)}$ (**Figura 38 (Esquerda)**). Os valores mais negativos para o ácido Betulínico são consistentes com a maior intensidade das ligações de hidrogênio. A variação desse ângulo $C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$ para sistemas 3MC7 é de $0,43010^\circ$ para o ácido

Betulínico e de 0,47940° para o ácido Melaleucico, mais positivos por que nesses sistemas as interações intermoleculares ocorrem com a formação do anel. Nesta situação, os hidrogênios se repelem mutuamente e o resultado é um aumento nos ângulos dessas ligações, inclusive das ligações $C_{(28)}O_{(2)}H_{(2)}$ (**Figura 38 (Direita)**).

Tabela 28. Ângulos retos e diedros (em °) para os sistemas estudados (AM1, sem solvatação).

Ligações	1MC1		2MC2		3MC7	
	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
$C_{(1)}C_{(2)}C_{(3)}$	112,05695	112,21428	112,01388	112,16978	112,11242	112,33046
$C_{(3)}C_{(4)}C_{(5)}$	108,23298	108,18712	107,76074	107,69830	108,08124	108,05238
$C_{(5)}C_{(10)}C_{(1)}$	107,42451	107,15045	107,43769	107,13700	107,54413	107,16349
$C_{(13)}C_{(14)}C_{(15)}$	110,21595	108,31915	110,30016	108,15034	110,03461	108,31568
$C_{(15)}C_{(16)}C_{(17)}$	109,73654	109,62938	109,74273	109,73482	109,74378	109,60639
$C_{(17)}C_{(18)}C_{(13)}$	110,43998	110,70666	110,12113	110,53182	110,86106	110,91234
$C_{(17)}C_{(18)}C_{(19)}$	103,30390	103,54912	103,42963	103,60366	103,18335	103,50195
$C_{(19)}C_{(21)}C_{(22)}$	107,50633	107,56245	107,56126	107,58131	107,44336	107,53448
$C_{(22)}C_{(17)}C_{(18)}$	102,25190	102,11611	102,41570	102,16115	102,02383	102,02340
$C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$	107,44594	107,41884	107,39071	107,38380	107,87566	107,89722
$C_{(23)}C_{(4)}C_{(24)}$	107,80578	107,81731	107,55832	107,58015	107,67009	107,65084
$C_{(29)}C_{(20)}C_{(30)}$	121,27653	121,46353	121,27811	121,46661	121,27087	121,45994
$C_{(17)}C_{(28)}O_{(2)}$	113,61708	113,50621	114,16742	113,54686	113,31899	113,52029
$O_{(2)}C_{(28)}O_{(3)}$	115,29792	115,40227	115,10699	115,27933	115,86160	115,91259
$C_{(28)}O_{(2)}H_{(2)}$	109,40447	109,44282	109,42228	109,51157	110,21291	110,21737
$H_{(1)}O_{(1)}C_{(3)}H_{(3)}$	65,54887	64,73187	-176,52555	-177,40439	-170,22223	-170,07861
$C_{(2)}C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$	-177,36844	-178,18941	-59,25123	-60,19869	-52,80279	-52,66099
$C_{(16)}C_{(17)}C_{(28)}O_{(2)}$	48,94980	53,63033	41,83957	50,34698	56,04617	57,21489
$O_{(3)}C_{(28)}O_{(2)}H_{(2)}$	0,27287	-0,32760	1,26043	-0,17785	-2,41000	-2,13461
$C_{(14)}C_{(27)}O_{(4)}$	-	115,13969	-	115,10321	-	115,12331
$O_{(4)}C_{(27)}O_{(5)}$	-	114,25029	-	114,35564	-	114,28080
$C_{(27)}O_{(4)}H_{(14)}$	-	109,43674	-	109,42824	-	109,43842
$C_{(13)}C_{(14)}C_{(27)}O_{(4)}$	-	146,29748	-	145,65434	-	146,52420
$O_{(5)}C_{(27)}O_{(4)}H_{(14)}$	-	-1,10345	-	-1,40289	-	-0,98627

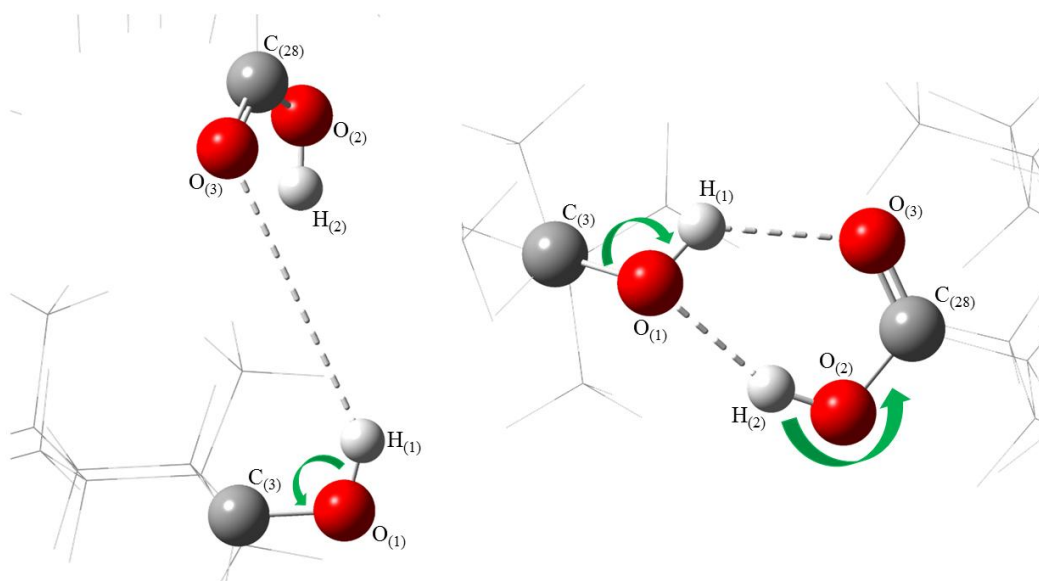


Figura 38. Decréscimo do ângulo $C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$ nos 2MC2 para melhor alinhamento com $O_{(3)}$ (*Esquerda*) e aumento dos ângulos $C_{(3)}O_{(1)}H_{(1)}$ e $C_{(28)}O_{(2)}H_{(2)}$ nos 3MC7 para formação do anel (*Direita*) (AM1, sem solvatação).

Considerando-se apenas os valores teóricos de energia e geometria, pode-se esperar que ambas as substâncias tenham uma tendência a aglomerar-se, sendo estabilizadas por interações intermoleculares que compensam um pouco da perda de solvatação. Verifica-se que o ácido Betulínico é mais estabilizado quando forma sistemas de duas e três moléculas, nas configurações estudadas. No entanto, o ácido Melaleucico possui um grupo carboxílico adicional que poderia unir várias estruturas 3MC7. Enquanto que uma molécula do ácido Betulínico poderia ter no máximo duas interações polares (ligações de hidrogênio), uma molécula do ácido Melaleucico pode ter três interações polares, sendo uma delas a já estudada ligação de hidrogênio de grupos carboxílicos (anel de oito membros). É possível expandir os sistemas 3MC7 do ácido Melaleucico para clusters cada vez maiores e com mais contribuições de ligações de hidrogênio. Isso pode ser feito com essa substância por que, ao contrário do ácido Betulínico, o ácido Melaleucico possui um grupo polar $C_{(27)}OOH$ adicional na posição $C_{(14)}$ orientado para fora da estrutura 3MC7. O grupo $C_{(27)}OOH$ é capaz de interagir com outros grupos $C_{(27)}OOH$ de outros sistemas 3MC7, formando mais ligações de hidrogênio (provavelmente com anéis de oito membros) e expandindo a estrutura (**Figura 39**). Tais estruturas seriam progressivamente estabilizadas pelas interações entre grupos polares, chegando a formar clusters de muitas moléculas, com muitos sistemas 3MC7 envolvidos. Essas estruturas não foram estudadas no presente trabalho, mas em teoria a estabilização associada aos clusters deste tipo seria tão grande (proporcional ao número de regiões polares em interação) que superaria até mesmo a estabilização por solvatação de moléculas individuais. Esse seria um argumento para a inatividade do ácido Melaleucico quando em interação com sítios ativos de enzimas.

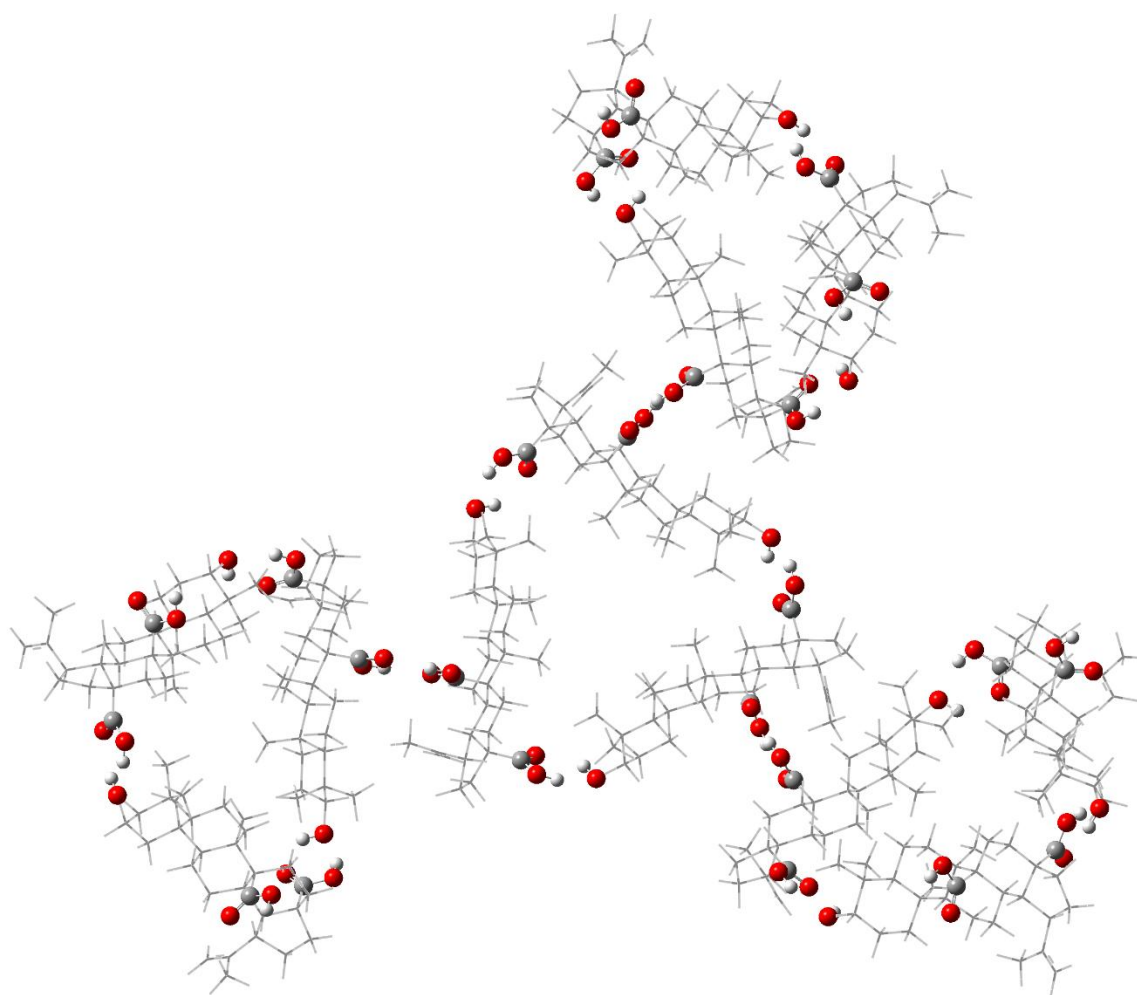


Figura 39. Aglomerado ou cluster de quatro sistemas 3MC7, com interações entre os grupos carboxílicos $C_{(27)}OOH$.

Com base nos resultados, os 2MC2 e 3MC7 poderiam ser formados e com estabilizações comparáveis aquelas observadas para o 1MC1 e 1MC2. No entanto, ao considerar-se a solvatação com um solvente específico no modelo PCM, verifica-se que as moléculas isoladas (1MC1 ou 1MC2) e solvatadas seriam mais estáveis. Os ácidos Betulínico e Melaleucico apresentaram grande semelhança em suas estruturas geométricas e em seus MPEs, o que poderia indicar que ambas interagiriam de maneira similar com uma enzima. Como isso não é observado em condições de ensaios bioquímicos, deve haver algum outro fenômeno que esteja levando a baixa atividade do ácido Melaleucico. Em trabalhos futuros, clusters de muitos 3MC7 do ácido Melaleucico estabilizados por um grande número de ligações de hidrogênio serão explorados. Tais cluster não poderiam interagir bem com o sítio ativo de uma enzima e assim o ácido Melaleucico demonstraria baixa atividade.

5.2. Cargas Atômicas de Mulliken e Orbitais Moleculares

Propriedades atômicas estão longe de ser uma realidade quando se trabalha com moléculas e outros tipos de aglomerados atômicos. Nos sistemas onde muitos átomos estão ligados de alguma forma não faz sentido discutir propriedades atômicas porque se lida com uma entidade que é o resultado da combinação das propriedades quânticas de todas as espécies presentes e nenhuma propriedade atômica pode ser considerada independente da estrutura. Ainda assim, tem-se mostrado muito importante a interpretação de comportamentos moleculares em termos de propriedades associadas à átomos individuais¹²⁵. A carga atômica é um exemplo disso. Sabe-se que não existe realmente uma carga atômica em sistemas moleculares, mas o uso dessa definição viabiliza a formulação de conceitos e ideias que muitas vezes podem ser usadas para explicar fenômenos.

Para as duas substâncias estudadas, é esperado que algumas regiões da estrutura tenham cargas atômicas próximas, porque se verifica uma grande semelhança química e geométrica. Isso é confirmado quando se analisa o gráfico das variações das cargas atômicas para 1MC1, 2MC2 e 3MC7 (**Figura 40** e **Tabela 29**). Além de diferentes sistemas terem valores de cargas atômicas próximos, as duas substâncias têm comportamento muito similar. As diferenças mais acentuadas nas cargas ocorrem, logicamente, para o carbono C₍₂₇₎, o que é esperado com base nas características químicas tão diferenciadas entre a metila e a carboxila. Outro aspecto interessante é que as estruturas estudadas, com duas e três moléculas, têm basicamente as mesmas variações tanto para o ácido Betulínico quanto para o ácido Melaleucico. A redistribuição das cargas indo do 1MC1 para 2MC2 e 3MC7 parece ocorrer de maneira similar para ambas as substâncias, sendo isso talvez um reflexo da grande similaridade entre as estruturas e a maneira como ocorrem as interações. É interessante também observar que, em sistemas com duas moléculas de ambas as substâncias, a carga no H₍₁₎ e H₍₂₎ praticamente não se altera, mesmo tendo sido observado alinhamento para ligações de hidrogênio e estabilizações nesses sistemas. Em sistemas com três moléculas, no entanto, a carga positiva no H₍₁₎ e no H₍₂₎ é significativamente aumentada, e de forma equivalente para ambas as substâncias, um indicativo de que, nessas situações, a menor distância de interações O₍₁₎↔H₍₂₎ e O₍₃₎↔H₍₁₎ e a formação do anel de seis membros causem uma grande intensificação da atração dos oxigênios sobre esses hidrogênios, e por isso a redistribuição de carga é mais efetiva. A melhor sobreposição de orbitais pode também explicar essas observações. O realinhamento na hidroxila em sistemas 2MC2 deve ser favorecido, mas a combinação de orbitais pode estar ainda muito dificultada para que ocorra uma redistribuição efetiva de carga.

