

UFRRJ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL**

DISSERTAÇÃO

**AUTOMATIZAÇÃO DO PROCESSO DE OBTENÇÃO DAS CONFORMAÇÕES MAIS
ESTÁVEIS PARA PENTOSSES POR MÉTODOS *AB INITIO*.**

Leandro Guilherme Alves

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E
COMPUTACIONAL

AUTOMATIZAÇÃO DO PROCESSO DE OBTENÇÃO DAS CONFORMAÇÕES MAIS ESTÁVEIS PARA
PENTOSE POR MÉTODOS *AB INITIO*.

LEANDRO GUILHERME ALVES

Sob a Orientação da Professora
CLARISSA DE OLIVEIRA DA SILVA
e Coorientação do Professor
Moises Augusto da Silva Monteiro de Araújo

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Modelagem Matemática e Computacional**, no Curso de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Área de Concentração em Inteligência Computacional e Otimização.

Seropédica, RJ
Abril de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E
COMPUTACIONAL

LEANDRO GUILHERME ALVES

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Modelagem Matemática e Computacional**, no Curso de Pós-Graduação em **Modelagem Matemática e Computacional**, área de Concentração em Inteligência Computacional e Otimização.

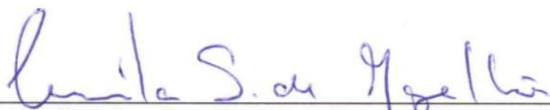
DISSERTAÇÃO APROVADA EM 05/05/2014.



Profª D.Sc. Clarissa Oliveira da Silva - UFRRJ.
(Orientadora)



Profº D.Sc. André Gustavo Horta Barbosa - UFF



Profª D.Sc. Camila Silva de Magalhães - UFRJ

Dedico primeiramente a Deus, toda honra e Glória, toda exaltação é pra Deus. Porque Dele e por Ele, e para Ele, são todas as coisas; Glória, pois, a Ele eternamente. Também dedico a minha noiva Élide Soares de Santana. Obrigado meu amor, por tudo, pelo apoio, pelas orações. Essa vitória também é sua.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo fôlego de vida que Ele me deu. Por ter aberto esta porta, e por ter me ajudado a vencer, obrigado por estar comigo em todo tempo, obrigado por cuidar de mim. Agradeço à minha mãe, Regina Célia Guilherme essa mulher virtuosa que só me faz bem, todos os dias da minha vida, essa mulher guerreira, mulher de Deus, que esteve em todo tempo orando por mim. A minha Noiva Élidea Soares de Santana que me faz muito feliz que sempre me apoiou para a realização das minhas conquistas. Ao meu aspirante a cunhado Samuel Soares de Santana que me ajudou me ensinando em algumas disciplinas e também nesta dissertação. A minha orientadora Clarissa Oliveira da Silva que me ensinou e me orientou com toda a paciência, me deu total apoio e matérias para realização desta dissertação no laboratório Química Computacional de Carboidratos da UFRRJ. Agradeço à minha casa UFRRJ. E a CAPES pela contribuição financeira. A todos, muito Obrigado.

Vem de Ti, Senhor

“Não tenho palavras pra agradecer Tua bondade
Dia após dia me cercas com fidelidade
Nunca me deixes esquecer que tudo o que tenho,
tudo o que sou, o que vier a ser
Vem de Ti, Senhor
Dependo de Ti, Preciso de Ti
Sozinho nada posso fazer
Descanso em Ti
Espero em ti
Sozinho nada posso fazer”

(Diante do Trono)

RESUMO

Carboidratos são moléculas com grande versatilidade configuracional e conformacional. Em estudos teóricos, o ordenamento energético destas formas distintas é fundamental, para a devida identificação das conformações mais estáveis. Basicamente duas abordagens teóricas são utilizadas: descrições clássicas e quanto-mecânicas para estes sistemas, cada qual possuindo suas conveniências e inadequações.

Neste trabalho, realizou-se a amostragem conformacional para a molécula de D-ribose. Foram consideradas todas as orientações mais prováveis dos grupos hidroxila, para os dois anômeros α e β , das duas formas cadeira reconhecidamente mais estáveis 1C_4 e 4C_1 . Um total de 324 possibilidades conformacionais foi investigado. Dentre estas, somente 78 conformações termodinamicamente estáveis foram obtidas. Dois métodos teóricos foram utilizados B3LYP/6-31+G(d,p) e MP2/6-31+G(d,p). Os resultados obtidos foram bastante concordantes para os dois métodos.

Um programa para construção das coordenadas geométricas iniciais foi desenvolvido, para automatizar a construção dos arquivos de entrada com as coordenadas das possibilidades conformacionais a serem investigadas.

Os resultados deste procedimento mostraram-se superiores àqueles de amostragens que utilizaram métodos clássicos como abordagem para gerar conformações iniciais para cálculos quânticos, pois mais conformações foram identificadas.

Palavras Chaves: Conformações, D-ribose, *Ab initio*.

ABSTRACT

Carbohydrates are molecules with very high configurational and conformational versatility. The proper energetic ordering of these conformations is only possible if theoretical studies are performed. Basically two theoretical approaches are used to sample on the potential energy surface of carbohydrates: classical and quantum mechanical.

In this work, the conformational sampling was performed for D-ribose molecule. All the most likely orientations for the hydroxyl groups were investigated, for both α and β anomers, in both chair conformations 1C_4 and 4C_1 . The whole set of 324 conformational possibilities was studied. Among them, only 78 conformations were found as thermodynamically stable. Two different descriptions were used: B3LYP/6-31+G(d,p) and MP2/6-31+G(d,p). The results obtained from both descriptions were similar.

An algorithm was written to generate the geometrical coordinates of all starting geometries for the conformational possibilities investigated.

The number of stable conformations found was larger than that one found when classical techniques are employed to sample on the same potential energy surface.

Key words: Conformations, D-ribose, *Ab initio*.

LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

Ab initio – Primeiros princípios.

B3LYP – função de Becke de três parâmetros Lee-Yang-Parr.

H – Hidrogênio.

CO₂ – dióxido de carbono.

H₂O – água.

CHO – aldose.

CO – cetona.

O – Oxigênio.

OH – grupo hidroxila.

α – alfa.

β – beta.

¹C₄ – Conformação cadeira com os átomos de carbono 1 e 4, respectivamente acima e abaixo do plano do anel.

⁴C₁ – Conformação cadeira com os átomos de carbono 4 e 1, respectivamente acima e abaixo do plano do anel.

¹S₃ – Conformação bote-torcido com os átomos de carbono 1 e 3, respectivamente acima e abaixo do plano do anel.

^{2,5}B – Conformação bote com os átomos de carbono 2 e 5, respectivamente acima do plano do anel.

³S₅ – Conformação bote-torcido com os átomos de carbono 3 e 5, respectivamente acima e abaixo do plano do anel.

B_{3,O} – Conformação bote com o átomos de carbono 3 e o oxigênio (O), respectivamente abaixo do plano do anel.

DFT – Teoria do Funcional de Densidade.

DOS – Disk Operating System ou Sistema Operacional em Disco

HF – Hartree-Fock.

MM – Mecânica Molecular.

MP2 – Teoria de Perturbação de Segunda Ordem, na aproximação de Møller-Plesset

M06-2X – Funcional híbrido global com 54% de HF exchange.

u.a – unidades atômicas.

kcal/mol – Quilocaloria por mol é também abreviada por (kcal mol⁻¹).

Java – Linguagem da programação.

Jar – Java Archive, é um arquivo compactado usado para distribuir um conjunto de classes Java.

RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13.