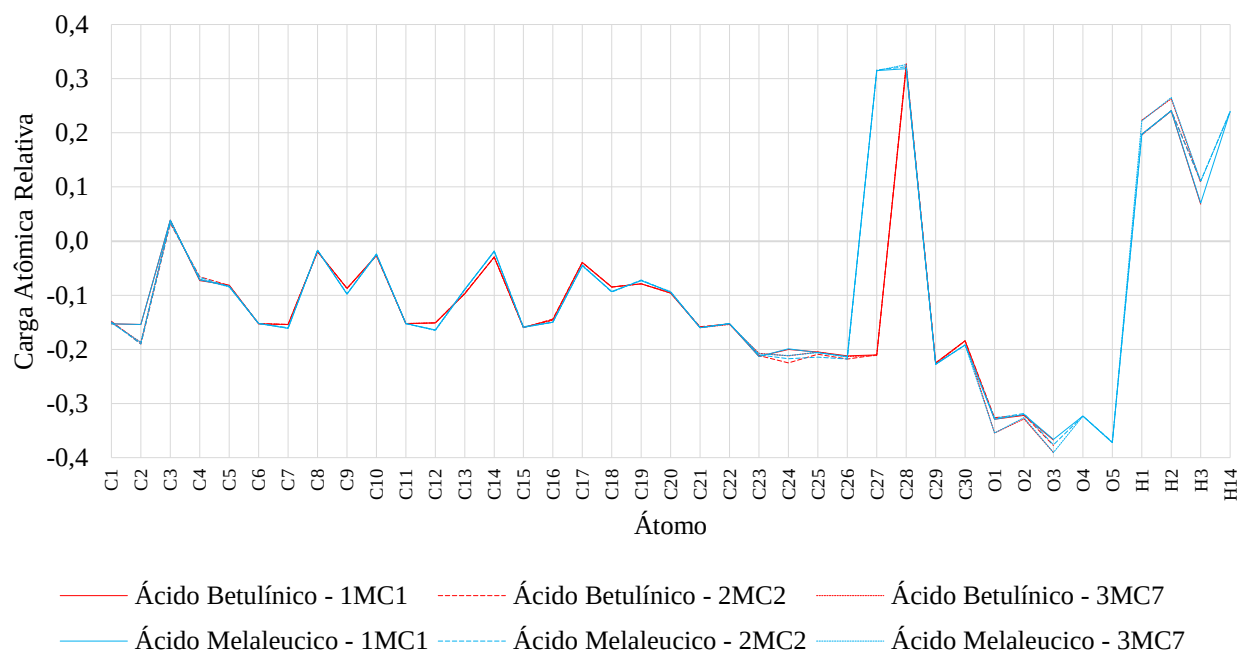


Figura 40. Variação das cargas atômicas para os ácidos Betulínico e Melaleucico em diferentes sistemas moleculares (AM1, sem solvatação).

Os valores de carga para as metilas $C_{(24)}$, $C_{(25)}$ e $C_{(26)}$ do esqueleto apolar sofrem um suave aumento em sistemas 2MC2 e uma diminuição para aproximadamente o valor inicial (do 1MC1) em 3MC7. Esse fenômeno está relacionado basicamente às interações de London que devem ser mais efetivas nos 2MC2 e pouco importantes nos 3MC7. Tal observação sugere que, como proposto com base nos dados energéticos e geométricos, os 2MC2 tenham boa contribuição das interações de London para a estabilização. Como discutido, as abordagens DFT não descrevem bem as interações de London, mesmo para moléculas orgânicas relativamente simples. É provável que as otimizações com a DFT levassem a estruturas onde as cargas nesses átomos de metila não sofreriam muita variação. Os valores das cargas atômicas indicam que os dois ácidos orgânicos poderiam atuar com interações polares de maneira similar em uma enzima. Essas cargas são o resultado de propriedades eletrônicas muito próximas, e por isso a maneira como ocorrem as combinações de spin-orbitais deve ser também aproximada.

Tabela 29. Cargas atômicas de Mulliken¹⁰⁹ para as duas substâncias em diferentes sistemas (AM1, sem solvatação).

Centros Ligados	1MC1		2MC2		3MC7	
	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
$C_{(1)}$	-0,153	-0,153	-0,148	-0,149	-0,150	-0,151
$C_{(2)}$	-0,154	-0,154	-0,190	-0,190	-0,187	-0,187
$C_{(3)}$	0,039	0,039	0,033	0,034	0,038	0,038
$C_{(4)}$	-0,073	-0,072	-0,066	-0,067	-0,071	-0,070
$C_{(5)}$	-0,081	-0,083	-0,082	-0,084	-0,083	-0,085
$C_{(6)}$	-0,153	-0,152	-0,152	-0,152	-0,153	-0,152
$C_{(7)}$	-0,154	-0,161	-0,154	-0,160	-0,154	-0,161
$C_{(8)}$	-0,020	-0,017	-0,019	-0,017	-0,019	-0,017
$C_{(9)}$	-0,087	-0,098	-0,087	-0,097	-0,088	-0,098
$C_{(10)}$	-0,026	-0,024	-0,027	-0,024	-0,027	-0,025
$C_{(11)}$	-0,152	-0,152	-0,153	-0,153	-0,152	-0,152
$C_{(12)}$	-0,151	-0,164	-0,151	-0,164	-0,151	-0,165
$C_{(13)}$	-0,097	-0,089	-0,096	-0,089	-0,097	-0,09
$C_{(14)}$	-0,029	-0,019	-0,030	-0,019	-0,029	-0,018
$C_{(15)}$	-0,159	-0,159	-0,160	-0,158	-0,159	-0,159
$C_{(16)}$	-0,145	-0,150	-0,144	-0,150	-0,146	-0,150
$C_{(17)}$	-0,039	-0,045	-0,039	-0,044	-0,040	-0,046
$C_{(18)}$	-0,085	-0,093	-0,085	-0,094	-0,085	-0,093
$C_{(19)}$	-0,079	-0,073	-0,079	-0,072	-0,079	-0,073
$C_{(20)}$	-0,096	-0,094	-0,096	-0,094	-0,095	-0,093
$C_{(21)}$	-0,159	-0,160	-0,158	-0,16	-0,160	-0,16
$C_{(22)}$	-0,153	-0,152	-0,153	-0,152	-0,154	-0,153
$C_{(23)}$	-0,213	-0,213	-0,211	-0,210	-0,207	-0,208
$C_{(24)}$	-0,200	-0,199	-0,225	-0,217	-0,212	-0,211
$C_{(25)}$	-0,205	-0,206	-0,209	-0,214	-0,205	-0,206
$C_{(26)}$	-0,212	-0,213	-0,218	-0,218	-0,213	-0,214
$C_{(27)}$	-0,210	0,315	-0,210	0,316	-0,211	0,315
$C_{(28)}$	0,320	0,318	0,323	0,322	0,328	0,326
$C_{(29)}$	-0,225	-0,227	-0,225	-0,227	-0,227	-0,228
$C_{(30)}$	-0,184	-0,192	-0,184	-0,192	-0,184	-0,192
$O_{(1)}$	-0,329	-0,329	-0,3265	-0,327	-0,354	-0,354
$O_{(2)}$	-0,322	-0,320	-0,321	-0,318	-0,328	-0,326
$O_{(3)}$	-0,367	-0,366	-0,377	-0,376	-0,390	-0,390
$O_{(4)}$	-	-0,323	-	-0,323	-	-0,323
$O_{(5)}$	-	-0,372	-	-0,371	-	-0,372
$H_{(1)}$	0,197	0,197	0,196	0,197	0,223	0,222
$H_{(2)}$	0,240	0,241	0,241	0,240	0,263	0,265
$H_{(3)}$	0,068	0,070	0,111	0,111	0,108	0,110
$H_{(14)}$	-	0,239	-	0,239	-	0,239

A análise dos MPEs para sistemas 2MC2 e 3MC7 dos ácidos orgânicos estudados (**Figuras 41 e 42**) indica que a densidade eletrônica se distribui de forma bastante diferente quando comparadas as duas estruturas. Nos 2MC2, os esqueletos lupanos são estabilizados por interações de London e o resultado é um certo aumento de densidade eletrônica entre esses esqueletos. Essas interações não são bem descritas pela DFT e por isso as estruturas 2MC2 não são mais estáveis que os 1MC1. Para os 3MC7, a densidade eletrônica se redistribui basicamente nas regiões de interações polares. No centro da estrutura 3MC7 se forma uma região sem densidade eletrônica, pois as interações de London necessitam de proximidade entre os átomos, o que não é facilitado quando os 3MC7 são otimizados. Tais resultados estão em concordância com os dados energéticos e de geometria e indicam que a forma 3MC7 é a mais estável por ter grande contribuição de interações polares (ligações de hidrogênio).

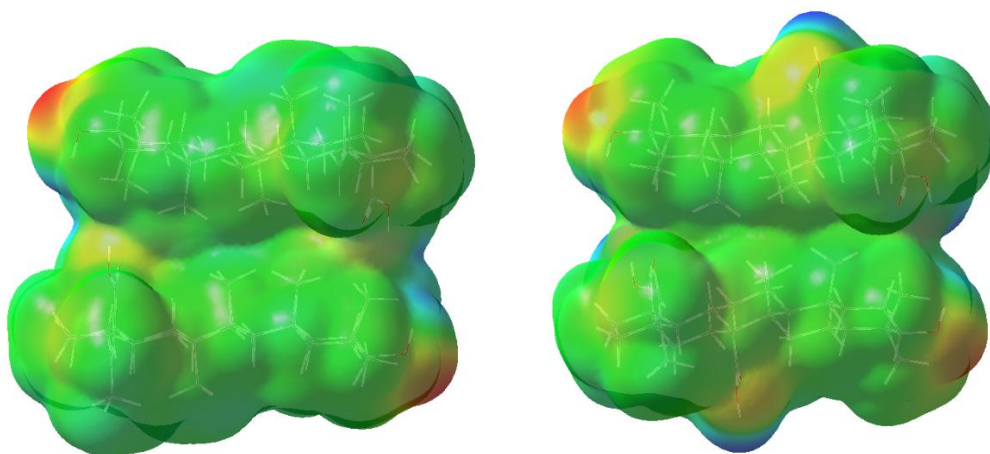


Figura 41. MPEs para os 2MC2 dos ácidos Betulínico (*Esquerda*) e Melaleucico (*Direita*) (B3LYP/6-311G//AM1, sem solvatação).

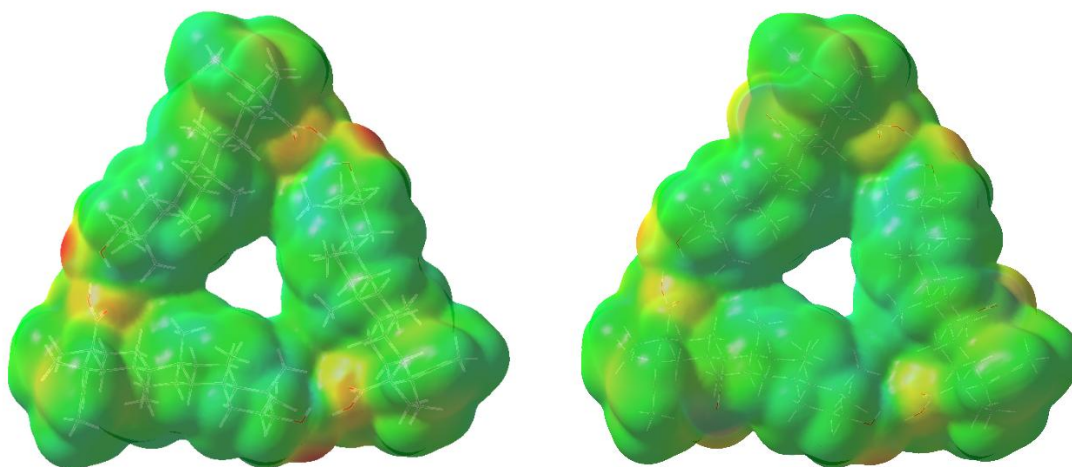


Figura 42. MPEs para os 3MC7 dos ácidos Betulínico (*Esquerda*) e Melaleucico (*Direita*) (B3LYP/6-311G//AM1, sem solvatação).

Todos os resultados teóricos obtidos até o momento são baseados no tratamento de QQC e, por isso, são muito influenciados pelas propriedades eletrônicas do sistema. As ligações químicas, segundo a MQ, são fruto da melhor disposição de densidade eletrônica para a minimização da repulsão nuclear. A geometria otimizada requer todos os ângulos e comprimentos de ligação definidos pelo tratamento teórico. Do resultado dessa geometria e combinação de orbitais surgem novos orbitais que não são atômicos e sim moleculares, e que pertencem a toda estrutura molecular^{36,76}. Os Orbitais Moleculares (OM) obtidos com o AM1 tiveram projeções tridimensionais geradas com o software *GaussView*. Essa representação gráfica corresponde apenas à forma tridimensional da função de onda resultante que pela Teoria dos Orbitais Moleculares (TOM) é denominada orbital molecular ocupado. Verifica-se que as combinações de orbitais são semelhantes para as duas substâncias e geram muitos OM's parecidos, alguns extremamente interessantes para a análise da estrutura molecular (**Tabelas 30 e 31**).

Os Orbitais Moleculares Ocupados de Maior Energia (*High Energy Occupied Molecular Orbital*, HOMO) das duas substâncias preservam uma grande similaridade geométrica e também aparecem na mesma região estrutural, mas nas imagens (**Figura 43**) as cores representantes das fases são contrárias, o que não interfere na análise de suas características. Esses orbitais em moléculas orgânicas simples costumam ser totalmente preenchidos e são muito importantes em alguns tipos de análise, principalmente com relação à reatividade e mecanística de reações. A estereoquímica dessas regiões considera a disponibilidade e susceptibilidade dos OM's desses grupos para combinações ou sobreposições com OM's de outras moléculas e consequente formação de complexos ou estados de transição^{61,155}. O HOMO principal do ácido Betulínico é o de número 93 e o do ácido Melaleucico é o de número 98. Ainda que ocorram pequenas diferenças, as geometrias dos HOMOs principais dos dois ácidos orgânicos são aproximadamente simétricas (podem ser sobrepostas). Isso indica que a maneira como os HOMOs principais são formados é similar tanto para o ácido Betulínico quanto para o ácido Melaleucico.

Os Orbitais Moleculares Desocupados de Menor Energia (*Low Energy Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO) das duas substâncias não ocorreram nas mesmas regiões estruturais das moléculas (**Figura 44**), mas em ambos os casos um grupo carboxila está envolvido e a geometria desses LUMOs é suficientemente próxima para a suposição de que a combinação é similar em termos de contribuições de orbitais atômicos. Os LUMOs principais são aqueles que serão ocupados com a menor energia de excitação, mas alguns fenômenos podem fazer com que sua posição relativa varie^{88,137}. O LUMO principal do ácido Betulínico é o de número 94 e o do ácido Melaleucico é o de número 99. Com base nesses dados, pode-se supor que a região da carboxila adicional C₍₂₇₎ do ácido Melaleucico contribui

com combinações mais estáveis dos orbitais atômicos (forma um LUMO mais estável) do que a carboxila em C₍₂₈₎ do ácido Betulínico. No entanto, quando se analisa a geometria do LUMO+1 (**Figura 44 (Direita)**), logo acima do LUMO do ácido Melaleucico, encontra-se a similaridade geométrica esperada. A diferença energética entre o LUMO principal e o LUMO+1 é de 0,66263 kcal/mol (0,02874 eV), um valor relativamente pequeno e consistente com a similaridade geométrica. A partir do LUMO+1 as diferenças energéticas são mais expressivas. É possível que o LUMO principal e o LUMO+1 sofram efeitos quânticos como a promoção eletrônica indiscriminada ou até mesmo a troca de posições relativas. Tal fenômeno configura possibilidade de que o estado excitado envolva a promoção para um OMs antiligante ou outro^{25,76}. Mesmo que o LUMO+1 não seja o LUMO principal da molécula, deve-se assumir que a sua formação decorre de combinações muito similares às que ocorrem para a formação do LUMO principal no ácido Betulínico. É evidente que há diferenças na estrutura eletrônica das substâncias, mas ainda assim se identifica muita proximidade nos aspectos energéticos e geométricos para a maioria dos OMs gerados. A proximidade entre os gaps HOMO-LUMO e a presença de orbitais de simetria próxima sugere que as propriedades associadas a estrutura eletrônica poderiam ser muito próximas para ambas as substâncias.

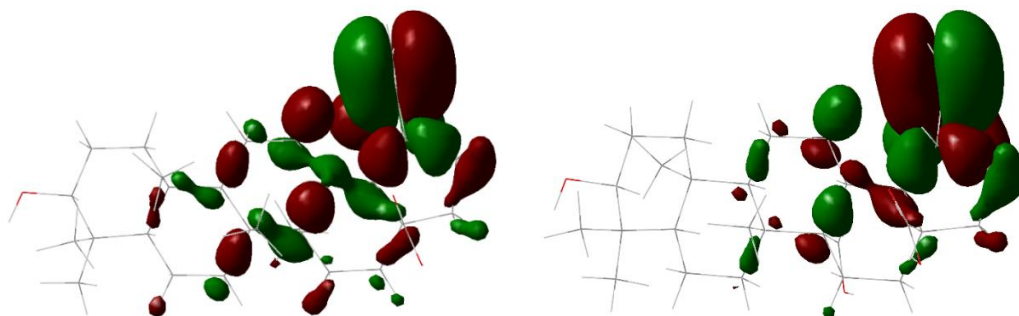


Figura 43. OMs do tipo HOMO de número 93 para o ácido Betulínico (*Esquerda*) e 94 para o ácido Melaleucico (*Direita*) (AM1, sem solvatação).

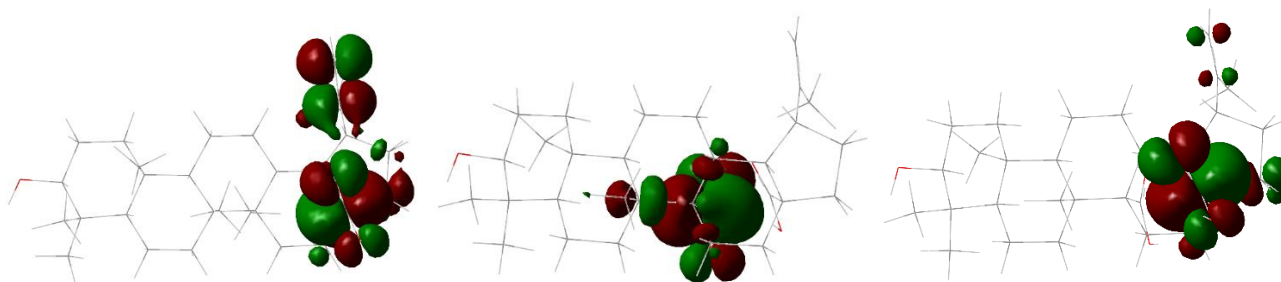


Figura 44. OMs do tipo LUMO de número 98 para o ácido Betulínico (*Esquerda*) e 99 para o ácido Melaleucico (*Meio*) e o LUMO+1 (número 100) para o ácido Melaleucico (*Direita*) (AM1, sem solvatação).

Tabela 30. Energia dos OMs (em kcal/mol) formados em sistema 1MC1 para o ácido Betulínico (AM1, sem solvatação).

Número	Energia	Número	Energia	Número	Energia
1	-987,54602	61	-303,00311	121	98,56652
2	-960,72069	62	-298,03018	122	98,87236
3	-924,63564	63	-297,53270	123	99,39104
4	-903,31067	64	-293,79318	124	99,79654
5	-864,09123	65	-292,79727	125	100,52322
6	-840,53894	66	-292,22556	126	101,20324
7	-835,46258	67	-290,64399	127	101,96730
8	-821,40103	68	-288,29127	128	102,49382
9	-800,37565	69	-287,23215	129	102,70187
10	-783,40446	70	-286,18570	130	103,06331
11	-736,89913	71	-284,44247	131	103,90363
12	-724,92446	72	-282,97020	132	104,44111
13	-705,34535	73	-281,53714	133	105,61656
14	-697,09227	74	-278,51777	134	106,15078
15	-656,08788	75	-278,19225	135	106,74740
16	-653,76655	76	-274,97820	136	107,41676
17	-644,55251	77	-274,01026	137	108,01375
18	-636,84395	78	-271,19145	138	109,27466
19	-624,23627	79	-269,25044	139	109,47389
20	-609,36231	80	-265,12195	140	110,12383
21	-591,88976	81	-264,20118	141	110,53531
22	-570,60283	82	-262,05013	142	110,94718
23	-555,65675	83	-259,72409	143	110,99406
24	-544,45768	84	-258,78612	144	111,60575
25	-524,22446	85	-257,46154	145	111,93797
26	-508,25621	86	-255,03248	146	112,23709
27	-499,34764	87	-250,44081	147	112,67950
28	-472,12603	88	-248,86230	148	112,89106
29	-465,72298	89	-242,54522	149	113,54190
30	-453,02909	90 (HOMO-3)	-241,21010	150	114,06292
31	-437,20382	91 (HOMO-2)	-237,37665	151	114,66324
32	-430,48296	92 (HOMO-1)	-233,96157	152	115,33191
33	-428,61852	93 (HOMO)	-221,82034	153	115,38532
34	-418,37356	94 (LUMO)	26,56221	154	115,59866
35	-414,10710	95 (LUMO+1)	28,13563	155	115,93987
36	-390,34845	96 (LUMO+2)	50,79559	156	116,37587
37	-384,88905	97 (LUMO+3)	70,68818	157	117,01035
38	-383,45211	98	72,74279	158	117,65211
39	-378,22864	99	76,18200	159	117,98918
40	-373,50495	100	77,17598	160	118,38067
41	-369,42058	101	78,68159	161	118,74122
42	-366,32174	102	81,09731	162	118,91464
43	-363,73691	103	81,33079	163	119,52368
44	-357,74355	104	83,46019	164	120,17660
45	-352,75858	105	85,20401	165	121,14785
46	-349,08026	106	85,78908	166	122,03733
47	-345,82169	107	87,34130	167	122,37309
48	-339,15617	108	89,44971	168	123,02475
49	-334,51842	109	89,94052	169	123,53927
50	-330,99509	110	90,66501	170	124,39200
51	-330,70851	111	91,15854	171	125,26410
52	-327,35335	112	92,33848	172	126,54847
53	-324,80021	113	93,27484	173	127,77290
54	-322,85344	114	94,26170	174	128,38487
55	-321,30739	115	95,32945	175	129,84888
56	-315,44106	116	96,00081	176	131,18357
57	-313,26254	117	96,60680	177	131,39348
58	-309,10639	118	97,15599	178	136,76138
59	-306,69410	119	97,39872	179	149,32585
60	-304,74186	120	97,83944	180	155,40495

Tabela 31. Energia dos OMs (em kcal/mol) formados em sistema 1MC1 para o ácido Melaleucico (AM1, sem solvatação).

Número	Energia	Número	Energia	Número	Energia
1	-995,88541	63	-309,86857	125	95,20681
2	-962,95725	64	-307,14007	126	95,66635
3	-940,77433	65	-306,18393	127	96,44231
4	-913,68053	66	-300,80343	128	97,46656
5	-903,31180	67	-299,64046	129	97,56220
6	-860,69370	68	-298,86826	130	97,99509
7	-848,65474	69	-297,60296	131	98,29512
8	-841,18673	70	-294,59453	132	99,26865
9	-832,46058	71	-293,96505	133	99,81919
10	-822,53291	72	-291,44075	134	100,28371
11	-800,89536	73	-289,91042	135	100,82927
12	-782,43752	74	-288,38041	136	101,18372
13	-738,47614	75	-286,01382	137	101,90069
14	-728,54099	76	-285,08447	138	102,96367
15	-702,63490	77	-284,33343	139	103,45424
16	-682,32483	78	-282,48957	140	104,17516
17	-654,87720	79	-281,77389	141	104,48211
18	-649,86947	80	-280,69622	142	105,38105
19	-641,87482	81	-277,38005	143	106,07425
20	-637,87916	82	-276,07089	144	107,25739
21	-624,56876	83	-274,66975	145	107,68965
22	-607,30976	84	-270,52502	146	108,24172
23	-575,11988	85	-267,25402	147	108,82335
24	-564,74528	86	-265,70818	148	108,99749
25	-553,46353	87	-264,48677	149	109,39239
26	-545,82487	88	-263,05751	150	109,68395
27	-523,11746	89	-260,38320	151	110,15098
28	-509,86210	90	-259,93240	152	110,86978
29	-500,09727	91	-257,30737	153	111,39581
30	-473,93719	92	-254,57727	154	111,65661
31	-469,38175	93	-252,42724	155	111,85580
32	-461,30042	94	-245,18475	156	112,75603
33	-440,95398	95 (HOMO-3)	-243,88695	157	113,01908
34	-435,50690	96 (HOMO-2)	-241,00838	158	113,62305
35	-432,92168	97 (HOMO-1)	-236,83197	159	113,99150
36	-431,54684	98 (HOMO)	-221,48608	160	114,22197
37	-429,56256	99 (LUMO)	23,02965	161	114,84416
38	-415,23646	100 (LUMO+1)	23,69228	162	114,94459
39	-403,39228	101 (LUMO+2)	29,06587	163	115,57694
40	-391,42741	102 (LUMO+3)	46,83088	164	115,80374
41	-385,19328	103	49,49061	165	116,21619
42	-380,83563	104	66,48341	166	116,74505
43	-377,95022	105	68,52731	167	117,20885
44	-375,93980	106	71,20477	168	117,53683
45	-372,15852	107	75,45884	169	118,65083
46	-366,34536	108	76,38274	170	119,18976
47	-365,22860	109	78,90136	171	120,50900
48	-359,88172	110	79,55639	172	120,55492
49	-354,85505	111	80,33541	173	120,89288
50	-350,96232	112	82,78526	174	121,36438
51	-345,55638	113	82,88811	175	121,99618
52	-344,19119	114	84,97682	176	122,23541
53	-339,69877	115	86,11640	177	124,17684
54	-332,78623	116	87,52634	178	125,32393
55	-331,71765	117	88,40407	179	125,72262
56	-329,87828	118	89,26195	180	127,00509
57	-328,14981	119	90,07274	181	128,40731
58	-327,35011	120	90,82939	182	132,36151
59	-323,28885	121	91,33602	183	137,87649
60	-321,00443	122	92,34375	184	148,85660
61	-315,37143	123	93,90629	185	152,15823
62	-313,00237	124	94,16449	186	152,53650

A análise das projeções tridimensionais dos orbitais moleculares é muito útil na definição de alguns aspectos da estrutura eletrônica. Em princípio, todos os orbitais atômicos contribuem para a formação dos orbitais moleculares, mas algumas contribuições são pequenas e até desprezíveis. Assim, algumas vezes se deve analisar os tipos de orbitais e os átomos de origem antes de propor como as ligações químicas ocorrem.

As diferenças entre as energias dos orbitais moleculares HOMO e LUMO fornece um *gap* energético (ou separação energética), propriedade muito comumente associada à dureza e moleza de moléculas e íons²⁵. Quanto maior o gap HOMO-LUMO, maior é a dureza da espécie química, e quanto menor esse gap, maior é a moleza. Numericamente, a dureza é aproximadamente igual a metade do valor do gap, mas essa relação nem sempre é apropriada. Substâncias duras tendem a reagir com outras substâncias duras e substâncias moles com outras moles. Essa é a essência da teoria da Dureza e Moleza Ácido-Base (*Hard-Soft-Acid-Base*, HSAB) introduzida por Pearson¹²¹ e Songstad (1967) para a descrição da estabilidade e reatividade química^{24,25}. De maneira geral, a reatividade química é maior para orbitais moleculares LUMO de energias mais baixas e orbitais moleculares HOMO de energia mais alta, ou seja, quando o gap é pequeno (espécies moles).

Os dados de energia dos principais OM's obtidos com AM1 são apresentados na **Tabela 32** em unidades de kcal/mol, padrão no presente trabalho, e também em unidades de elétrons-volt (eV), que são unidades comumente utilizadas para essas propriedades porque se relacionam a medidas de excitação eletrônica e ionização. Estes resultados indicam que o ácido Melaleucico é mais reativo que o ácido Betulínico, o que pode ser constatado pela diferença expressiva entre os gaps dessas substâncias em sistemas 1MC1 (8,33948 kcal/mol ou 0,16769 eV). Sendo mais reativo, o ácido Melaleucico deveria reagir facilmente com uma enzima ou no mínimo de maneira proporcional ao ácido Betulínico. A acomodação de um substrato no sítio ativo enzimático ocorre com a formação de ligações de hidrogênio e outras interações químicas, mas todos esses processos envolvem a recombinação de orbitais e redistribuição eletrônica do sistema. No caso de substratos ácidos, é natural que o acoplamento substrato-enzima ocorra com a doação de densidade eletrônica para o eletrófilo, nesse caso, os ácidos orgânicos¹⁵⁵. Como ambas as substâncias possuem propriedades estruturais, cargas atômicas e gaps HOMO-LUMO próximos, seria esperado que ambas interagissem de maneira similar com uma enzima. O gap HOMO-LUMO não é a única propriedade a ser considerada para essa conclusão, mas já fornece um indício de que as reatividades das substâncias deveriam ser próximas.

Observa-se também que os gaps HOMO-LUMO variam perceptivelmente entre sistemas 1MC1, 2MC2 e 3MC7 (**Figura 45**). É interessante notar que, para ambas as substâncias, os gaps ficam menores para sistemas 2MC2, mas crescem para sistemas 3MC7. Esse resultado indica que os sistemas 2MC2 seriam mais moles e, assim, mais reativos ou instáveis, segundo a HSAB¹²¹, e tais suposições

estão em concordância com os resultados energéticos obtidos. Verifica-se pelos resultados de energia e geometria que os sistemas 2MC2 não seriam tão estáveis quanto os 3MC7, e com abordagem combinada B3LYP/6-31+G(2d,p)//AM1 se observou que não há estabilização dos 2MC2.

Tabela 32. Energias dos OMs mais importantes para os diferentes sistemas estudados (AM1, sem solvatação).

1MC1				
Orbital	Ácido Betulínico		Ácido Melaleucico	
	Kcal/mol	eV	Kcal/mol	eV
Menor Energia	-987,54602	-42,82566	-995,88541	-43,18731
HOMO	-221,82034	-9,61940	-221,48608	-9,60491
LUMO	26,56221	1,15189	23,02965	0,99870
Gap HOMO-LUMO	-248,38255	10,77129	-244,51573	10,60360

2MC2				
Orbital	Ácido Betulínico		Ácido Melaleucico	
	Kcal/mol	eV	Kcal/mol	eV
Menor Energia	-989,15262	-42,89533	-997,62129	-43,26258
HOMO	-222,28734	-9,63965	-222,39362	-9,64426
LUMO	24,51658	1,06318	20,74205	0,89949
Gap HOMO-LUMO	-246,80393	10,70283	-243,13567	10,54376

3MC7				
Orbital	Ácido Betulínico		Ácido Melaleucico	
	Kcal/mol	eV	Kcal/mol	eV
Menor Energia	-987,51515	-42,82432	-997,04728	-43,23769
HOMO	-221,33402	-9,59831	-221,73907	-9,61588
LUMO	27,77956	1,20468	22,50317	0,97587
Gap HOMO-LUMO	-249,11358	10,80299	-244,24224	10,59174

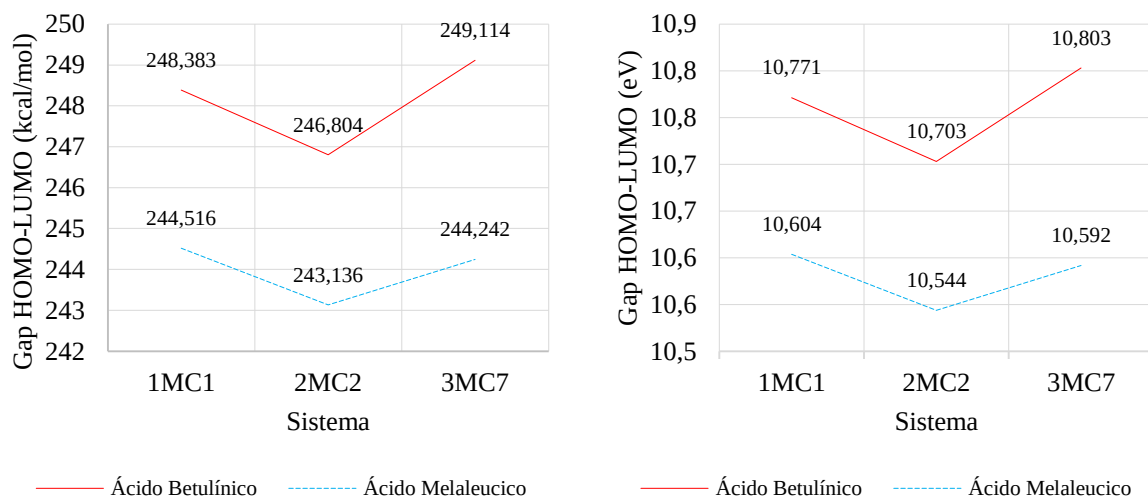


Figura 45. Gaps HOMO-LUMO para os ácidos Betulínico e Melaleucico em kcal/mol (Esquerda) e em eV (Direita) em diferentes sistemas (AM1, sem solvatação).