MAS – Magic Angle Spinning ou Mágico Ângulo de Giro.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: D-glicose – função aldeído no C1 e D-frutose – função cetona no C2.....	15
Figura 2: Aldose e cetose na projeção de Fisher	16
Figura 3: Gliceraldeído na projeção de Fischer	16
Figura 4: D-glicose e D-frutose na estrutura em anel	17
Figura 5: Formato cadeira do cicloexano	18
Figura 6: Valor de energia para cada conformação de um anel piranosídico	19
Figura 7: Conformação cadeira 1C_4 alfa e beta.	20
Figura 8: Conformação cadeira 4C_1 alfa e beta.	20
Figura 9: Ângulos diedros utilizados na nomenclatura das conformações	21
Figura 10: Definição dos parâmetros geométricos estudados na análise conformacional da D-ribose.....	21
Figura 11: Matriz Z da molécula D-ribose numa dada conformação	26
Figura 12: Confômero ${}^4C_{1\beta}$ -3663, correspondente ao mínimo global com o valor absoluto de energia livre de Gibbs padrão (G°) = -572,561619 u.a.....	29
Figura 13: Confômero ${}^1C_{4\beta}$ -3336, correspondente ao mínimo global da forma 1C_4 (G°) = -572,561196 u.a	31
Figura 14: Confômero ${}^1C_{4\alpha}$ -6633, correspondente ao menor valor de energia livre de Gibbs, para a conformação ${}^1C_{4\beta}$ = -572,561196 u.a.	32
Figura 15: 3 pares das conformações mais estáveis para os dois formatos cadeira do anel	33
Figura 16: Confômero ${}^4C_{1\alpha}$ -6333, correspondente ao menor valor de energia livre de Gibbs (-572,560397 u.a).....	34
Figura 17: 11 conformeros mais abundantes encontrados para a D-ribose, considerando um valor de abundância relativa mínimo de 2%	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos valores de ângulo diedro (1, 3 e 6) para os intervalos possíveis .	22
Tabela 2: Resultado do presente trabalho em kcal/mol, em nível B3LYP com função de base 6-31+G(d,p).....	36
Tabela 3: Resultados do presente trabalho comparado com outros estudos teóricos.	38
Tabela 4: ΔG para os dois primeiros conformeros comparando com trabalhos relacionados [6,7].....	39
Tabela 5: Percentual anomérico das diferentes conformações cadeira para os métodos B3LYP e MP2	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Valores de ΔE e ΔG , em kcal/mol. $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a	28
Gráfico 2: Valores de ΔE e ΔG , em kcal/mol. $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a	28
Gráfico 3: ΔG° para os anômeros na conformação cadeira 4C_1 . $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u.a.....	29
Gráfico 4: ΔG° para os anômeros na conformação cadeira 1C_4 . Mínimo global com $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a	30
Gráfico 5: ΔG° para os anômeros (α) nas conformações cadeira 1C_4 e 4C_1 . $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a.....	31
Gráfico 6: ΔG° para os anômeros β nas conformações cadeira 1C_4 e 4C_1 . $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u.a	32
Gráfico 7: ΔG° para os anômeros α e β nas conformações cadeira 4C_1 com os mesmos ângulos diedros $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a.....	33
Gráfico 8: ΔG° para os anômeros α e β nas conformações cadeira 1C_4 com os mesmos ângulos diedros $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a.....	34
Gráfico 9: ΔG° para os anômeros α nas conformações cadeira 1C_4 e 4C_1 com os mesmos ângulos diedros $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a.....	35
Gráfico 10: ΔG° para os anômeros β nas conformações cadeira 1C_4 e 4C_1 com os mesmos ângulos diedros $G^\circ (^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a.....	36
Gráfico 11: Valor de população para 11 conformações com abundância relativa maior que 2%	40

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Carboidratos	15
1.2 Classificação.....	15
1.3 Formas anoméricas de açúcares	17
1.4 Conformações cíclicas possíveis	18
2 A D-RIBOSE	20
3. CONCEITOS TEÓRICOS UTILIZADOS	23
3.1 Método <i>ab initio</i>	23
3.2 Teoria do Funcional Densidade: funcionais híbridos – o funcional B3LYP	24
3.3 Conceitos Termodinâmicos.....	25
4. METODOLOGIA	26
5. RESULTADOS	28
6. CONCLUSÕES	43
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
8. ANEXOS	47
8.1 ANEXO 1.....	47
8.2 ANEXO 2.....	49
8.3 ANEXO 3.....	50
8.4 ANEXO 4.....	53
8.5 ANEXO 5.....	56

1. INTRODUÇÃO

Carboidratos são as biomoléculas mais abundantes na face da Terra. Cada ano, a fotossíntese converte mais de 100 bilhões de toneladas de CO₂ e H₂O em celulose e outros produtos vegetais^[1].

Os carboidratos estão presentes em estudos no combate ao vírus da varíola^[2], da dengue tipo 2^[3,4] e do HIV^[5]. Em estudos no combate a tumores frente à leucemia humana^[6,7,8] e à células cancerígenas humanas cervicais^[9]. São usados como agentes antiprotozoários na luta contra os parasitas causadores da leishmaniose^[10] e da doença de Chagas^[11]. Apresentam ainda atividade inseticida, antimicrobiana, citotóxica, herbicida e antifúngica. Estão presentes também em estudos de atividade antibacteriana no combate ao *Streptococcus*^[12] *Haemophilus influenza* do tipo b causadora de pneumonia e meningite principalmente nas crianças^[13], *Bacillus anthracis*^[14], *Mycobacterium tuberculosis*^[15] e a *Listeria SP*^[16]. Um estudo mostra a importância dos carboidratos em química medicinal^[17] em diversas áreas como antibacterianos, estudos nas bactérias orais do tipo *Streptococcus* que possuem um papel importante na inicialização da cárie dentária^[18], estudos contra a bactéria *Haemophilus* estudos antivirais para o vírus da varíola^[19]. Estudos recentes também apresentaram derivados da sacarose com ação inseticida como é o caso do palmitato da sacarose, que foi eficiente com relação à praga da mosca-branca^[20] e o octanoato da sacarose, efetivo em baixas concentrações contra algumas pragas como a *Cacopsylla pyricola* da pêra, a *Myzusnicotianae sp.* do tabaco e a *Tetranychus urticae* da maçã^[21].

Além da função energética, os carboidratos ainda estão presentes como “blocos de construção” celular, ou seja, fundamentais para a construção da complexidade molecular das células. Esta complexidade celular é traduzida no polímero orgânico DNA e/ou RNA. Na construção deste composto encontra-se a ribose, uma base nitrogenada e um fosfato. Apesar da ribose ser um composto pequeno, métodos convencionais não conseguiram explicar a complexidade deste açúcar. Somente em 2010, estudos desenvolvidos a partir da difração do raio -x em cristal conseguiram propor uma geometria para a ribose.^[22,23]

Uma das informações importantes sobre estes compostos diz respeito aos arranjos espaciais de sua molécula, chamados de conformações. Para a análise dos valores de energia destas conformações são utilizados cálculos a partir de diversas teorias utilizadas na descrição dos sistemas microscópicos, como mecânica molecular e métodos de estrutura eletrônica, estes últimos podendo ser ainda semi-empíricos ou *ab initio*.

O estudo da teoria energética molecular nos leva a soluções de complexas equações. Os métodos citados acima são teorias desenvolvidas a fim de reduzir o custo computacional dessas equações. Os métodos de mecânica molecular utilizam as equações da física clássica para prever as estruturas eletrônicas e propriedades das moléculas. Existem diferentes métodos de mecânica molecular, cada um com o seu particular campo de força. Chamamos por campo de força uma expressão matemática composta por vários termos clássicos, que definem como a energia molecular varia de acordo com a posição relativa dos átomos numa molécula, sendo a grande maioria dos estudos teóricos que tratam de carboidratos, desenvolvidos a partir destes métodos clássicos.

1.1 Carboidratos

Os carboidratos recebem este nome pelo fato da fórmula empírica geral de muitos deles ser $C_n(H_2O)_n$, isto é, carbono hidratado ou hidratos de carbono. Porém, nem todos os carboidratos são representados por esta fórmula, muito embora todos sejam compostos por átomos de C (carbono), H (hidrogênio) e O (oxigênio)^[24]. Todos os carboidratos são definidos quimicamente como poli-hidróxi-aldeídos porque possuem muitos radicais hidroxila (-OH) e um radical -CHO, ou poli-hidróxi-cetonas porque possuem muitos radicais hidroxila (-OH) e um radical -CO-, como pode ser visto a partir da Figura 1.

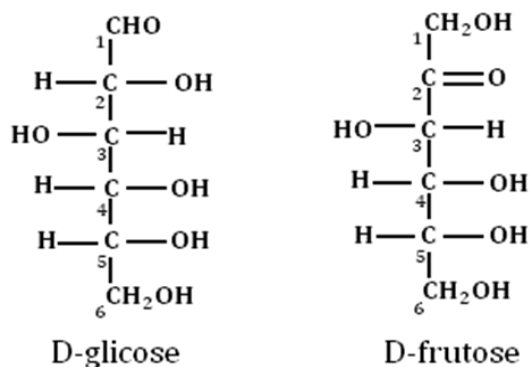


Figura 1: D-Glicose – função aldeído no átomo de carbono C1, e D-frutose – função cetona no átomo de carbono C2.