Observa-se também na **Figura 45** que o gap HOMO-LUMO do ácido Betulínico é maior para o sistema 3MC7 do que para o sistema 1MC1, o que indica que o 3MC7 seria a forma mais estável ou menos reativa. Para o ácido Melaleucico, se observa o contrário: o gap HOMO-LUMO dessa substância na forma 1MC1 é maior que na forma 3MC7, sugerindo que os 1MC1 seriam mais estáveis ou ainda que o 3MC7 seria mais mole e reativo. As observações dessas propriedades sugerem que os sistemas 1MC1 e 3MC7 são mais duros que os 2MC2, mas também indicam que o ácido Melaleucico deveria permitir mais facilmente sobreposições de orbitais para a formação de novas ligações ou interações intermoleculares. Dessa forma, mesmo que o ácido Melaleucico não forme os 3MC7 mais estáveis, ele deveria poder formar mais facilmente clusters maiores ou, ainda, interagir mais facilmente com o sítio enzimático. Se essa última observação fosse verdadeira o comportamento experimental seria diferente e essa molécula deveria reagir tão bem quanto o ácido Betulínico, ou até mais intensamente.

A análise de todos os dados eletrônicos indica uma boa proximidade entre os valores. Na **Figura 46**, verifica-se que as curvas referentes as energias dos OMs para ambas as substâncias na forma 1MC1, 2MC2 e 3MC7 quase se sobrepõem. As linhas centrais com maior inclinação (praticamente verticais) correspondem a região do gap HOMO-LUMO, onde é verificado maior desvio entre as curvas das substâncias, mas a simetria da forma matemática dessas curvas é evidente. Com base nesse resultado, supõe-se que, mesmo com o ácido Melaleucico possuindo mais orbitais moleculares, o resultado energético após a formação de OMs ligantes e antiligantes é similar, ou seja, as combinações lineares são realizadas de maneira similar. A distribuição dos OMs possui simetria energética muito próximas mesmo quando são analisados nas formas 2MC2 e 3MC7 com interações intermoleculares. A grandeza dos valores de energia não varia perceptivelmente, o que pode indicar que a maior parte dos OMs formados não é muito afetada pelas interações intermoleculares. Esse resultado está em concordância com a observação de que moléculas isoladas solvatadas seriam mais estáveis, já que as contribuições das interações intermoleculares não tornam as energias dos OMs mais negativas.

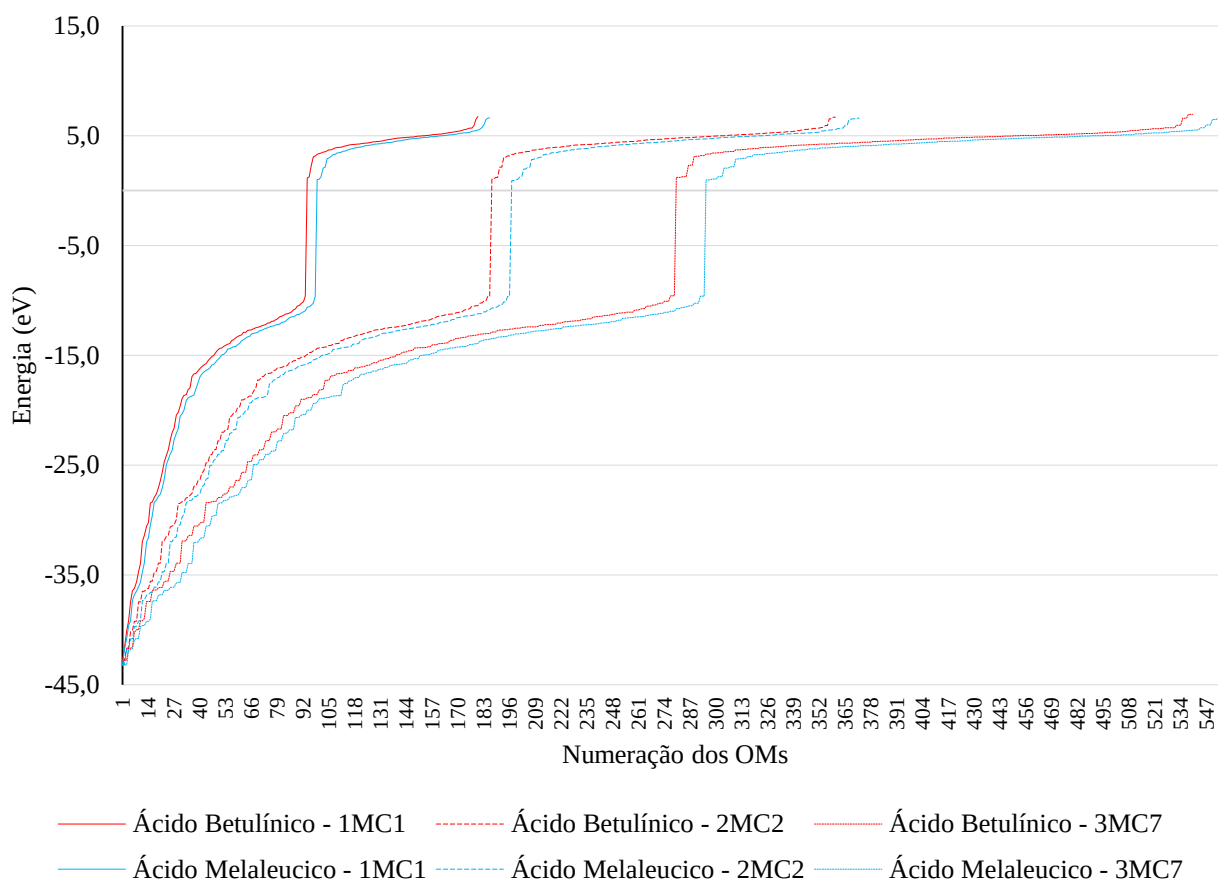


Figura 46. Comparação entre as energias (em eV) dos orbitais moleculares em diferentes sistemas para os ácidos Betulínico e Melaleucico (AM1, sem solvatação).

Como observado, a estrutura dos ácidos Betulínico e Melaleucico recebe grande quantidade da densidade eletrônica por que há muitos núcleos de carbono e oxigênio. Elevando matematicamente os OMs ao quadrado (interpretação estatística de Bohr) obtém-se as densidades de probabilidade de encontrar os elétrons em regiões mais centrais nas moléculas. Ou seja, é no esqueleto apolar que se localiza boa parte da densidade eletrônica, contribuindo de maneira significativa para a estabilização do sistema. O conceito de ligação química fica associado a essa interpretação, e não se demonstra nesse nível de estudo ligações químicas através de traços e linhas. Usa-se a densidade de probabilidade para definir a região ocupada por elétrons que estabilizam os núcleos através de sua redistribuição espacial. Nem sempre os OMs permitem entender de maneira fácil as ligações químicas, mas geralmente os átomos ligados entre si, ou seja, conectados quimicamente, possuem um acúmulo de densidade eletrônica entre seus núcleos. Essa densidade eletrônica que se distribui entre os núcleos pode receber maior contribuição de alguns orbitais atômicos específicos que antes pertenciam a átomos, mas na

molécula em si não há mais átomos com orbitais individuais. Todos os elétrons pertencem ao sistema molecular formado e todos os OMs foram gerados com contribuições de todos os orbitais atômicos existentes, não importando o tipo de átomo de origem.

A geometria otimizada é fruto da busca pela melhor combinação de orbitais atômicos, o que pode requerer torções impossíveis de se prever por métodos teóricos clássicos de estudo de moléculas⁷⁶. Os núcleos têm suas coordenadas variadas sistematicamente com o objetivo de alcançar maior sobreposição de spin-orbitais, o que corresponderá aos menores estados energéticos para o sistema. Comparando-se as menores energias dos OMs para as substâncias estudadas, verifica-se que o ácido Melaleucico tem uma sobreposição de orbitais mais efetiva e que gera um estado quântico eletrônico cerca de -8,3 kcal/mol mais estável que o ácido Betulínico. Como as energias eletrônicas são realmente muito próximas, e os gaps HOMO-LUMO também o são, interações que ocorram com influência ou como efeito da estrutura eletrônica deveriam ser próximas entre as substâncias. Por esse aspecto, deve-se novamente supor que há algum outro fator causando diferença nas atividades bioquímicas, por que a diferença estrutural não é tão intensa no nível molecular.

Como já proposto, há a possibilidade interessante da formação de aglomerados cada vez maiores e mais estáveis com o ácido Melaleucico, uma possibilidade improvável para o ácido Betulínico. A estrutura eletrônica, a estabilização por parte das interações intermoleculares e a “liberdade estrutural” dos sistemas 3MC7 poderia levar a um sistema de muitas moléculas com energia baixa. Por liberdade estrutural se quer dizer que as ligações de hidrogênio posteriores, envolvendo os grupos C₍₂₇₎OOH, seriam passíveis de torções, alongamentos e contrações, tudo para a estruturação de clusters cada vez maiores e sem um elevado custo energético. Tal sistema teria, em teoria, um gap mais elevado (extrema dureza) de maneira que a reação seria improvável quando comparada a molécula isolada. Essa é uma das razões para o interesse nestes clusters, que são macroestruturas de menor facilidade em acessar um sítio ativo enzimático.

5.3. *Propriedades Espectroscópicas (IV, Raman e RMN)*

Dados espectroscópicos são importantes para a análise de moléculas porque são, em essência, fruto de propriedades moleculares e eletrônicas. Os dados obtidos por diferentes técnicas espectroscópicas e espectrométricas são associados a modelos, básicos ou quânticos, de estrutura molecular, o que permite a definição do comportamento de átomos ou grupos funcionais em determinadas condições de análise. No presente trabalho, os dados de IV foram especialmente úteis para a confirmação de que a otimização nas diferentes abordagens não procedeu com erros e incoerências. Otimizações inapropriadas geram frequências negativas, mas nestes estudos nenhuma frequência negativa foi observada.

As frequências e espectros de IV mostram que as duas substâncias têm comportamento muito similar e novamente a carboxila adicional no ácido Melaleucico é a responsável pela pequena diferença nos resultados. Os resultados teóricos, que podem ser observados como gráficos comparativos na **Figura 47**, refletem dados muito próximos para as duas substâncias por conta do elevado grau de similaridade (simetria estrutural e eletrônica). A contribuição da carboxila adicional em $C_{(14)}$ é praticamente simétrica com relação a outra carboxila em $C_{(17)}$ e o resultado é basicamente a modificação das intensidades de alguns sinais e da posição desses sinais nas regiões espectrais. Se houvesse somente a técnica de IV para o estudo dessas substâncias, é provável que alguns pesquisadores propusessem que os espectros foram gerados para a mesma substância e que as pequenas diferenças corresponderem a erros aleatórios ou diferenças metodológicas e analíticas. A sobreposição dos espectros para as duas substâncias mostra que há, de fato, uma grande similaridade entre as estruturas no que diz respeito ao comportamento espectroscópico, neste caso o IV. O AM1 descreve os dois ácidos orgânicos quase que igualmente, o que era esperado, já que a maior parte da estrutura é muito semelhante, e o grupo diferencial contribui para as vibrações de forma equivalente ao $C_{(28)}OOH$, que existe em ambos os ácidos orgânicos.

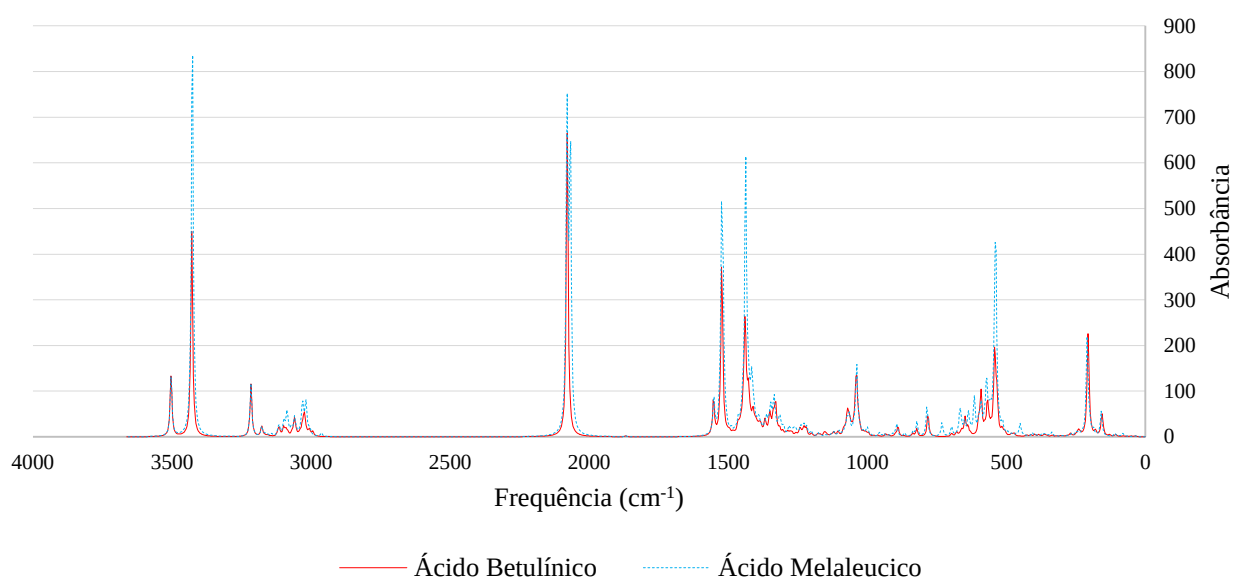


Figura 47. Espectros teóricos de IV para os ácidos Betulínico e Melaleucico (AM1, sem solvatação).

Outro aspecto interessante é o do efeito da formação de clusters sobre a forma dos espectros de IV. Foram comparados no presente trabalho somente os espectros de IV para 1MC1 e 3MC7 (**Figuras 48 e 49**), por que a estrutura de três moléculas teve a maior estabilização e seria a formadora de clusters maiores para o ácido Melaleucico. O aspecto mais notável é que os sinais associados às vibrações de carboxilas (mais à esquerda nos espectros de ambos os ácidos orgânicos) sofrem deslocamentos para a direita, ou seja, ocorrem em frequências mais baixas. Além disso, a intensidade ou absorbância do sinal é aumentada substancialmente nos sistemas 3MC7, o que é consistente com o fato de existirem mais grupos para vibrar simetricamente. Esses resultados indicam que as vibrações dos grupos polares em sistemas 3MC7 ocorrem com menor energia, ou seja, tais estados vibracionais podem ser mais facilmente alcançados por processos de excitação. O desvio dos espectros com relação a literatura torna inviável a confirmação de qual forma (1MC1, 2MC2 ou 3MC7) seria mais provável num ambiente real, mas esses dados indicam que as vibrações para esses grupos podem ocorrer com menor consumo energético para a forma aglomerada, com grupos polares formando ligações de hidrogênio.