O esqueleto molecular dos monossacarídeos comuns é constituído por uma cadeia carbônica não-ramificada na qual todos os átomos de carbono estão unidos entre si por ligações covalentes simples. Na forma de cadeia aberta, um dos átomos de carbono é unido por uma ligação dupla a um átomo de oxigênio para formar um grupo carbonila; cada um dos outros átomos de carbono possui um grupo hidroxila. Se o grupo carbonila está em uma das extremidades da cadeia carbônica, o monossacarídeo é uma aldose; se o grupo carbonila está em qualquer outra posição, o monossacarídeo é uma Cetose^[1].

Os grupos hidroxila (~OH) interagem entre si com diferentes conformações de mínimo por meio de interações eletrostáticas específicas (ligações hidrogênio) ou inespecíficas, que podem acontecer intra e/ou intermolecularmente. Sendo assim, estas possibilidades proporcionam em tais compostos a ocorrência de diferentes conformações. Por essa razão esses compostos apresentam uma superfície de energia potencial com grande quantidade de regiões de mínimo para uma mesma estrutura. Por isso são utilizados métodos para ordenamento energético conformacional das possibilidades geométricas que serão mostradas adiante.

1.2. Classificação

Os carboidratos são classificados quanto ao número de monômeros. Sendo assim, são classificados como: monossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos. Os monossacarídeos ou açúcares simples são compostos incolores, sólidos cristalinos, naturalmente solúveis em água, porém, insolúveis nos solventes apolares. A maior parte deles tem sabor doce. São definidos como as unidades que não podem ser posteriormente hidrolisadas em hidratos de carbono menores. Eles obedecem à fórmula geral $C_n(H_2O)_n$, com n variando de 3 a 7.

O nome genérico do monossacarídeo é dado em função do número de átomos de carbono, seguido da terminação “ose”: Partindo dos carboidratos mais simples, o gliceraldeído e a diidroxiacetona, que são trioses com fórmula $C_3H_6O_3$, temos os açúcares com quatro átomos de carbono (a eritrose e a eritrose), tetroses com fórmula $C_4H_8O_4$. Com cinco átomos de carbono, temos uma pentose com fórmula $C_5H_{10}O_5$, como exemplos, ribose, ribulose, xilose, xilubiose e arabinose. As hexoses tem a fórmula ($C_6H_{12}O_6$), exemplos de hexoses são a glicose, frutose, galactose e manose. Com sete átomos de carbono chamamos tais compostos de heptoses, que tem a fórmula $C_7H_{14}O_7$, sendo um exemplo a sedoheptulose.

Baseando-nos na classificação em aldoses e no número de átomos de carbono existentes na molécula, podemos também nomear a molécula em aldopentoses, aldohexoses e aldohexoses. Da mesma forma as cetoses de acordo com o número de átomos de carbono encontrado na molécula são nomeadas como cetotetroses, cetopentose, cetohexoses e cetoheptoses.

Na figura 2, segue um exemplo de uma aldose e uma cetose utilizando a projeção de Fischer.

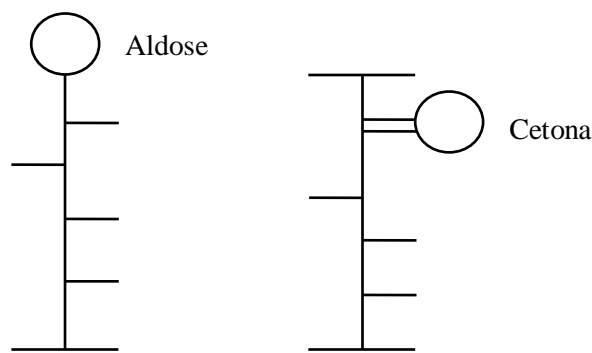


Figura 2: Aldose e cetose na projeção de Fisher.

Todos os monossacarídeos com exceção da diidroxiacetona, contêm um ou mais átomos de carbono assimétrico ou centro quiral. Usando como exemplo o menor de todos os monossacarídeos, o gliceraldeído, que é uma aldotriose com quatro substituintes não idêntico, temos que duas formas isoméricas são possíveis, sendo estas imagens especulares uma da outra. Estas imagens especulares são conhecidas como enantiômeros, e por convenção, uma destas formas é designada como D-gliceraldeído e a outra como L-gliceraldeído. Todas as aldoses superiores derivadas de D-gliceraldeído pertencem à série D e da mesma forma, todos os derivados de L-gliceraldeído pertencem à série L.

Na configuração D, o grupo hidroxila está à direita do carbono quiral de maior número, ao passo que, na configuração L, está à esquerda, como pode ser visto na figura 3. A maioria dos monossacarídeos são açúcares D-, ao passo que os aminoácidos que constituem as proteínas, pertencem à série L.

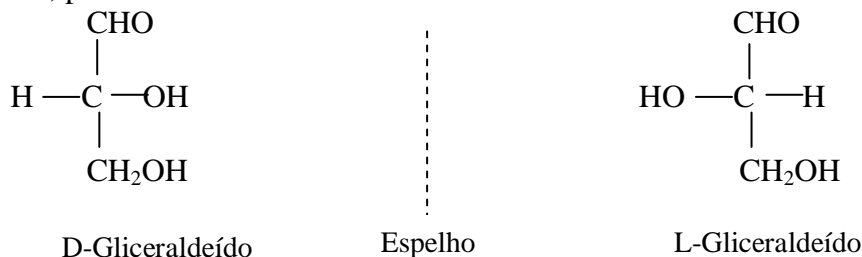


Figura 3: Gliceraldeído na projeção de Fischer

1.3 Formas anoméricas de açúcares

A forma de cadeia aberta de aldoses e cetoses não é a forma predominante em solução. Na realidade quando em soluções aquosas, as aldotetroses e todos os monossacarídeos com cinco ou mais átomos de carbono na cadeia ocorrem como estruturas cíclicas (anel) nas quais o grupo carbonila forma uma ligação covalente com o átomo de oxigênio de um grupo hidroxila ao longo da cadeia. A estrutura do anel de 5 átomos (pentose) é chamada de furanose, que é derivado do furano, e a estrutura do anel com 6 átomos (hexose) é chamada de piranose que é derivado do pirano. A formação destas estruturas em anel é o resultado da reação geral entre aldeídos ou cetonas e álcoois formando derivados chamados hemiacetais ou hemicetais, que possuem um átomo de carbono assimétrico adicional e com isso podem existir em duas formas estereoisoméricas, observe a figura 4.

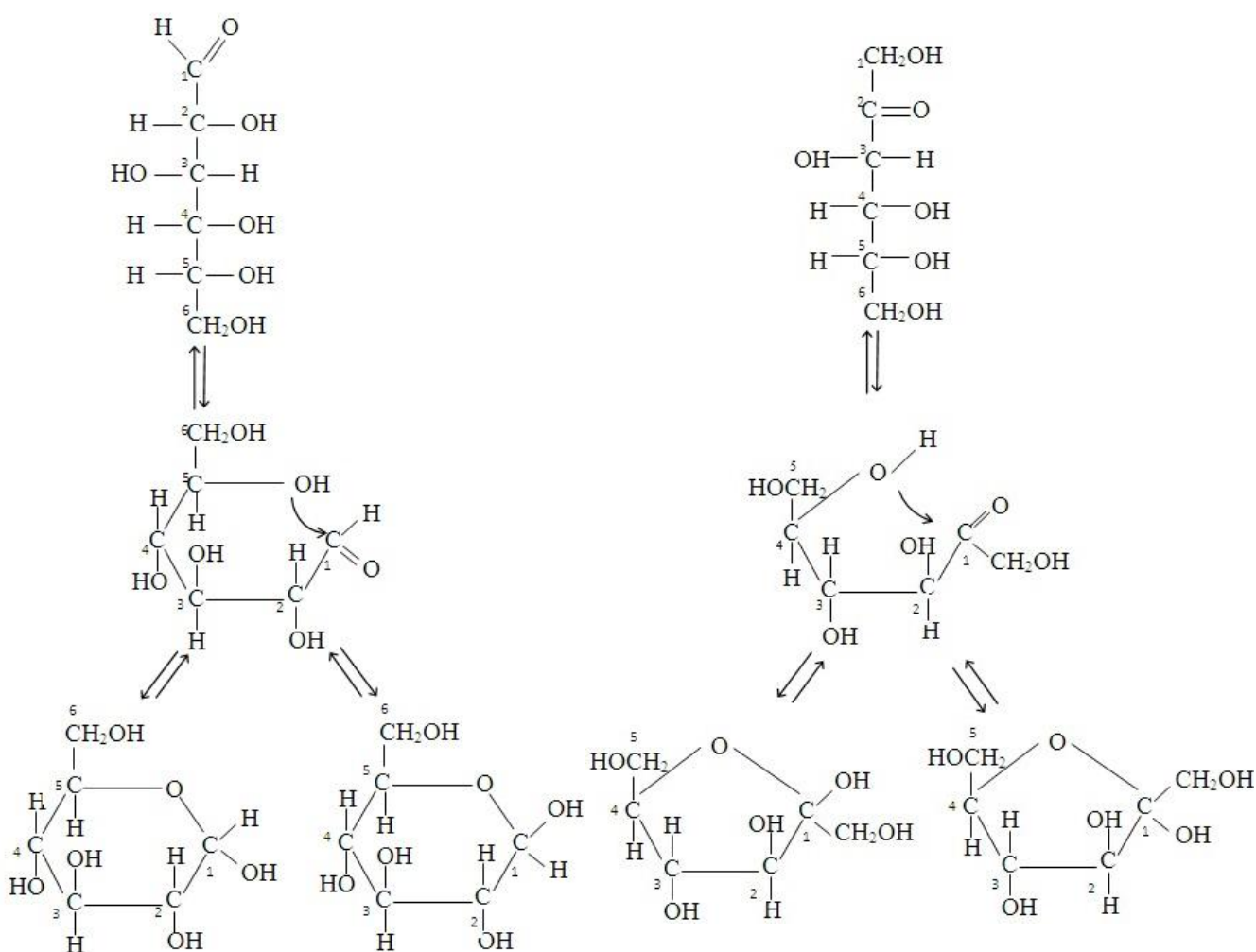


Figura 4: D-glicose e D-frutose na estrutura em anel. Adaptado de DAVID L. NELSON & MICHAEL M. COX.

A ciclização ocorre como resultado da interação entre grupos ligados a átomos de carbonos afastados, tais como C-1 e C-5 para a piranose formando um hemiacetal. Uma outra possibilidade é a interação entre os grupos ligados a C-2 e C-5 para a furanose, formando um hemiacetal.

A formação de açúcares cíclicos leva à criação de um átomo de carbono assimétrico adicional, que é referido como o carbono anomérico. Portanto, as formas ciclizadas de monossacarídeos podem existir em duas formas, alfa (α) e beta (β). O anômero α é aquele que possui o grupo hidroxila (OH-1) perpendicular ao plano do anel, enquanto no anômero β , o grupo hidroxila (OH-1) direciona-se neste plano.

Com isso, na série D, o anômero mais dextrógiro de cada açúcar é designado alfa e o anômero menos dextrógiro é designado beta. Na série L, o anômero mais levorrotatório é designado como alfa, e beta seria aquele menos levorrotatório^[25].

Considerando a projeção de Fischer, o anômero alfa de um açúcar D tem o grupo OH anomérico representado à direita do carbono anomérico, e no anômero beta o grupo OH anomérico, está à esquerda do carbono anomérico.

1.4 Conformações cíclicas possíveis

A conformação mais estável para a forma piranosídica não se apresenta com cadeia aberta (como na Figura 1), nem plana, mas sim em forma de cadeira (Figura 5). Os ângulos das ligações entre os átomos de carbonos C-C são todos iguais a $109,5^\circ$ e por isso não há tensão angular. Esta conformação também não tem tensão de torção. Ao olhar no eixo de qualquer ligação C-C, os átomos parecem estar perfeitamente alternados. Além disso, os átomos de hidrogênio dos vértices opostos do anel do cicloexano (tomando o sistema cíclico semelhante mais simples) estão com a separação máxima possível.

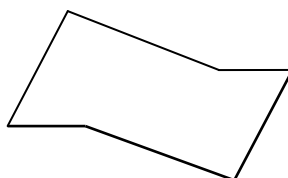


Figura 5: Formato cadeira do cicloexano.

A conformação cíclica pode assumir outras formas: conformação em bote representada por 2_5B ou $B_{3,0}$, conformação bote-torcido representado por 1S_3 ou 3S_5 ; a conformação cadeira é representada por 1C_4 e 4C_1 . Os índices superiores e inferiores indicam que átomos (por exemplo, C1, C2, C3, C4, C5 ou O) estão apontados acima e abaixo, respectivamente, do plano definido pelos quatro átomos restantes^[26].

Cada conformação que a estrutura cíclica pode assumir tem uma energia associada. Onde a conformação de forma cadeira é aquela de menor energia, logo em seguida a conformação bote torcido e depois a conformação em bote. Como representa o gráfico na Figura 6.

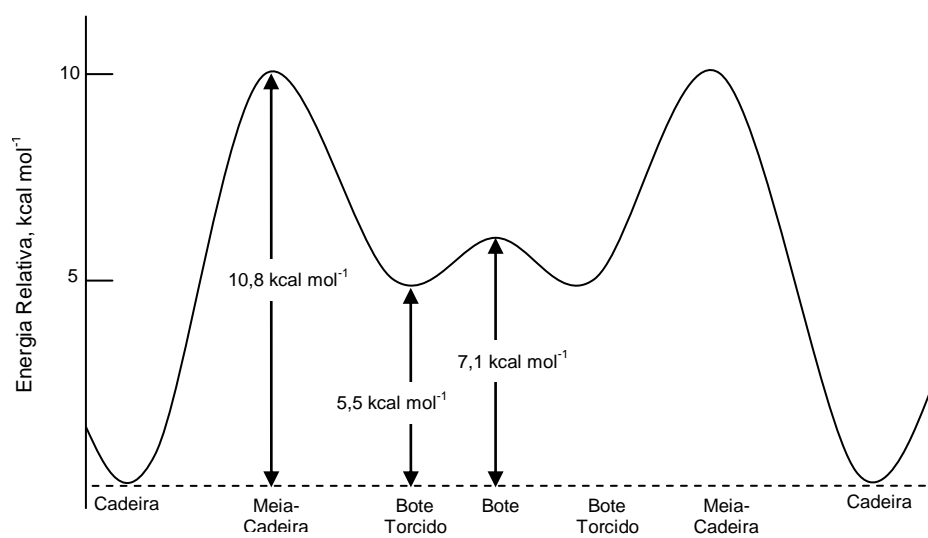


Figura 6: Valor de energia para cada conformação de um anel de ciclohexano. Adaptado de SOLOMONS^[27].

2 A D-RIBOSE

A molécula de D-ribose, denominada apenas de ribose, possui um anel com seis membros (piranose). É um carboidrato da família das aldopentoses (função aldeído: CHO). É um monossacarídeo constituído por cinco átomos de carbono, dez de hidrogênio e cinco de oxigênio ($C_5H_{10}O_5$). A D-Ribose é a pentose base do material genético do RNA (ácidos ribonucleicos), enquanto a desoxirribose é a base do DNA (ácidos desoxirribonucleicos), sendo a ausência de um átomo de oxigênio na desoxirribose a principal diferença entre as duas.

A principal função da ribose é fazer a ligação entre os fosfatos consecutivos com a base nitrogenada (timina, guanina, citosina, uracila e adenina). A forte ligação entre as bases nitrogenadas formam uma dupla fita torcida no DNA. O RNA é uma fita simples constituída por fosfato, ribose e base nitrogenada^[28].