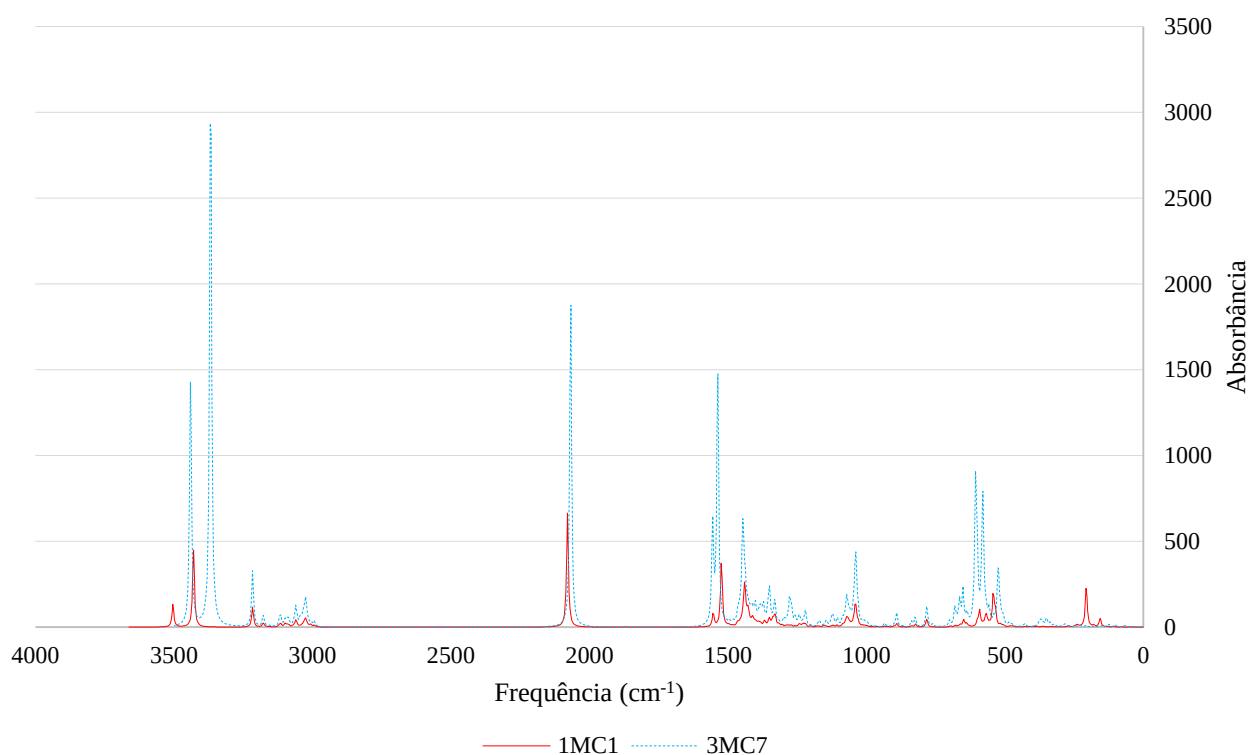


Figura 48. Espectros de IV teóricos com uma e três moléculas para o ácido Betulínico (AM1, sem solvatação).

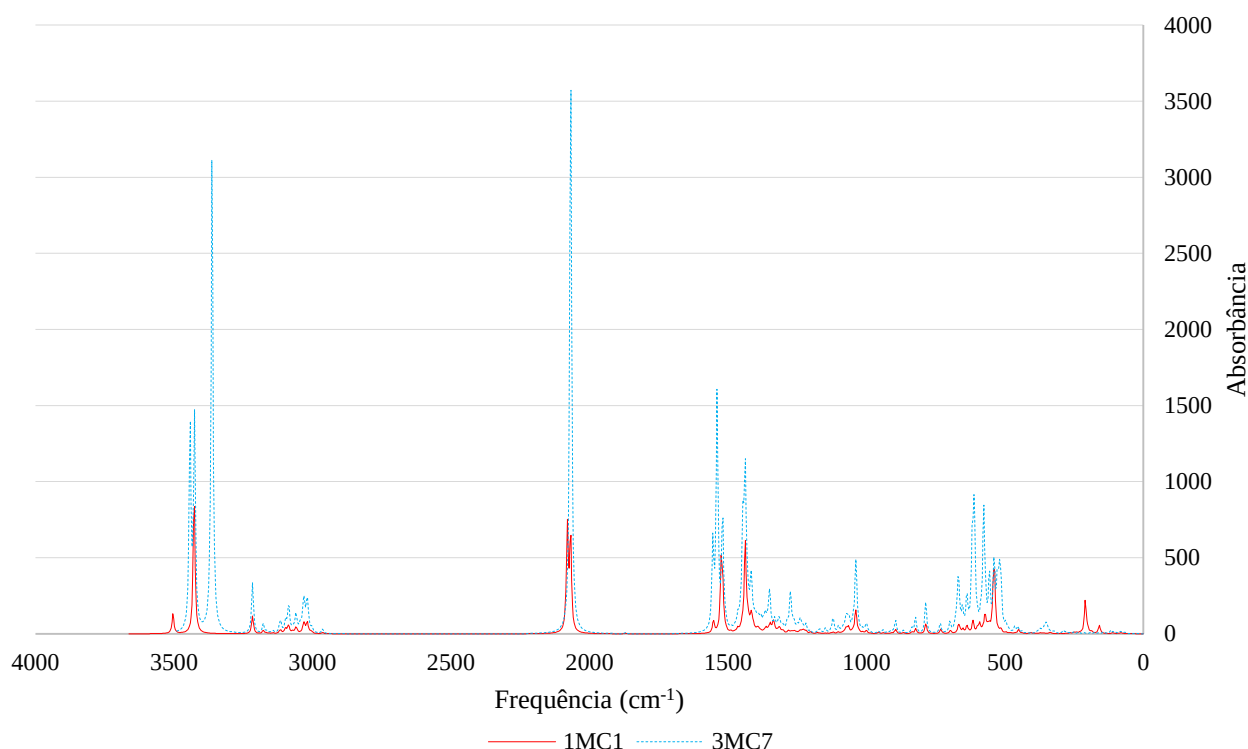


Figura 49. Espectros de IV teóricos com uma e três moléculas para o ácido Melaleucico (AM1, sem solvatação).

Na **Figura 50** encontram-se gráficos com comparações entre espectros de Raman obtidos com abordagem B3LYP/3-21G//AM1 para os ácidos orgânicos. Essa abordagem relativamente simples permitiu cálculos eficientes e que demonstraram boa acurácia. Comparando-se as regiões dos picos teóricos e bandas experimentais, verifica-se que há uma grande coerência dos resultados, com uma boa reprodução espectral (**Figura 51**). Usando-se os espectros publicados por Pînzaru¹²³ e colaboradores (2002), pode-se fazer algumas comparações. Os espectros de Raman, por exemplo, exibem os sinais teóricos mais intensos na região entre 3.250 cm^{-1} e 2.750 cm^{-1} , aproximadamente a mesma região experimental. O resto dos sinais mais significativos se distribui entre 0 e 1.750 cm^{-1} , tanto nos dados teóricos quanto experimentais. Os dois sinais teóricos de Raman evidentes na faixa de 3.800 cm^{-1} para os ácidos orgânicos não foram explorados por Pînzaru¹²³. A forma como os picos se distribuem e os sinais mais expressivos possuem correlação perceptível, tanto para o IV quanto para o Raman. Alguns sinais do IV podem ser profundamente influenciados pelo ambiente molecular condensado do estado sólido, onde a estrutura empacotada deve de alguma forma modificar a maneira como as moléculas vibram e se torcem. Esses aspectos não são considerados ou reproduzidos de maneira apropriada na QQC com as abordagens SE e DFT aplicadas. Os dados teóricos obtidos são referentes a moléculas que, além de isoladas no espaço, estão em condição ideal. Ainda assim, conseguiu-se reproduzir com qualidade os espectros de IV e Raman.

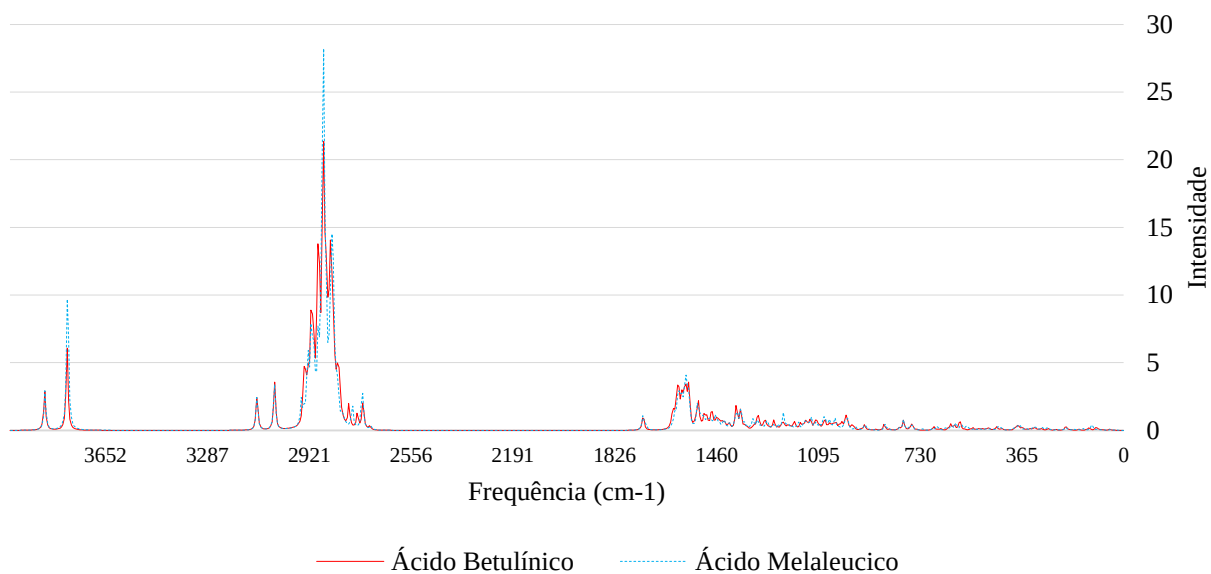


Figura 50. Espectros de Raman teóricos para sistema 1MC1 dos ácidos orgânicos (B3LYP/3-21G//AM1, sem solvatação).

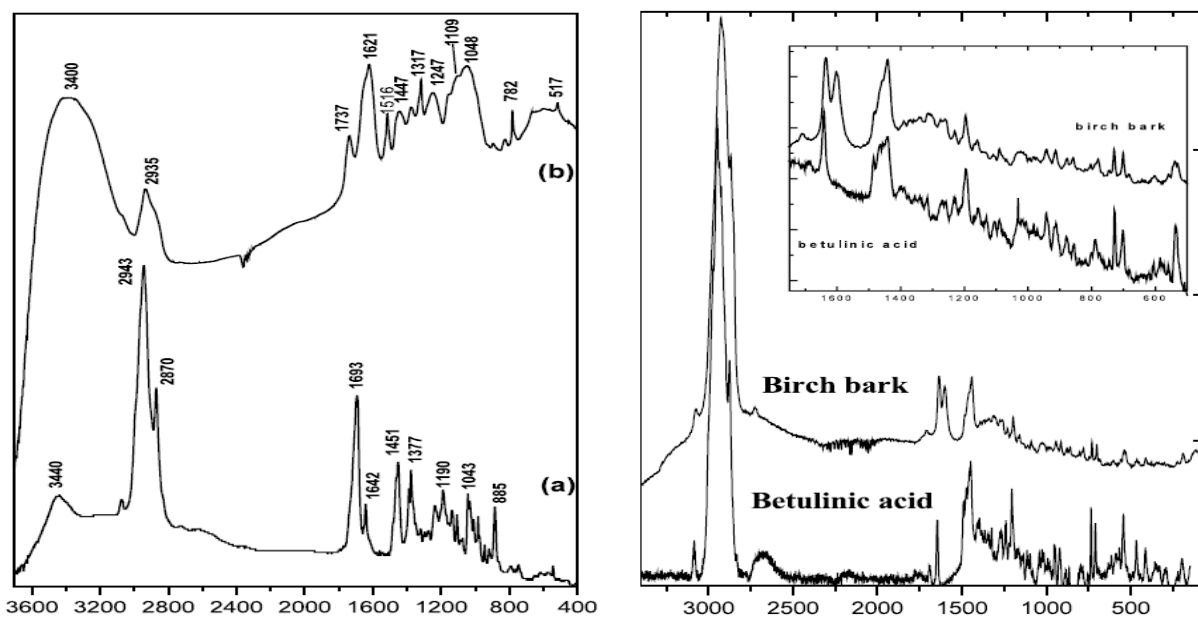


Figura 51. Espectros experimentais de IV (*Esquerda*, sendo o “a” correspondente ao espectro do ácido Betulínico) e de Raman (*Direita*) publicados por Pînzaru¹²³.

Na **Figura 52**, espectros teóricos e experimentais são comparados por Fălămaș⁵² e colaboradores (2011) com o intuito de demonstrar o quão aproximado o modelo quântico pode ser. Usou-se no trabalho citado nível de teoria DFT, com o funcional B3LYP, e conjunto de funções de base 6-31G(d)⁵². A molécula estudada foi a Betulina, um precursor do ácido Betulínico que conserva grande parte do esqueleto estrutural dessa classe de moléculas. A Betulina é um análogo muito próximo

dos ácidos Betulínico e Melaleucico, e os resultados refletem isso através da coerência entre os espectros obtidos no presente trabalho.

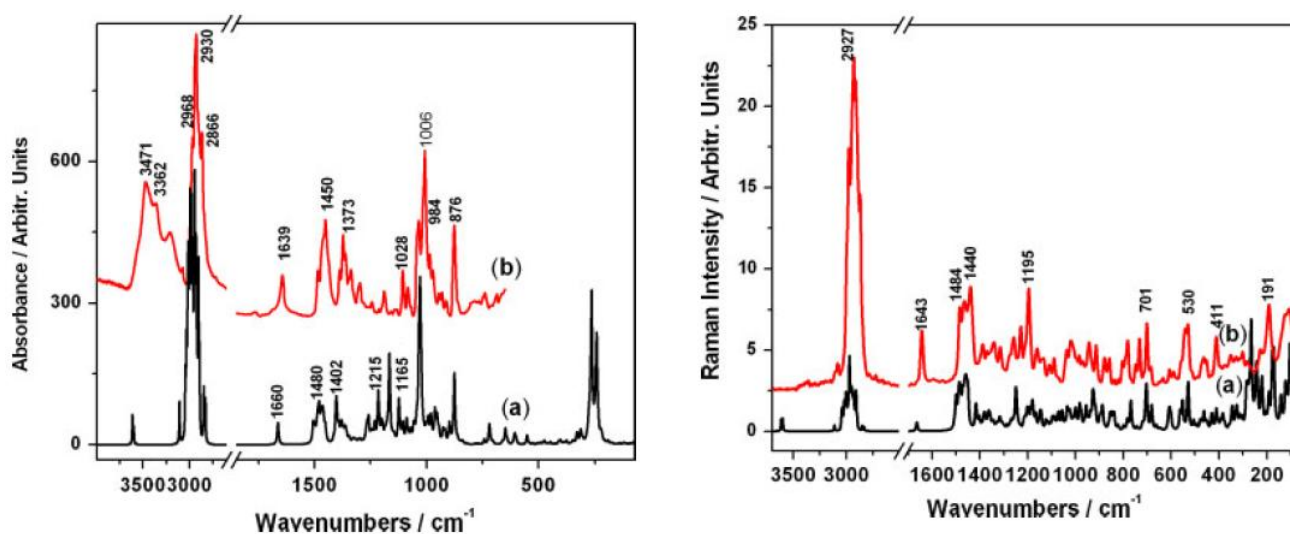


Figura 52. Comparações de espectros teóricos, em vermelho, com espectros experimentais de IV (*Esquerda*) e Raman (*Direita*) sendo o “a” correspondente ao espectro da Betulina, publicados por Fălămaş⁵².

Com o uso do *GaussView*, observam-se as vibrações moleculares de maneira dinâmica, e pode-se facilmente associar os dados à certos átomos e regiões estruturais. As frequências de vibrações são então atribuídas a grupos específicos, o que permite a realização de estudos comparativos mais interessantes (**Tabela 33**). Verifica-se que os desvios com relação a dados experimentais são relativamente pequenos. Além da proximidade desses dados, a análise da dinâmica de vibração indica justamente que o comportamento dos grupos funcionais gera os sinais previstos. Os sinais associados a estiramentos e dobramentos são reflexo da vibração quântica dos núcleos nos sistemas moleculares e os resultados obtidos mostram que há uma coerência dos descritores mecânico-quânticos para essas propriedades, mesmo considerando a diferença do ambiente molecular experimentado.