Como foi mencionado acima a conformação cadeira é a conformação mais estável. Porém, existe ainda uma necessidade de analisar a orientação dos grupos hidroxila, pois eles interagem entre si podendo originar conformações com diferenças de energia semelhantes àquelas de duas conformações cíclicas cadeira possíveis para a D-ribose, indicadas nas Figuras 7 e 8 a seguir:

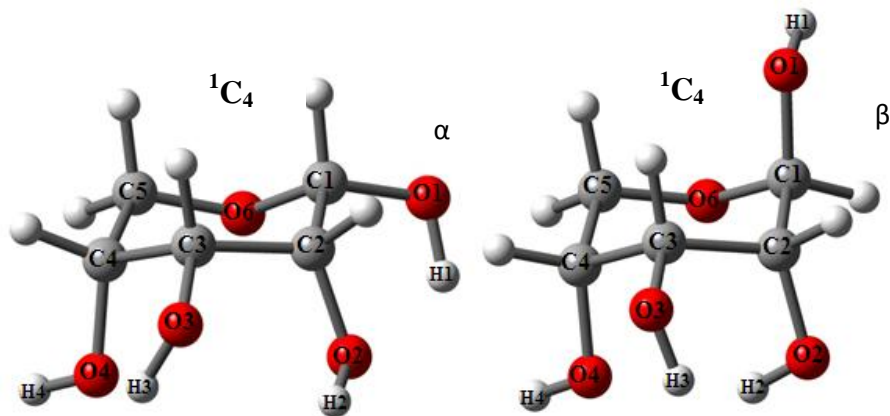


Figura 7: Conformação cadeira 1C_4 para os anômeros alfa e beta.

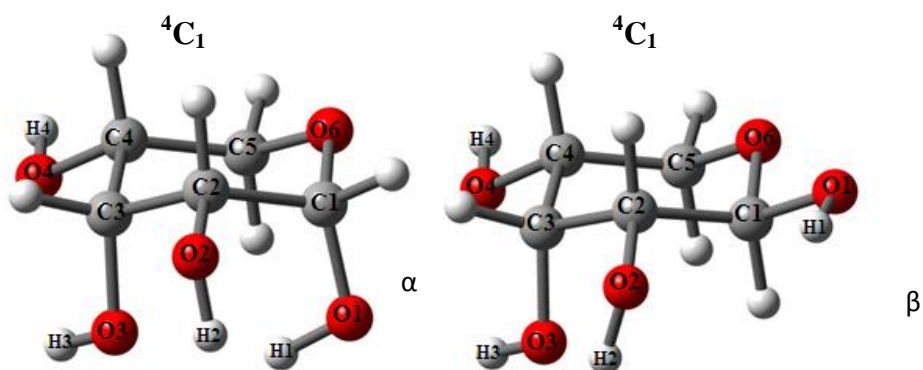


Figura 8: Conformação cadeira 4C_1 para os anômeros alfa e beta.

Para investigar as possibilidades de orientação dos grupos hidroxila, é necessário rotacionar cada ligação C-O, fazendo-se variar o ângulo diedro correspondente de cada grupo hidroxila. Analisando a molécula tridimensionalmente, podemos perceber que o valor de tais ângulos diedros apresenta-se em 3 possíveis intervalos, tendo como valores médios: 60°, 180° e 300°. A Figura 9, mostra as 3 possibilidades para as posições ditas estreladas, de cada átomo de hidrogênio do grupo hidroxila, em relação ao eixo da ligação C-O para estes valores diedrais.

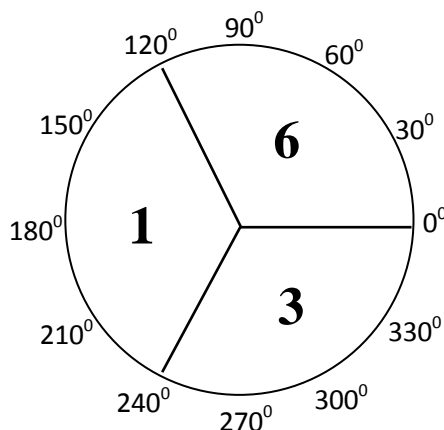


Figura 9: Ângulos diedros utilizados na nomenclatura das conformações.

Tomando uma conformação como exemplo (Figura 10), veremos que cada grupo hidroxila possui orientação definida por um valor de ângulo diedro definido.

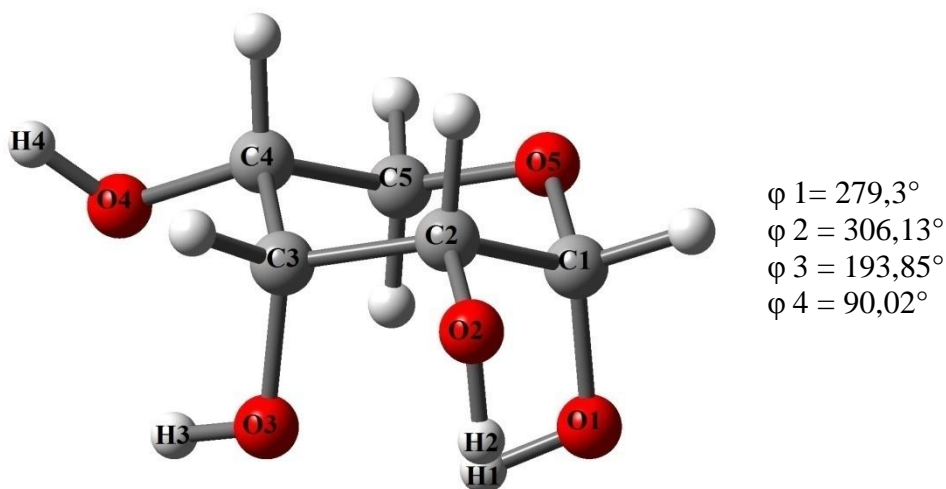


Figura 10: Definição dos parâmetros geométricos estudados na análise conformacional da D-ribose.

Os ângulos ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 e ϕ_4 são definidos, respectivamente, pelas seguintes seqüências de átomos (H1- O1-C1-O5), (H2 - O2 - C2 -C1), (H3 -O3 - C3 - C2) e (H4 - O4 -C4 -C3). Na figura 10, cada ângulo diedro definindo a orientação de cada grupo hidroxila assumiu um dentre 3 valores possíveis como mostra a tabela 1.

Ângulo diedro	1 = 120° a 240°	3 = 240° a 0°	6 = 0° a 120°
$\phi 1 = 279,3^\circ$		X	
$\phi 2 = 306,13^\circ$		X	
$\phi 3 = 193,85^\circ$	X		
$\phi 4 = 90,02^\circ$			X

Tabela 1: Classificação dos valores de ângulos diedro (1, 3 e 6) para os 3 intervalos possíveis.

Se somente forem consideradas as 3 posições estreladas de cada grupo hidroxila, em relação ao eixo da respectiva ligação C-OH, tem-se, para cada anômero, o seguinte número de possibilidades de orientações a serem investigadas: ${}^4C_1\alpha = 3 \times 3 \times 3 \times 3 = 81$, ${}^4C_1\beta = 3 \times 3 \times 3 \times 3 = 81$, ${}^1C_4\alpha = 3 \times 3 \times 3 \times 3 = 81$ e ${}^1C_4\beta = 3 \times 3 \times 3 \times 3 = 81$ possibilidades. Somando-se todas as possibilidades (${}^4C_1\alpha$) + (${}^4C_1\beta$) + (${}^1C_4\alpha$) + (${}^1C_4\beta$) temos 324 possibilidades para a ribose, bem como para qualquer outra pentose simples não substituída.

Muito embora os açúcares com seis átomos de carbono (hexoses) glicose, frutose e galactose, por exemplo, sejam os de maior interesse biológico, quando consideramos as 3 orientações possíveis para cada grupamento hidroxila (OH) da molécula, o tempo de preparação dos arquivos utilizados para investigar todas as possibilidades conformacionais juntamente com o tempo de execução dos cálculos correspondentes para encontrar aquelas de menor energia dentre as $1458^{[29]}$ possibilidades, (para uma das conformações cadeira somente) torna o processo de amostragem muito demorado.

Por esta razão, neste trabalho foi considerado um carboidrato menor (a ribose), que possui quatro grupamentos hidroxila. Entretanto, existe uma enorme dificuldade para encontrar as posições de menor energia dos grupos hidroxila. Há vários trabalhos teóricos que utilizam conjuntos distintos de conformações, que diferem entre si exatamente na orientação destes grupos.

Cada conformação possui um arranjo espacial com valor de energia específico, sendo que em muitos casos a diferença entre eles para duas conformações distintas é da ordem da precisão do nível de cálculo utilizado. Para análise destes valores de energia serão utilizadas neste trabalho, portanto, teorias que descrevem o sistema microscópico por equações baseadas na equação de onda de Schrödinger, sendo portanto quânticas. Este é um grande diferencial deste trabalho, em relação à grande maioria de estudos conformacionais para carboidratos, levando em consideração que os trabalhos existentes na literatura utilizam métodos de mecânica molecular e dinâmica molecular para amostragem das conformações. O presente trabalho, entretanto, utiliza métodos *ab initio* no cálculo de otimização de geometria de todas as 324 possibilidades conformacionais.

3 – CONCEITOS TEÓRICOS UTILIZADOS

3.1 - Método *ab initio*

O método *ab initio* compreende a descrição teórica de todas as interações existentes entre núcleos e elétrons de um sistema molecular, sem a utilização de qualquer parâmetro experimental. O cálculo *ab initio* recebe este nome por resolver a equação de Schrödinger somente utilizando as leis da mecânica quântica. Em contrapartida, existem os métodos semi-empíricos que utilizam dados experimentais na equação de Schrödinger a fim de reduzir o tempo computacional de solução desta. A expressão semi-empírico foi utilizado pela primeira vez em química teórica em 1931 por Michael Polanyi (1891-1976) e Henry Eyring (1901-1981) em sua tentativa de combinar termodinâmica, cinética química, mecânica quântica e a teoria de ligação de elétrons de valência. A abordagem de Eyring e Polanyi, tem como objetivo mesclar teoria com resultados experimentais, daí o nome semi-empírico^[30].

Para um sistema de uma partícula com massa m , a equação de Schrödinger independente do tempo assume a forma:

$$\hat{H}\psi = E\psi \therefore \left(\left(-\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \frac{\delta^2}{\delta_{x^2}} \right) + \hat{V}(x) \right) \psi = E\psi \quad (\text{Equação 1})$$

Se expandirmos para 3 dimensões e considerarmos a evolução temporal do sistema, a equação se torna:

$$\left(-\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \left(\frac{\delta^2}{\delta_{x^2}} + \frac{\delta^2}{\delta_{y^2}} + \frac{\delta^2}{\delta_{z^2}} \right) + \hat{V}(x, y, z, t) \right) \psi = E\psi(x, y, z, t) \quad (\text{Equação 2})$$

Para os estados estacionários que é o caso deste trabalho, usaremos a equação de Schrödinger independente do tempo.

$$\left[-\frac{\hbar^2}{8\pi^2m} \left(\frac{\delta^2}{\delta_{x^2}} + \frac{\delta^2}{\delta_{y^2}} + \frac{\delta^2}{\delta_{z^2}} \right) + \hat{V}(x, y, z) \right] \psi(x, t) = -\frac{\hbar}{i} \frac{\partial^2 \psi(x, t)}{\partial t} \quad (\text{Equação 3})$$

O conteúdo entre colchetes significa um operador matemático, chamado de hamiltoniano, representado por \hat{H} ; \hbar é a constante de Planck dividida por m , que é a massa da partícula. O termo entre parênteses é o laplaciano para as 3 dimensões, e $\psi(x, y, z)$ é a amplitude da onda associada ao movimento da partícula (função de onda). $\hat{V}(x, y, z)$ é o potencial a que a partícula esta sujeita, e E é a energia total da partícula.

O método Hartree Fock (HF) não utiliza parâmetros empíricos, no entanto adota algumas aproximações para viabilizar a solução da equação de Schrödinger para qualquer sistema com mais de 2 corpos, onde a principal delas é assumir que o sistema molecular possa ser descrito por um produto de funções de 1 elétron, obtidas a partir da interação de cada elétron com um potencial médio, proveniente do conjunto de todos os outros elétrons. Adicionalmente quando aplicado a moléculas, ainda é precedido pela Aproximação de Born-Oppenheimer^[30,31].

O cálculo Hartree Fock utiliza como base o método variacional, ou seja, a energia calculada ao final das iterações será sempre maior que a energia exata do sistema considerado:

$$E_{calc} \geq E_{exata} \quad (\text{Equação 4})$$

3.2 – Teoria do Densidade Funcional (DFT): funcionais híbridos - o funcional B3LYP

A Teoria do Funcional Densidade surgiu como uma alternativa aos tradicionais métodos *ab initio* e semi-empíricos. A grande vantagem da metodologia do funcional da densidade sobre os métodos *ab initio* padrões está no ganho em velocidade computacional e no espaço de memória. Na prática, cálculos DFT são realizados de uma maneira iterativa análoga ao método HF. Esta similaridade com a metodologia HF foi apontada por Kohn e Shan. A teoria HF também inclui um termo de troca em parte de sua formulação e o método híbrido HF/DFT foi proposto para incorporar a não-localidade do método na DFT. Assim, Becke formulou funcionais que incluem uma mistura de termos de troca de HF e de DFT com termos de correlação de DFT, definindo o termo de troca-correlação como:

$$E^{XC}_{hibr} = c_{HF} E^X_{HF} + c_{DFT} E^{XC}_{DFT}, \quad (\text{Equação 5})$$

onde os c 's definem constantes.

Os métodos híbridos melhoram, significativamente, os funcionais de troca e correlação. Por exemplo, o funcional de três parâmetros de Becke⁴⁶ é definido pela seguinte expressão:

$$E^{XC}_{B3LYP} = E^X_{LDA} + c_0 (E^X_{HF} - E^X_{LDA}) + c_X \Delta E^X_{B88} + E^C_{VWN3} + c_c (E^C_{LYP} - E^C_{VWN3}) \quad (\text{Equação 6})$$

O parâmetro c_0 permite que qualquer mistura de funcionais de troca local seja feita. Além disso, a diferença entre os funcionais de troca gradiente-corrigido e local de Becke e LDA também é incluída, escalada pelo fator c_X . Similarmente, o funcional de correlação local VWN3 é utilizado, e deve ser, opcionalmente, corrigido pela correção de correlação de LYP através do parâmetro c_c . No funcional B3LYP, os valores dos parâmetros são aqueles especificados por Becke, os quais foram determinados por Becke ajustando-se energias de atomização, potenciais de ionização de afinidades ao H⁺ e energias atômicas para os átomos do primeiro período da tabela periódica, e valem: $c_0 = 0,20$, $c_X = 0,72$ e $c_c = 0,81$.

No método B3LYP^[32], a energia de troca é composta por 20% pela energia de um cálculo HF e 80% da energia de um cálculo LSDA, mais uma correção proveniente do funcional B88. A correlação é proveniente de 81% de LYP (local e não-local) e 19% do terceiro funcional para correlação local proposto por Vosko, Wilk e Nusair (VWN)^[33]. Esses pesos foram determinados de modo semi-empírico^[34].

O método híbrido melhorou bastante a capacidade da Teoria do Funcional da Densidade, no entanto, este ainda encontra dificuldades para tratar sistemas fracamente ligados. Os limites da capacidade da DFT estão localizados na região das interações fracas inter e intramoleculares.

Para uma discussão mais ampla a respeito dos métodos citados neste trabalho, veja o capítulo 2 de^[34].

3.3 – Conceitos Termodinâmicos.

O valor de energia livre de Gibbs padrão ($G^{\circ}_{T=298,15}$) para uma dada conformação define seu valor de abundância relativa ou população (p_i), nesta situação de temperatura e pressão de 1 atm, a partir da expressão de Boltzmann. Nesta expressão, a diferença é sempre tomada entre os valores correspondentes para uma dada conformação i , e o mínimo global do sistema:

$$p_i = \frac{n_i}{\sum_j n_j} = \frac{e^{-\frac{\Delta G_i}{RT}}}{\sum_j e^{-\frac{\Delta G_j}{RT}}} \quad (\text{Equação 7})$$

Os valores de energia livre de Gibbs padrão de um sistema ($G^{\circ}_{298,15K}$) podem ser obtidos a partir dos valores de entalpia e entropia padrão, conforme a equação 7 a seguir, sendo T a temperatura do sistema, e $P=1$ atm:

$$G^{\circ} = H^{\circ} - TS^{\circ} \quad (\text{Equação 8})$$

Os valores de entropia para as diferentes conformações consideradas foram obtidos a partir da função de partição do sistema, sendo este descrito pelo modelo de oscilador harmônico (movimento vibracional) e de rotor rígido (movimento rotacional).