Tabela 33. Frequências vibracionais (em cm⁻¹) para as regiões polares dos ácidos Betulínico e Melaleucico (AM1, sem solvatação).

Região da Vibração	Tipo de Vibração	Ácido Betulínico			Ácido Melaleucico		
		Teórico	Experimental*	Desvio (%)	Teórico	Experimental*	Desvio (%)
$O_{(1)}H_{(1)}$	Estiramento	3503,68	3438,00	1,91	3503,45	3438,00	1,90
$O_{(2)}H_{(2)}$	Estiramento	3429,18	3438,00	0,26	3427,65	3438,00	0,30
$O_{(4)}H_{(14)}$	Estiramento	-	-	-	3426,94	-	-
$C_{(20)}C_{(29)}$	Estiramento	1869,15	1693,00	10,40	1869,48	1693,00	10,42
$C_{(26)}-H$	Dobramento	1495,40	1451,00	3,06	1472,79	1451,00	1,50

*Publicado por Pînzaru¹²³.

Outra técnica importante para análise de estrutura molecular e que também está muito associada ao comportamento quântico é a RMN. O fundamento associado a técnica RMN está associado à uma propriedade interessante das partículas subatômicas. Os prótons, assim como os elétrons, possuem a propriedade intrínseca de spin. A combinação de todos os componentes de spin nuclear resulta em um spin total⁵⁵. A técnica experimental se baseia na possibilidade de excitar-se os spins nucleares dos diferentes átomos em moléculas e o processo chave envolve uma absorção energética seguida do decaimento ou relaxamento do vetor para a condição de menor energia. Mede-se a radiação associada ao relaxamento e associa-se as magnitudes à blindagem que tais núcleos sofrem por conta da contribuição do spin eletrônico. Essa blindagem, naturalmente, depende muito do tipo de átomo analisado e também do ambiente eletrônico que este átomo experimenta na molécula. Assim, com valores padronizados é possível se definir que tipos de núcleos estão presentes no sistema. O método teórico para a reprodução dos tensores de blindagem é apropriadamente definido em termos de torques. Calcula-se a força teórica necessária para modificar a orientação de spin quando em condições magnéticas específicas e pré-definidas no método computacional. Os valores teóricos são ajustados com base em dados teóricos e experimentais obtidos para uma referência, no caso o TMS. Assim, monta-se o espectro de RMN com os deslocamentos aproximados. A RMN representa uma grande potência no estudo das estruturas moleculares e tem sido muito desenvolvida e aplicada em diversas áreas de pesquisa, o que inclui a QT^{4,147,171}. Ela representa um dos componentes mais notáveis no arsenal de análise química por sua capacidade de interagir com a matéria de maneira não destrutiva e suficientemente sensível, podendo inclusive ser utilizada em condições de reação química e sem afetar diretamente o processo. Mesmo sendo uma técnica vantajosa, a RMN ainda está sujeita a limitações experimentais. Em alguns casos, as impurezas do material analisado não podem ser totalmente removidas, e os dados acabam por ser incorretos ou difíceis de processar. Nestas situações, é comum o uso de aproximações ou dados padrão e de literatura, mas em ambos os casos há o risco de se estar cometendo erros de análise¹⁵⁵. Além disso, a RMN na prática é aplicável quando tipos específicos de núcleos estão presentes, o que limita as possibilidades analíticas da técnica.

O grande interesse em se reproduzir dados de blindagem de spin nuclear está na possibilidade de prever o comportamento que leva aos dados experimentais, porque em algumas situações surgem sinais difíceis de interpretar com base na estrutura e na química das substâncias. Isso significa que, com o uso dos descritores apropriados do modelo, pode-se explicar e detalhar com maior domínio as características que regem tais propriedades atômico-moleculares, as quais originam esses fenômenos. Essas informações poderiam ser ajustadas para melhorar a qualidade de espectros experimentais. Conseguiu-se reproduzir de maneira satisfatória e coerente os espectros de C-RMN (**Tabela 34**) para ambos os ácidos orgânicos, considerando-se solvatação por CHCl_3 no PCM. Os sinais foram

comparados aos dados obtidos na revisão publicada de Cichewicz³³, mas o autor informa que os dados foram obtidos em solvente Piridina, que é um solvente nitidamente diferente do CHCl₃.

Tabela 34. Deslocamentos de C-RMN (CSGT) para sistemas 1MC1 (B3LYP/6-311++G(2d,p)//AM1, com solvatação: CHCl₃-PCM).

Deslocamentos Experimentais* (δ)	Carbonos	Ácido Betulínico			Ácido Melaleucico		
		Deslocamentos Teóricos (δ)	Diferença**		Deslocamentos Teóricos (δ)	Diferença**	
			Δδ	%		Δδ	%
39,3	1	46,50	7,20	18,31	45,94	6,64	16,89
28,3	2	32,85	4,55	16,07	32,78	4,48	15,84
78,1	3	84,51	6,41	8,21	84,34	6,24	7,99
39,5	4	40,24	0,74	1,87	40,17	0,67	1,69
56,0	5	60,51	4,51	8,06	60,17	4,17	7,45
18,8	6	25,39	6,59	35,04	25,04	6,24	33,19
34,9	7	40,32	5,42	15,53	45,61	10,71	30,70
41,1	8	39,69	1,41	3,43	40,04	1,06	2,59
51,0	9	55,45	4,45	8,72	57,17	6,17	12,11
37,6	10	36,63	0,97	2,58	36,69	0,91	2,42
21,2	11	26,98	5,78	27,24	27,14	5,94	28,01
26,2	12	30,62	4,42	16,86	32,27	6,07	23,18
38,7	13	42,44	3,74	9,66	45,82	7,12	18,41
42,9	14	41,15	1,75	4,08	60,98	18,08	42,14
30,3	15	36,18	5,88	19,42	34,93	4,63	15,29
32,9	16	40,34	7,44	22,62	43,22	10,32	31,38
56,6	17	59,86	3,26	5,76	59,14	2,54	4,49
49,8	18	54,59	4,79	9,62	58,28	8,48	17,03
47,8	19	54,78	6,98	14,61	54,07	6,27	13,11
151,3	20	161,78	10,48	6,93	161,59	10,29	6,80
31,2	21	36,17	4,97	15,93	36,17	4,97	15,93
37,6	22	43,32	5,72	15,22	43,33	5,73	15,24
28,7	23	34,40	5,70	19,87	34,41	5,71	19,91
16,3	24	22,94	6,64	40,73	23,12	6,82	41,87
16,4	25	23,80	7,40	45,15	24,16	7,76	47,32
16,4	26	20,47	4,07	24,80	22,58	6,18	37,69
14,9	27	17,72	2,82	18,96	192,60	177,70	1192,60
178,8	28	192,51	13,71	7,67	192,92	14,12	7,89
109,9	29	116,22	6,32	5,75	116,11	6,21	5,65
19,5	30	23,10	3,60	18,44	23,32	3,82	19,60

*Publicado na revisão de Cichewicz³³.

**Com relação aos dados da literatura³³.

Verifica-se que a grande maioria dos sinais teóricos é comparável aos experimentais, com diferenças mais expressivas ($\Delta\delta > 7$) em C₍₁₎, C₍₁₆₎, C₍₂₅₎, C₍₂₀₎ e C₍₂₅₎ para o ácido Betulínico e em C₍₇₎, C₍₁₃₎, C₍₁₄₎, C₍₁₆₎, C₍₁₈₎, C₍₂₀₎, C₍₂₅₎, C₍₂₇₎ e C₍₂₇₎ para o ácido Melaleucico (**Figura 53**). A relação entre os sinais com desvios expressivos e o total de sinais trabalhados é de 14/60 e indica que a maior parte dos dados de C-RMN teóricos estão sendo bem descritos com relação aos dados experimentais. Ocorrem mais desvios com relação aos dados do ácido Melaleucico, o que é natural considerando-se a substancial diferença em C₍₁₄₎. As diferenças mais intensas entre sinais teóricos e experimentais

ocorrem, como esperado, para o ácido Melaleucico nas posições C₍₁₄₎ e C₍₂₇₎ (marcadas com pontos pretos na **Figura 53**), e os outros sinais apresentam desvios menores, um indicativo de que a carboxila adicional deve estar afetando pouco a blindagem eletrônica do esqueleto lupano dos ácidos orgânicos. Verifica-se uma blindagem muito próxima (δ de aproximadamente 192) para o ácido Melaleucico em C₍₂₇₎ e C₍₂₈₎, o que é esperado com base na química dessas regiões.

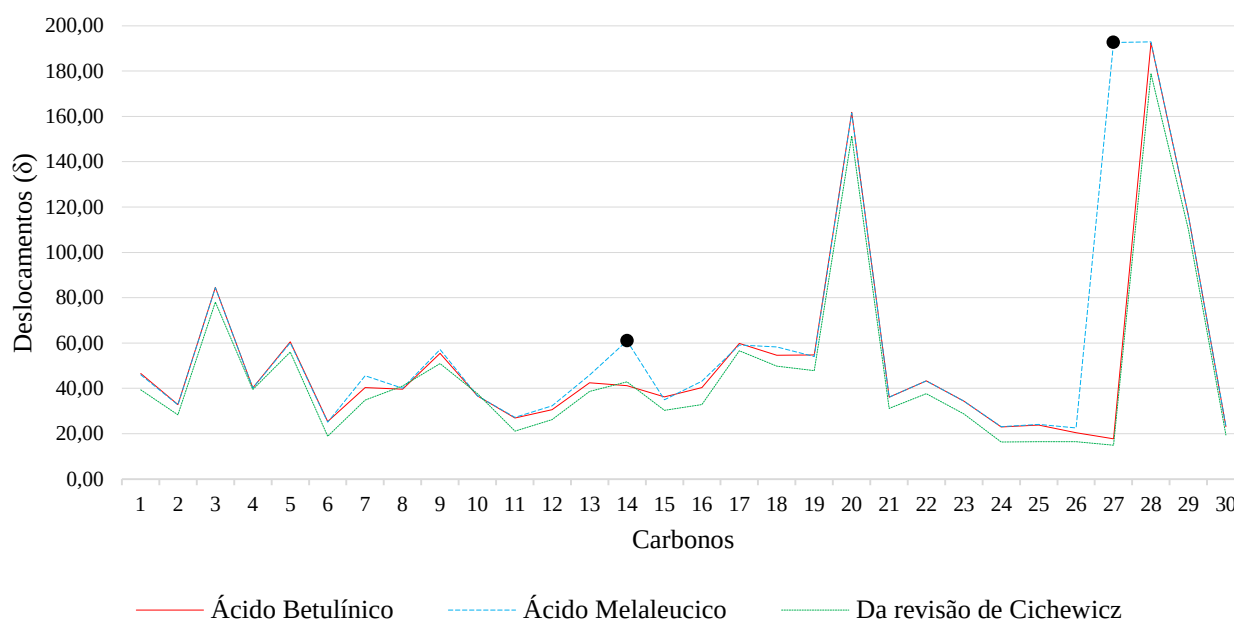


Figura 53. Comparação entre os sinais de C-RMN (CSGT) calculados e os sinais obtidos experimentalmente³³ (B3LYP/6-311++G(2d,p)//AM1, com solvatação: CHCl₃-PCM).

Embora seja possível verificar os sinais de RMN para oxigênio e hidrogênio, esses resultados não foram estudados no presente trabalho. Os sinais de hidrogênio não são bem descritos pelas abordagens quânticas aplicadas e os sinais de oxigênio não são obtidos experimentalmente, de maneira que não poderia ser feita a comparação. Ainda assim, os dados de carbono são muito úteis para a análise da qualidade dos métodos na descrição da estrutura eletrônica e nuclear. Geralmente, os desvios associados à descrição de espectros de C-RMN são da ordem de 3% a 10%^{12,45,69,171}. Acima desses valores, suspeita-se que a metodologia de otimização ou o próprio método de cálculo de RMN deva ser revisado, porque alguns tipos de estrutura não são bem reproduzidos por algumas metodologias da QQC devido basicamente a efeitos de correlação negligenciados ou incompletamente descritos.

Os desvios observados para os dados teóricos podem ser aceitos considerando inicialmente a diferença do meio de solvatação. No entanto, há outros aspectos que também podem estar contribuindo para os desvios nos dados. Os resultados experimentais são frutos de análise populacional no sistema, e as contribuições de interações intermoleculares são influentes. Tais efeitos modificam a maneira

como os núcleos respondem a excitação magnética e o resultado final tem uma diferença com relação a molécula isolada. Outro aspecto interessante que se pode considerar e que está muito relacionado às interações intermoleculares é justamente a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio. Como observado para os 3MC7, a formação de estruturas aglomeradas gera anéis de seis membros com maior densidade eletrônica. Se esses anéis estiverem de alguma forma recebendo densidade eletrônica da estrutura, seria natural que a blindagem sobre o átomo de carbono $C_{(28)}$ fosse maior. Os resultados mostram que os sistemas 1MC1 tem o $C_{(28)}$ com menor blindagem que as observadas experimentalmente. Pode-se, através desta análise, supor que no ambiente experimental ocorra um aumento da blindagem do $C_{(28)}$ por conta de algum efeito externo que não ocorre em moléculas isoladas (1MC1). Tal argumento indica que as interações intermoleculares ocorrem nas regiões polares dessas substâncias.

Existem outras metodologias que conseguem também descrever de maneira satisfatória os tensores de blindagem de RMN e que podem exigir menor custo computacional por serem descritores específicos para essas propriedades. Tais sistemas são comumente implementados em softwares próprios para cálculos de RMN, os quais já vem com alguns ajustes e parâmetros pré-definidos e que muitas vezes já consideram alguns aspectos estruturais característicos ou ainda a influência do solvente utilizado. Embora o uso desses softwares seja incentivado pela maior precisão e menor custo computacional, a fundamentação teórica que dá sustento a tais métodos ainda é a QQC⁷⁶.

5.4. *Propriedades Teóricas de Interação entre Fármacos e Enzimas*

Estudos como o MD têm sido extremamente úteis para a análise teórica do modo mais provável de encaixe substrato-enzima. Métodos experimentais baseados em constantes de equilíbrio do complexo substrato-enzima e também estudos de DRX podem fornecer informações acerca do encaixe e da geometria, mas os resultados são limitados a aproximações que são grosseiras para o nível molecular. O DRX, por exemplo, lida com um ambiente condensado e quase sem dinâmica, o que são condições muito diferentes da forma solvatada e de maior cinética experimentada pelos sistemas em condição de reação. Ainda assim, esses estudos são de grande importância para a proposição inicial de modelos de mecanística de reação para processos envolvendo moléculas tão grandes como proteínas e enzimas. O suporte da QT para o estudo desses fenômenos moleculares é útil na predição mais apropriada da dinâmica do processo de formação e estabilização do complexo substrato-enzima. As menores energias correspondem à maior estabilização, ou seja, aos melhores “encaixes”. Pode-se, naturalmente, associar essa estabilização à uma afinidade substrato-enzima.

Foram estudadas as afinidades substrato-enzima para os ácidos Betulínico e Melaleucico em interação com a enzima PLA₂ em diferentes formas cristalinas publicadas^{148,149}. Como mencionado no

subitem “2.3” da revisão de literatura, a publicação de Bernard²⁰ dá um indício interessante de que o ácido Betulínico interage bem com a enzima PLA₂. A escolha desta enzima para estudo, conforme descrição do autor, baseia-se no fato de que, dentre os muitos complexos PLA₂ cristalizados existentes no PDB, as quatro selecionados fazem parte de um conjunto onde a estrutura possui uma cavidade exposta no sítio ativo capaz de receber com certa facilidade o substrato. Os resultados de Bernard²⁰ incentivaram o uso da abordagem MD para avaliar comparativamente as afinidades dos dois ácidos orgânicos, e a rapidez das metodologias em MM garantiram um tratamento rápido destas grandes proteínas. No presente trabalho, utilizou-se apenas duas estruturas do PDB, e comparou-se as afinidades dos ligantes padrões com as afinidades dos ácidos Betulínico e Melaleucico. Embora nas estruturas originais do PDB os cristais contivessem moléculas de H₂O (cristais hidratados), as enzimas em sua forma natural, mesmo solubilizadas, tendem a ter seus sítios ativos não hidratados, pois são regiões predominantemente hidrofóbicas da macromolécula. A observação de moléculas de água em estudos de DRX para complexos de proteínas cristalizadas é fruto basicamente da dinâmica ou cinética de cristalização, mas acredita-se que em solução as moléculas do solvente fiquem afastadas dos sítios ativos. Essa condição permitiu que os cálculos de MD procedessem sem a consideração das moléculas de H₂O.