Os valores de entalpia foram obtidos a partir de correções térmicas (RT) para a energia interna do sistema na temperatura T , uma vez que o modelo de gás ideal seja considerado:

$$H = E + PV = E + RT \quad (\text{Equação 9})$$

Na equação acima, E é a energia interna do sistema, na temperatura T e pressão de 1 atm, e este valor pode ser obtido a partir das correções translacionais (E_{trans}), rotacionais (E_{rot}) e vibracionais (E_{vib}) para esta situação de temperatura e pressão, bem como a partir do valor de energia de ponto zero (ZPE). Tais valores corrigem aquele de energia eletrônica, obtido para o sistema na situação de equilíbrio^[35].

$$E = E_{\text{elet}} + \text{ZPE} + E_{\text{vib}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{trans}} \quad (\text{Equação 10})$$

4. METODOLOGIA

Foram realizados cálculos quanto-mecânicos utilizando o programa GAUSSIAN 03 com o método funcional híbrido (B3LYP) e de Møller-Plesset perturbativos em segunda ordem (MP2), ambos com um conjunto de funções de base 6-31+G(d,p). O uso do funcional B3LYP é confiável para descrever aspectos geométricos para carboidratos^[36,37].

Para elaboração dos arquivos de entrada, visualização dos resultados otimizados e das figuras das conformações da D-ribose, foi utilizado o código computacional GaussView. Este programa também nos permite examinar os resultados dos cálculos realizados no programa Gaussian 03^[38].

A análise conformacional é realizada através da análise dos valores de energia obtidos para as diversas conformações consideradas para a molécula de D-ribose. É realizada a partir da rotação dos diedros livres para os grupos hidroxila desta molécula, e do cálculo da energia para cada uma das conformações obtidas.

A Figura 11 apresenta, em formato de matriz-Z, as coordenadas geométricas de uma das possibilidades conformacionais da ribose. Tal matriz define univocamente sua geometria.

Átomo	Bond/Ligação	Angle/Ângulo	Dihedral/Diedro
C			
C	1 1.54389156		
C	2 1.54291977	1 114.20145642	
C	3 1.53271461	2 111.51568747	1 -42.44906146 0
C	4 1.53133716	3 109.88831665	2 49.85867265 0
O	1 1.40428387	2 112.62891692	3 43.23381689 0
O	1 1.42223829	6 112.90680877	5 67.73185385 0
O	2 1.42456061	1 110.84823928	6 168.52871792 0
O	3 1.42696161	2 112.24439146	1 76.51785889 0
O	4 1.41916108	3 111.26847908	2 173.64604632 0
H	1 1.09613224	6 104.63710590	5 -172.88714602 0
H	2 1.09642220	1 106.63327186	6 -75.06434004 0
H	3 1.09977748	2 108.16642257	1 -162.92175854 0
H	4 1.09583642	3 108.92406928	2 -69.04504134 0
H	5 1.09081143	4 110.60189658	3 -175.40453354 0
H	5 1.09557267	4 110.61489870	3 63.28036422 0
H	7 0.96665192	1 108.82350192	6 -60.14850090 0
H	8 0.97084775	2 106.62969781	1 -60.14850090 0
H	9 0.96704522	3 107.84493056	2 180.14850090 0
H	10 0.97006827	4 107.00583637	3 60.14850090 0

← Conectividade →

Figura 11: Matriz Z da molécula D-ribose numa dada conformação.

A matriz Z lê-se da seguinte forma: na primeira coluna estão os átomos. As colunas (2,4,6 e 8) são as conectividades, isto é a numeração dos átomos envolvidos na ligação, que definem um ângulo plano ou diedro. A coluna 3 informa o valor da distância de ligação, a coluna 5 do ângulo plano entre os átomos indicados e a coluna 7 o valor do ângulo diedro. A primeira linha é a origem do sistema, neste caso dada pelo átomo de carbono (C). A segunda linha mostra o átomo de carbono 2 (C2) ligado a C1 com uma distância de 1.54389156 Angstrom. Na terceira linha o C2 encontra-se distante de 1.54291977 Å do C1, fazendo um ângulo plano entre eles de 114.2014°. A quarta linha define na última coluna um ângulo de torção de -42.4490°. As demais linhas são representadas de acordo com a quarta linha.

E como gerar manualmente os 324 arquivos de entrada seria um trabalho muito repetitivo, desenvolveu-se uma alternativa à alteração manual do valor dos ângulos diedros destacados na Figura 11. No caso da D-ribose, isto implicaria na construção manual de 324 arquivos.

Uma solução mais eficiente para este problema é elaborar um sistema simples, que após receber uma conformação de entrada, gere automaticamente todas as possibilidades de conformações para a molécula. O código computacional, desenvolvido neste trabalho para solução deste problema encontra-se no Anexo 2. Este foi elaborado na linguagem de programação Java.

O programa desenvolvido permite ao pesquisador informar o número de diedros que existe na molécula desejada. E para todos os casos existe apenas 3 possibilidades de ângulo, o usuário terá que informar qual o valor do ângulo diedro desejado para cada uma das três possibilidades. Este código foi implementado para moléculas possuem de 4 a 5 grupamentos hidroxila. De acordo com o número de grupos hidroxilas informado ao programa, ele chamará a classe informada. Para a D-ribose que possui quatro grupos hidroxila, o código gerador das possibilidades conformacionais é apresentado no anexo 3 e o código para moléculas com cinco grupos hidroxila encontra-se no Anexo 4.

É importante ressaltar que este programa é executado no DOS (java -jar LabQuímica.jar). Para este caso o arquivo geometria de partida é (matrizlab.txt). Existe uma *flag* que indica o local onde o ângulo diedro deverá ser alterado denominado “altLQQ” que pode estar em qualquer lugar na matriz Z. Uma outra *flag* denominada “finalArq” deve ser informada no final do arquivo, para que o programa possa reconhecer que o arquivo chegou ao final da matriz Z. E assim gerar as possibilidades em outro arquivo. Os arquivos que gerados vão para o diretório “arquivos”.

A construção das coordenadas geométricas para as primeiras 81 possibilidades conformacionais (${}^4C_1\alpha$) foi realizada manualmente, e as demais através do programa elaborado na linguagem de programação Java. Foram submetidas a cálculos de otimização de geometria estas 324 possibilidades conformacionais presentes nos arquivos de entrada criados.

5. RESULTADOS

Cálculos de otimização de geometria foram realizados para todas as 324 possibilidades conformacionais para a D-ribose, nas conformações 1C_4 e 4C_1 . Foram encontradas 78 conformações finais, termodinamicamente estáveis. Para uma melhor visualização dos resultados, os dados foram divididos em partes, onde o Gráfico 1 exibe os valores de energia para os confôrmeros de 1 a 16 e o Gráfico 2 aqueles de 17 a 32.

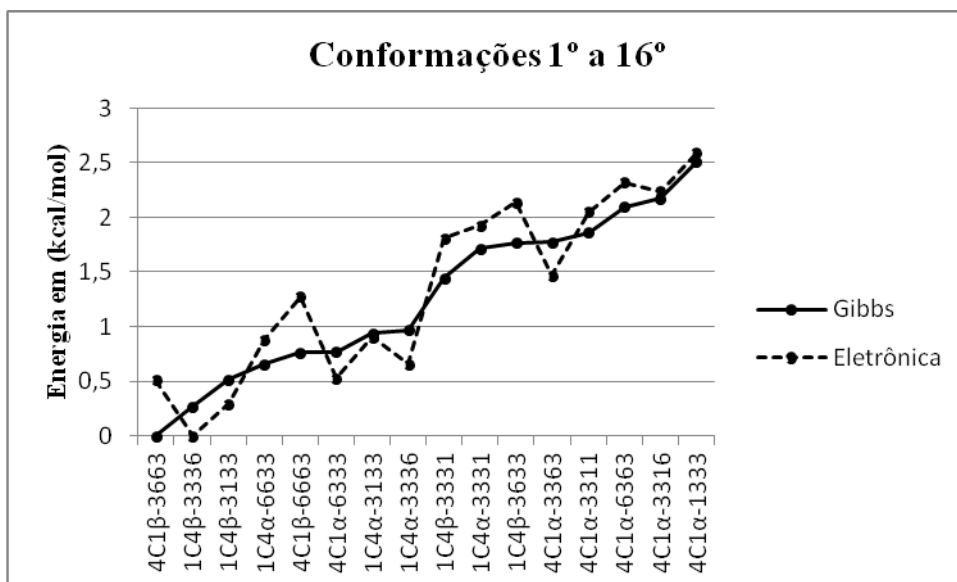


Gráfico 1: Valores de ΔE e ΔG , em kcal/mol. $G^\circ ({}^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a.