Os resultados apresentados na **Tabela 35** são superficiais (necessitam de continuidade e comparação com outros substratos), mas demonstram a similar estabilidade associada ao acoplamento. Em estudos futuros, outros substratos serão utilizados com a mesma metodologia para a comparação dos valores energéticos e ajuste do sistema de acoplamento. Uma proposta de cálculo envolve o uso de uma molécula que interaja bem com a enzima e que se ligue fortemente a ela, causando sua inatividade teórica. Esses resultados irão indicar se a metodologia MD está reproduzindo bem o acoplamento e se os ácidos orgânicos estão refletindo a atividade aproximada.

Tabela 35. Valores de afinidade (em kcal/mol) entre algumas moléculas e a enzima PLA₂ (AutoDock Vina).

Modo de Encaixe	1FDK*			1MKV*		
	Ligante Padrão**	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico	Ligante Padrão**	Ácido Betulínico	Ácido Melaleucico
1	-5,9	-6,4	-5,6	-6,0	-6,6	-6,2
2	-5,7	-6,0	-5,6	-5,7	-6,5	-5,9
3	-5,5	-5,7	-5,4	-5,7	-6,2	-5,8
4	-5,5	-5,6	-5,4	-5,6	-6,2	-5,5
5	-5,5	-5,5	-5,2	-5,6	-5,7	-5,4

*Codificação da enzima no PDB (estruturas obtidas experimentalmente por DRX).

**Fragmento com o qual a proteína estava complexada durante os estudos de DRX^{148,149}.

Como verificado nos dados da **Tabela 35**, os ácidos Betulínico e Melaleucico exibem afinidades próximas, quando comparadas aos dois ligantes padrões estudados em cada sistema substrato-enzima. Esses dados mostram que, em teoria, os encaixes de ambas as substâncias em uma mesma enzima levariam a estabilizações comparáveis. Para a maioria dos casos, a diferença entre as afinidades não é tão grande a ponto de poder ser usada como argumento para a baixíssima atividade do ácido Melaleucico. Os dados da **Tabela 35** poderiam ser confirmados experimentalmente por análise da constante de formação do complexo substrato-enzima, o qual informaria a tendência no acoplamento entre os ácidos orgânicos e a enzima em solução¹²⁸. Além disso, deveria ser confirmada a identidade do complexo substrato-enzima, o que poderia ser feito por estudos de DRX ou ainda pela análise das massas relacionadas ao complexo e a cada molécula. Esse estudo teórico e experimental combinado pode ser viabilizado e incrementaria valor científico a análise destes dois ácidos orgânicos. Com base nos dados teóricos de afinidade, a melhor suposição para um resultado experimental seria a de que, no equilíbrio de formação de complexo, os dois ácidos orgânicos teriam constante de acoplamento comparáveis. No entanto, os dados experimentais de atividade, que são diretamente associados a essa constante de acoplamento, indicam o contrário¹⁰⁷. Se, em teoria, as duas substâncias tenderiam a interagir com uma enzima de forma equivalente ou comparável, deve haver algum outro fator influenciando a atividade, por que experimentalmente as duas substâncias exibem uma real e acentuada diferença. Assim, os cálculos de acoplamento substrato-enzima podem ser usados como argumento e justificativa para a proposição da teoria baseada nos clusters.

Os resultados de MD são relativamente fáceis de se obter (exigem muito menos recurso computacional que os mais simples métodos SE) e o software utilizado, o AutoDock Vina, é gratuito para trabalhos acadêmicos. Por considerarem os átomos como cargas pontuais que interagem entre si no espaço, a resolução dos problemas de interações na MM é mais simples e pode facilmente ser aplicada a sistemas grandes como proteínas e enzimas. A principal razão para o uso da metodologia MD no presente estudo foi justamente a facilidade para o tratamento dos sistemas maiores. Esse tipo de estudo, da interação substrato-enzima, não poderia ser realizado em tempo hábil usando-se as abordagens corriqueiras da QQC. Até mesmo os modelos mais básicos SE não são indicados para sistemas tão grandes, com tantos átomos e, conseqüentemente, tantos elétrons.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem poucos estudos com o ácido Melaleucico, um indicativo de que a sua baixa atividade causa o desinteresse por seu tratamento adequado em pesquisa experimental e teórica. São poucos também os estudos teóricos com os dois ácidos orgânicos explorados no presente trabalho, mesmo com o ácido Betulínico sendo tão citado como agente inibidor para uma série de doenças. Os resultados energéticos e estruturais indicam que a formação de clusters é possível para ambas as moléculas, mesmo em condição de solvatação. Os sistemas de três moléculas ocorrem com a formação de um anel de seis membros e são mais estáveis que os sistemas de duas moléculas. A reprodução de dados de estrutura, espectros de IV e Raman, e também de C-RMN ocorre com coerência e precisão com relação a dados experimentais. Essa conclusão reforça a ideia de que o modelo teórico baseado na QQC com métodos SE e DFT reproduz com boa qualidade o comportamento molecular dessas substâncias. Os dados energéticos indicam que as moléculas isoladas solvatadas seriam mais estáveis que os sistemas de duas e três moléculas, também solvatados. No entanto, o ácido Melaleucico pode formar clusters cada vez maiores e mais estáveis do que aqueles formados por sistemas de três moléculas do ácido Betulínico, e por isso clusters maiores do ácido Melaleucico devem ser estudados. A continuação destes estudos procederá com a elaboração e estudo teórico de sistemas maiores e mais estáveis do ácido Melaleucico, sua estabilidade com solvatação e ainda sua tendência em se acoplar a uma enzima específica. Também devem ser analisados os derivados destes ácidos orgânicos para verificação de perceptíveis relações entre propriedades quânticas e atividade bioquímica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adamczyk-Wozniak, A.; Cyranski, M. K.; Fraczak, B. T.; Lewandowska, A.; Madura, I. D.; Sporzynski, A.; *Tetrahedron* **2012**, 3761-3767.
2. Alemán, C.; Muñoz-Guerra, S.; *Polímeros: Ciência e Tecnologia* **2003**, 250-264.
3. Alexandrov, V.; Brunner, D.; Hanania, T.; Leahy, E.; *European Journal of Pharmacology* **2015**, 82-89.
4. Alkorta, I.; Elguero, J.; Mó, O.; Yáñez, M.; Bene, J. E. D.; *Chemical Physics Letters* **2005**, 411-415.
5. Andrade, C. H.; Trossini, G. H. G.; Ferreira, E. I.; *Revista Eletrônica de Farmácia* **2010**, 1-23.
6. Aquino, A. J. A.; Tunega, D.; Haberhauer, G.; Gerzabek, M. H.; Lischka, H.; *The Journal of Physical Chemistry A* **2002**, 1862-1871.
7. Arroio, A.; Honório, K. M.; Silva, A. B. F.; *Química Nova* **2010**, 694-699.
8. Atkins, P.; De Paula, J.; **Physical Chemistry**. Estados Unidos da América: editora Oxford University. 8ª Edição, 2006.
9. Balci, F. M.; Uras-Aytemiz, N.; Escribano, R.; Gómez, P. C.; *Computational and Theoretical Chemistry* **2014**, 71-77.
10. Baratto, L. C.; Porsani, M. V.; Pimentel, I. C.; Netto, A. B. P.; Paschke, R.; Oliveira, B. H.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 121-131.
11. Barbosa, A. G. H.; *Revista Virtual de Química* **2009**, 212-226.
12. Barros, A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; *Tetrahedron* **2004**, 6513-6521.
13. Basso, E. A.; Oliveira, P. R.; Caetano, J.; Schuquel, I. T. A.; *Journal of Brazilian Chemical Society* **2001**, 215-222.
14. Becke, A. D.; *Physical Review A* **1988**, 3098-3100.
15. Bejar, E.; Amarquaye, A.; Che, C. T.; Malone, M. H.; Fong, H. H. S.; *International Journal of Pharmacognosy* **1995**, 25-32.
16. Belkova, N. V.; Dub, P. A.; Baya, M.; Houghton, J.; *Inorganica Chimica Acta* **2007**, 149-162.
17. Bell, S.; Dines, T. J.; Chowdhry, B. Z.; Withnall, R.; *Journal of Chemical Education* **2007**, 1364-1370.
18. Benedetti, P. G.; Fanelli, F.; *Drug Discovery Today* **2010**, 859-866.
19. Bernard, P.; Pintore, M.; Berthon, J.; Chrétien, J. R.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, 1-19.
20. Bernard, P.; Scior, T.; Didier, B.; Hibert, M.; Berthon, J.; *Phytochemistry* **2001**, 865-874.
21. Brandao, M. G. L.; Lacaille-Dubois, M.; Teixeira, M. A.; Wagner, H.; *Phytochemistry* **1992**, 352-354.
22. Bürgi, T.; Baiker, A.; *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 12920-12926.
23. Cardoso, S. W.; Torres, T. S.; Santini-Oliveira, M.; Marins, L. M. S.; Veloso, V. G.; Grinsztejn, B.; *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* **2013**, 464-479.
24. Carey, F. A.; Giuliano, R. M.; **Organic Chemistry**. Estados Unidos da América: editora McGraw-Hill. 8ª Edição, 2011.
25. Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; **Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms**. Estados Unidos da América: editora Springer. 5ª Edição, 2007.
26. Carvalho, I.; Pupo, M. T.; Borges, A. D. L.; Bernardes, L. S. C.; *Química Nova* **2003**, 428-438.
27. Chaudoir, S. R.; Fisher, J. D.; Simoni, J. M.; *Social Science & Medicine* **2011**, 1618-1629.
28. Chen, C.; Li, W. Z.; Song, Y. C.; Weng, L. D.; Zhang, N.; *Computational and Theoretical Chemistry* **2012**, 85-92.

29. Chien, N. Q.; Hung, N. V.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S.; Tan, G. T.; *Journal of Natural Products* **2004**, 994-998.
30. Chopra, C. S.; Cole, A. R. H.; Theiberg, K. J. L.; White, D. E.; Arthur, H. R.; *Tetrahedron* **1965**, 1529-1536.
31. Chopra, C. S.; Fuller, M. W.; Thieberg, K. J. L.; Shaw, D. C.; White, D. E.; Hall, S. R.; Maslen, E. N.; *Tetrahedron Letters* **1963**, 1847-1852.
32. Chopra, C. S.; White, D. E.; *Tetrahedron* **1966**, 897-901.
33. Cichewicz, R. H.; Kouzi, S. A.; *Medicinal Research Reviews* **2004**, 90-114.
34. Civalleri, B.; Zicovich-Wilson, C. M.; Valenzano, L.; Ugliengo, P.; *The Royal Society of Chemistry* **2008**, 1-6.
35. Costa, M. S.; Kiralj, R.; Ferreira, M. M. C.; *Química Nova* **2007**, 25-31.
36. Cramer, C. J.; ***Essentials of Computational Chemistry: Theory and Models***. Inglaterra: editora Wiley. 2ª Edição, 2004.
37. Csizmadia, I. G.; Enriz, R. D.; *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2000**, 1-2.
38. Dalai, S.; Rana, A.; Chowdhuri, D. S.; Bera, M.; Zangrando, E.; *Inorganica Chimica Acta* **2010**, 1052-1055.
39. Date, A. A.; Destache, C. J.; *Biomaterials* **2013**, 6202-6228.
40. Datta, S. N.; Ewig, C. S.; *Chemical Physics Letters* **1982**, 443-446.
41. Deshmukh, P. C.; Banik, A.; Angom, D.; *Theoretical Techniques in Atomic and Molecular Collision Physics* **2011**, 1-14.
42. Dewar, M. J. S.; Zebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 3902-3909.
43. Dobado, J. A.; Benkadour, N.; Melchor, S.; Portal, D.; *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2004**, 127-132.
44. Dobrowolski, J. Cz.; Mazurek, A. P.; *Chemical Physics Letters* **2001**, 60-66.
45. Dobrowolski, J. Cz.; Mazurek, A. P.; *International Journal of Quantum Chemistry* **1998**, 1009-1015.
46. Dokalik, A.; Kalchhauser, H.; Mikenda, W.; Schweng, G.; *Magnetic Resonance in Chemistry* **1999**, 895-902.
47. Drews, J.; *Science* **2000**, 1960-1964.
48. Duarte, H. A.; *Química Nova* **2001**, 501-508.
49. Duvoisin Jr., S.; Lima, I. C. V.; *Química Nova* **2011**, 1595-1603.
50. Echenique, P.; Alonso, J. L.; *Molecular Physics* **2008**, 1-64.
51. Enwerem, N. M.; Okogun, J. I.; Wambebe, C. O.; Okorie, D. A.; Akah, P. A.; *Phytomedicine* **2001**, 112-114.
52. Falamas, A.; Pinzaru, S. C.; Dehelean, C. A.; Peev, C. I.; Soica, C.; *Journal of Raman Spectroscopy* **2011**, 97-107.
53. Fereyduni, E.; Rofouei, M. K.; Kamaee, M.; Ramalingam, S.; Sharifkhani, S. M.; *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2012**, 193-201.
54. Ferreira, M. M. C.; Montanari, C. A.; Gaudio, A. C.; *Química Nova* **2002**, 439-448.
55. Foresman, J. B.; Frisch, A.; ***Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods***. Estados Unidos da América: editora Gaussian. 2ª Edição, 1996.
56. Francisco, J. S.; *Computational and Theoretical Chemistry* **2011**, 1.
57. Fujioka, T.; Kashiwada, Y.; Kilkuskie, R. E.; Cosentino, L. M.; Ballas, L. M.; Jiang, J. B.; Janzen, W. P.; Chen, I.; Lee, K.; *Journal of Natural Products* **1994**, 243-247.
58. Fulda, S.; Friesen, C.; Los, M.; Scaffidi, C.; Mier, W.; Benedict, M.; Nuñez, G.; Krammer, P. H.; Peter, M. E.; Debatin, K.M.; *Cancer Research* **1997**, 4956-4964.
59. Fulda, S.; *International Journal of Molecular Sciences* **2008**, 1096-1107.

60. Fulda, S.; Jeremias, I.; Steiner, H. H.; Pietsch, T.; Debatin, K.M.; *International Journal of Cancer* **1999**, 435-441.
61. Galembeck, S. E.; Caramori, G. F.; *Química Nova* **2003**, 957-959.
62. Geldenhuys, W. J.; Gaasch, K. E.; Watson, M.; Allen, D. D.; Van der Schyf, C. J.; *Drug Discovery Today* **2006**, 127-132.
63. Ghanemi, A.; *The Saudi Dental Journal* **2015**, 1-2.
64. Giannerini, T.; Soto, C. A. T.; Hollauer, E.; *Química Nova* **2004**, 206-212.
65. Goudreau, N.; Cameron, D. R.; Déziel, R.; Haché, B.; Jakalian, A.; Malenfant, E.; Naud, J.; Ogilvie, W. W.; O'Meara, J.; White, P. W.; Yoakim, C.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 2690-2700.
66. Guo, Y.; Jia, J.; Wang, X.H.; Ren, Y.; Wu, H.; *Chemical Physics* **2013**, 22-27.
67. Hall, S. R.; Maslen, E. N.; *Acta Crystallographic* **1965**, 265-279.
68. Hartl, M.; Daemen, L.; Hartl, H.; Brüdgam, I.; Eckert, J.; *Chemical Physics* **2013**, 87-94.
69. Helgaker, T.; Jaszuński, M.; Ruud, K.; *Chemical Reviews* **1999**, 293-352.
70. Hirshfeld, F. L.; *Theoretica Chimica Acta* **1977**, 129-138.
71. Hohenberg, P.; Kohn, W.; *Physical Review* **1964**, 864-871.
72. Holy, J.; Kolomitsyna, O.; Krasutsky, D.; Oliveira, P. J.; Perkins, E.; Krasutsky, P. A.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 6080-6088.
73. Huang, J.; Liu, C.; Tong, H.; Li, W.; Wu, D.; *Computational and Theoretical Chemistry* **2012**, 44-50.
74. Innocente, A. M.; Silva, G. N. S.; Cruz, L. N.; Moraes, M. S.; Nakabashi, M.; Sonnet, P.; Gosmann, G.; Garcia, C. R. S.; Gnoatto, S. C. B.; *Molecules* **2012**, 12003-12014.
75. Izadi, Z.; Tabrizchi, M.; Farrokhpour, H.; *Journal of Chemical Thermodynamics* **2013**, 17-23.
76. Jensen, F.; ***Introduction to Computational Chemistry***. Inglaterra: editora Wiley. 2ª Edição, 2007.
77. Kabo, G. J.; Pauheni, Y. U.; Voitkevich, O. V.; Blokhin, A. V.; Stepurko, E. N.; Kohut, S. V.; Voznyi, Y. V.; *Journal of Chemical Thermodynamics* **2015**, 101-110.
78. Kashiwada, Y.; Hashimoto, F.; Cosentino, L. M.; Chen, C.; Garrett, P. E.; Lee, K.; *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 1016-1017.
79. Kawata, M.; Ten-No, S.; Kato, S.; Hirata, F.; *Chemical Physics* **1996**, 53-67.
80. Kirchner, B.; Wennmohs, F.; Ye, S.; Neese, F.; *Current Opinion in Chemical Biology* **2007**, 134-141.
81. Kohn, W.; Sham, L. J.; *Physical Review* **1965**, 1133-1138.
82. Kopyra, J.; Szamrej, I.; Graupner, K.; Graham, L. M.; Field, T. A.; Sulzer, P.; Denifl, S.; Märk, T. D.; Scheier, P.; Fabrikant, I. I.; Braun, M.; Ruf, M.W.; Hotop, H.; *International Journal of Mass Spectrometry* **2008**, 130-141.
83. Kubicki, D.; Gryff-Keller, A.; Szczecinski, P.; *Journal of Molecular Structure* **2012**, 95-101.
84. Kumar, A.; Zhang, K. YJ.; *Methods* **2015**, 26-37.
85. Lake, J. E.; Currier, J. S.; *Lancet Infectious Diseases* **2013**, 964-975.
86. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G.; *Physical Review B* **1988**, 785-789.
87. Leung, C.H.; Ma, D.L.; *Methods* **2015**, 1-3.
88. Levine, I. N.; ***Quantum Chemistry***. Estados Unidos da América: editora Prentice Hall. 5ª Edição, 2000.
89. Lewars, E.; ***Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics***. Holanda: editora Springer. 2ª Edição, 2011.
90. Lima, J. C. B.; Morgon, N. H.; *Química Nova* **2010**, 195-202.
91. Lin, J.; Nakajima, T.; *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2003**, 161-167.

92. Lowe, J. P.; Peterson, K. A.; **Quantum Chemistry**. Estados Unidos da América: editora Elsevier. 3ª Edição, 2006.
93. Luque, F. J.; Zhang, Y.; Alemán, C.; Bachs, M.; Gao, J.; Orozco, M.; *The Journal of Physical Chemistry A* **1996**, 4269-4276.
94. Marrero-Ponce, Y.; Castillo-Garit, J. A.; Olazabal, E.; Serrano, H. S.; Morales, A.; Castañedo, N.; Ibarra-Velarde, F.; Huesca-Guillen, A.; Sánchez, A. M.; Torrens, F.; Castro, E. A.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, 1005-1020.
95. Masoudi-Nejad, A.; Asgari, Y.; *Seminars in Cancer Biology* **2014**, 1-9.
96. Matsumoto, Y.; Iwamoto, J.; Honma, K.; *Chemical Physics Letters* **2013**, 43-48.
97. Mayaux, J.F.; Bousseau, A.; Pauwels, R.; Huet, T.; Hénin, Y.; Dereu, N.; Evers, M.; Soler, F.; Poujade, C.; De Clercq, E.; Le Pecq, J.B.; *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* **1994**, 3564-3568.
98. Mealli, C.; *Comptes Rendus Chimie* **2005**, 1351-1352.
99. Mendoza-Huizar, L. H.; Palomar-Pardave, M.; Robles, J.; *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2004**, 187-194.
100. Milardi, D.; Pappalardo, M.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, 1-3.
101. Mohajeri, A.; *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2004**, 201-205.
102. Møller, K. B.; Rey, R.; Hynes, T.; *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, 1275-1289.
103. Mondal, S.; Ghara, M.; Chattaraj, P. K.; *Computational and Theoretical Chemistry* **2015**, 18-26.
104. Monte, S. A.; Ventura, E.; *Química Nova* **2011**, 527-534.
105. Morgon, N. H.; Custodio, R.; *Química Nova* **1995**, 44-55.
106. Morgon, N. H.; *Química Nova* **2013**, 593-599.
107. Moura, D. F.; **Dissertação: Contribuição ao Estudo Botânico, Químico e Farmacológico de Plantas Medicinais da Amazônia Contra Leishmania sp.**, Manaus, Amazonas, Brasil, 2008.
108. Mukherjee, P. K.; Saha, K.; Das, J.; Pal, M.; Saha, B. P.; *Planta Medica* **1997**, 367-369.
109. Mulliken, R. S.; *The Journal of Chemical Physics* **1955**, 1833-1840.
110. Nakanaga, T.; Buchhold, K.; Ito, F.; *Chemical Physics* **2002**, 171-178.
111. Navid, M. H.; Laszczyk-Lauer, M. N.; Reichling, J.; Schnitzler, P.; *Phytomedicine* **2014**, 1273-1280.
112. Nguyen, A. T.; Feasley, C. L.; Jackson, K. W.; Nitz, T. J.; Salzwedel, K.; Air, G. M.; Sakalian, M.; *Retrovirology* **2011**, 1-13.
113. Nick, A.; Wright, A. D.; Rali, T.; Sticher, O.; *Phytochemistry* **1995**, 1691-1695.
114. Nyasse, B.; Nono, J.; Nganso, Y.; Ngantchou, I.; Schneider, B.; *Fitoterapia* **2009**, 32-34.
115. Oliveira, B. G.; Araújo, R. C. M. U.; Carvalho, A. B.; Ramos, M. N.; *Química Nova* **2009**, 1184-1188.
116. Ooms, F.; *Current Medicinal Chemistry* **2000**, 141-158.
117. Paier, J.; Marsman, M.; Kresse, G.; *The Journal of Chemical Physics* **2007**, 1-10.
118. Pakrashi, S. C.; Bhattacharyya, J.; Mookerjee, S.; Samanta, T. B.; *Phytochemistry* **1968**, 461-466.
119. Papas, B. N.; Schaefer III, H. F.; *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2006**, 175-181.
120. Patel, S.; Ahmed, S.; *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2015**, 63-74.
121. Pearson, R. G.; Songstad, J.; *Journal of the American Chemical Society* **1967**, 1827-1836.
122. Phillipson, J. D.; *Phytochemistry and Pharmacognosy* **2007**, 2960-2972.
123. Pinzaru, S. C.; Leopold, N.; Kiefer, W.; *Talanta* **2002**, 625-631.

124. Pisha, E.; Chai, H.; Lee, I.; Chagwedera, T. E.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Kinghorn, A. D.; Brown, D. M.; Wani, M. C.; Wall, M. E.; Hieken, T. J.; Das Gupta, T. K.; Pezzuto, J. M.; *Nature Medicine* **1995**, 1046-1051.
125. Politzer, P.; Harris, R. R.; *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 6451-6454.
126. Prades, J.; Vögler, O.; Alemany, R.; Gomez-Florit, M.; Funari, S. S.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Barceló, F.; *Biochimica et Biophysica Acta* **2011**, 752-760.
127. Qi-he, C.; Jing, L.; Hai-feng, Z.; Guo-qing, H.; Ming-liang, F.; *Enzyme and Microbial Technology* **2009**, 175-180.
128. Ramachandran, K. I.; Deepa, G.; Namboori, K.; **Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications**. Alemanha: editora Springer. 1ª Edição, 2008.
129. Ran, Y.; Wang, J.B.; Yin, YX.; *Computational and Theoretical Chemistry* **2014**, 60-67.
130. Raupp, D.; Serrano, A.; Martins, T. L. C.; *Revista Liberato* **2008**, 13-22.
131. Recio, M. C.; Giner, R. M.; Manez, S.; Gueho, J.; Julien, H. R.; Hostettmann, K.; Rios, J. L.; *Planta Medica* **1995**, 9-12.
132. Richards, W. G.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 499-502.
133. Rodríguez-Valdez, L. M.; Martínez-Villafañe, A.; Glossman-Mitnik, D.; *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2005**, 61-65.
134. Ryu, S. Y.; Lee, C.K.; Ahn, J. W.; Lee, S. H.; Zee, O. P.; *Archives of Pharmacal Research* **1993**, 339-342.
135. Ryu, S. Y.; Lee, C.K.; Lee, C. O.; Kim, H. S.; Zee, O. P.; *Archives of Pharmacal Research* **1992**, 242-245.
136. Safayhi, H.; Sailer, E.R.; *Planta Medica* **1997**, 487-493.
137. Sakurai, J. J.; **Modern Quantum Mechanics**. Estados Unidos da América: editora Addison-Wesley. Edição Revisada, 1994.
138. Salomon, O.; Reiher, M.; Hess, B. A.; *Journal of Chemical Physics* **2002**, 4729-4737.
139. Samanta, A. K.; Ch'ng, L. C.; Reisler, H.; *Chemical Physics Letters* **2013**, 1-11.
140. Sameti, M. R.; Bayat, M.; Salehzadeh, S.; *Arabian Journal of Chemistry* **2011**, não impresso.
141. Sant'Anna, C. M. R.; *Revista Virtual de Química* **2009**, 49-57.
142. Santos, R. C.; Salvador, J. A. R.; Marín, S.; Cascante, M.; Moreira, J. N.; Dinis, T. C. P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, 6241-6250.
143. Santos, R. C.; Salvador, J. A. R.; Marín, S.; Cascante, M.; Moreira, J. N.; Dinis, T. C. P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 4385-4396.
144. Schmidt, M. L.; Kuzmanoff, K. L.; Ling-Indeck, L.; Pezzuto, J. M.; *European Journal of Cancer* **1997**, 2007-2010.
145. Schrödinger, E.; *Physical Review* **1926**, 1049.
146. Scotti, L.; Scotti, M. T.; Cardoso, C.; Pauletti, P.; Castro-Gamboa, I.; Bolzani, V. S.; Velasco, M. V. R.; Menezes, C. M. S.; Ferreira, E. I.; *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2007**, 153-166.
147. Sebastiani, D.; Parrinello, M.; *Journal of Physical Chemistry* **2001**, 1951-1958.
148. Sekar, K.; Eswaramoorthy, S.; Jain, M. K.; Sundaralingam, M.; *Biochemistry* **1997**, 14186-14191.
149. Sekar, K.; Kumar, A.; Liu, X.; Tsai, M. D.; Gelb, M. H.; Sundaralingam, M.; *Acta Crystallographica* **1998**, 334-341.
150. Selzer, E.; Pimentel, E.; Wacheck, V.; Werner, V.; Schlegel, W.; Pehamberger, H.; Jansen, B.; Kodym, R.; *The Society for Investigative Dermatology* **2000**, 935-940.
151. Shi, R.B.; Pi, M.; Jiang, S.S.; Wang, Y.Y.; Jin, C.M.; *Journal of Molecular Structure* **2014**, 23-33.
152. Silva, D. B.; Matos, M. F. C.; Nakashita, S. T.; Misu, C. K.; Yoshida, N. C.; Carollo, C. A.; Fabri, J. R.; Miglio, H. S.; Siqueira, J. M.; *Química Nova* **2007**, 1809-1812.

153. Silva, E. F.; Svendsen, H. F.; *International Journal of Greenhouse Gas Control I* **2007**, 151-157.
154. Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Castro, M. R. C.; Camargo, A. J.; *Journal of Brazilian Chemical Society* **2013**, 133-144.
155. Smith, M. B.; March, J.; **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. Estados Unidos da América: editora Wiley. 6ª Edição, 2007.
156. Springborg, M.; Thakkar, A. J.; *Computational and Theoretical Chemistry* **2013**, 1.
157. Steele, J. C. P.; Warhurst, D. C.; Kirby, G. C.; Simmonds, S. J.; *Phytotherapy Research* **1999**, 115-119.
158. Sturdy, Y. K.; Clary, C.; *Physical Chemistry Chemical Physics* **2007**, 2065-2074.
159. Subramanyam, R.; Gollapudi, A.; Bonigala, P.; Chinnaboina, M.; Amooru, D. G.; *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2009**, 8-12.
160. Suleimen, E. M.; Van Hecke, K.; Van Meervelt, L.; Deborggraeve, W.; Dehaen, W.; *Journal of Structural Chemistry* **2013**, 189-191.
161. Tabayashi, K.; Yamamoto, K.; Maruyama, T.; Yoshida, H.; Okada, K.; Tamenori, Y.; Suzuki, I. H.; Gejo, T.; Honma, K.; *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena* **2011** 134-139.
162. Timmons, C.; Wipf, P.; *Journal of Organic Chemistry* **2008**, 9168-9170.
163. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R.; *Chemical Reviews* **2005**, 2999-3093.
164. Trott, O.; Olson, A. J.; *Journal of Computational Chemistry* **2010**, 455-461.
165. Tschesche, R.; Lampert, F.; Snatzke, G.; *Journal of Chromatography* **1961**, 217-224.
166. Tunç, T.; Tezcan, H.; Saglam, S.; Dilek, N.; *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2014**, 490-497.
167. Vessechi, R.; Galembeck, S. E.; *Química Nova* **2008**, 840-853.
168. Vieira, T. R.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; *Química Nova* **2004**, 536-539.
169. Wächter, G. A.; Valcic, S.; Flagg, M. L.; Franzblau, S. G.; Montenegro, G.; Suarez, E.; Timmermann, B. N.; *Phytomedicine* **1999**, 341-345.
170. Wawer, I.; Zielińska, A.; Maciejewska, D.; Koleva, V.; Lozanova, C.; *Journal of Molecular Structure* **1998**, 63-67.
171. Webber, R.; Penner, G. H.; *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* **2012**, 10-18.
172. Yang, S.; Liang, N.; Li, H.; Xue, W.; Hu, D.; Jin, L.; Zhao, Q.; Yang, S.; *Chemistry Central Journal* **2012**, 1-9.
173. Yin, P.; Chen, JX.; Ju, GZ.; Li, CD.; Xin, XQ.; *Journal of Molecular Structure* **2002**, 11-18.
174. Yogeewari, P.; Sriram, D.; *Current Medicinal Chemistry* **2005**, 657-666.
175. Young, D.; **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems**. Estados Unidos da América: editora Wiley. 1ª Edição, 2001.
176. Zabardasti, A. Solimannejad, M.; *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2007**, 73-79.
177. Zarycz, N.; Aucar, G. A.; *Journal of Physical Chemistry* **2008**, 8767-8774.
178. Zhang, Z.; Shen, J.; Jin, N.; Chen, L.; Yang, Z.; *Computational and Theoretical Chemistry* **2012**, 48-54.
179. Zhao, S.; Huang, Z.; Gao, J.; *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2011**, 1368-1370.
180. Ziegler, H. L.; Franzyk, H.; Sairafianpour, M.; Tabatabai, M.; Tehrani, M. D.; Bagherzadeh, K.; Hägerstrand, H.; Staerk, D.; Jaroszewski, J. W.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 119-127.
181. Zuco, V.; Supino, R.; Righetti, S. C.; Cleris, L.; Marchesi, E.; Gambacorti-Passerini, C.; Formelli, F.; *Cancer Letters* **2002**, 17-25.