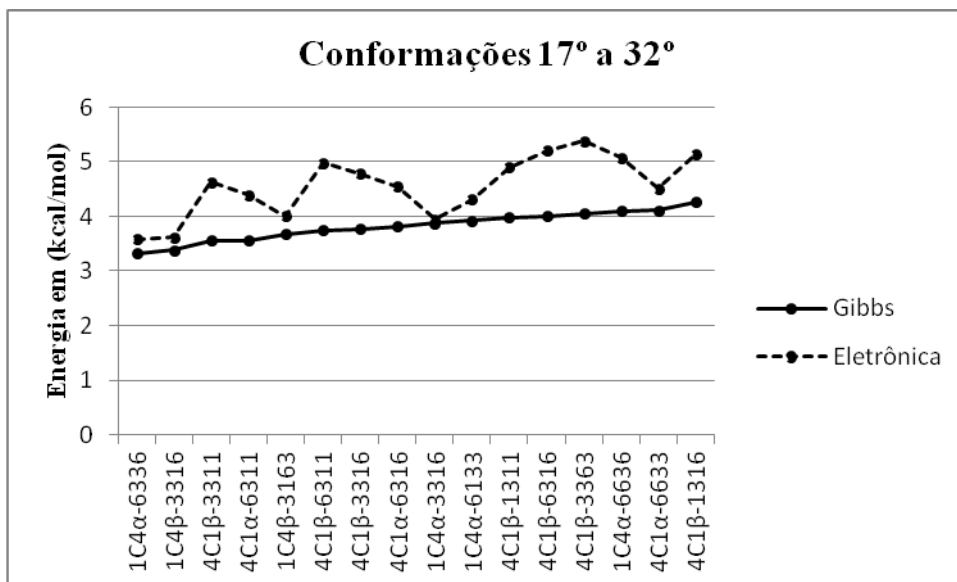


Gráfico 2: Valores de ΔE e ΔG , em kcal/mol. $G^\circ ({}^4C_1\beta-3663) = -572,561619$ u. a.

Em ambos os gráficos, os confôrmeros foram classificados em ordem crescente de energia relativa, em relação ao mínimo global encontrado. A identificação de cada

conformação obedece à sequência de ângulos diedros finais encontrados após a otimização de geometria.

No Gráfico 1 os conformêros de menor energia são respectivamente ${}^4C_1\beta$ -3663 (Figura 12), ${}^1C_4\beta$ -3336 e ${}^1C_4\beta$ -3133 com a diferença de energia eletrônica (ΔE) e a diferença de energia livre de Gibbs (ΔG) apresentando valores bem próximos. Em um intervalo de 1kcal/mol para ΔE e ΔG , 7 e 8 conformêros foram encontrados, respectivamente.

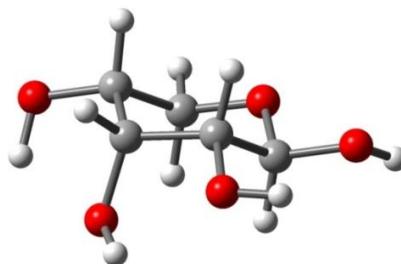


Figura12: Conformêro ${}^4C_1\beta$ -3663, correspondente ao mínimo global com o valor absoluto de energia livre de Gibbs padrão (G°) = -572,561619 u.a..

Os conformêros exibidos no Gráfico 2 apresentam uma menor variação no valor da energia livre de Gibbs. Já os valores de energia eletrônica (ΔE) apresentam padrão diferente. Finalizando-se o conjunto de 78 conformêros com o conformêro menos abundante possuindo uma energia de 10 kcal/mol e 12 kcal/mol acima do mínimo global para ΔG e para ΔE , respectivamente. (Anexo 1).

Analisando a diferença entre os anômeros α e β no formato cadeira 4C_1 segue abaixo o Gráfico 3, que exibe o comportamento discutido a seguir.

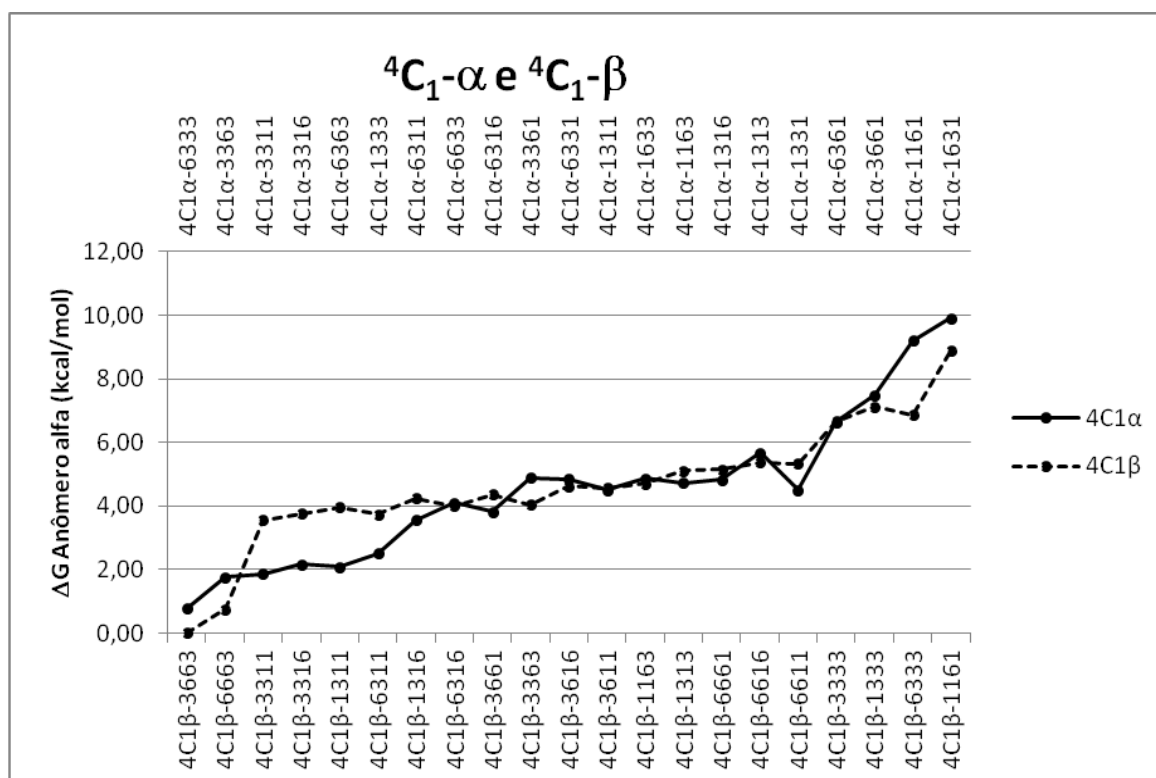


Gráfico 3: ΔG° para os anômeros na conformação cadeira 4C_1 . G° (${}^4C_1\beta$ -3663) = -572,561619 u. a.

Os confôrmeros foram classificados em ordem crescente de ΔG° . Dentre as 81 possibilidades conformacionais para a forma cadeira ${}^4C_1\alpha$ e as 81 possibilidades conformacionais para a forma cadeira ${}^4C_1\beta$, foram obtidos 21 confôrmeros para ${}^4C_1\alpha$ e 21 confôrmeros para a conformação ${}^4C_1\beta$. O Gráfico 3 mostra que em um intervalo de até 2 kcal/mol acima do mínimo global, 5 confôrmeros (3 α e 2 β) são encontrados. Sendo a conformação de menor energia (mínimo global) aquela encontrada para o confôrmero ${}^4C_1\beta$ -3663. Apesar dos anômeros β possuírem menor energia que aqueles α na região onde a abundância relativa é relevante, para valores acima de energia 2 kcal/mol do mínimo global eles ficam menos estáveis que os anômeros α .

Analisando a diferença entre os anômeros α e β para o formato cadeira 1C_4 , temos os seguintes resultados exibidos no Gráfico 4:

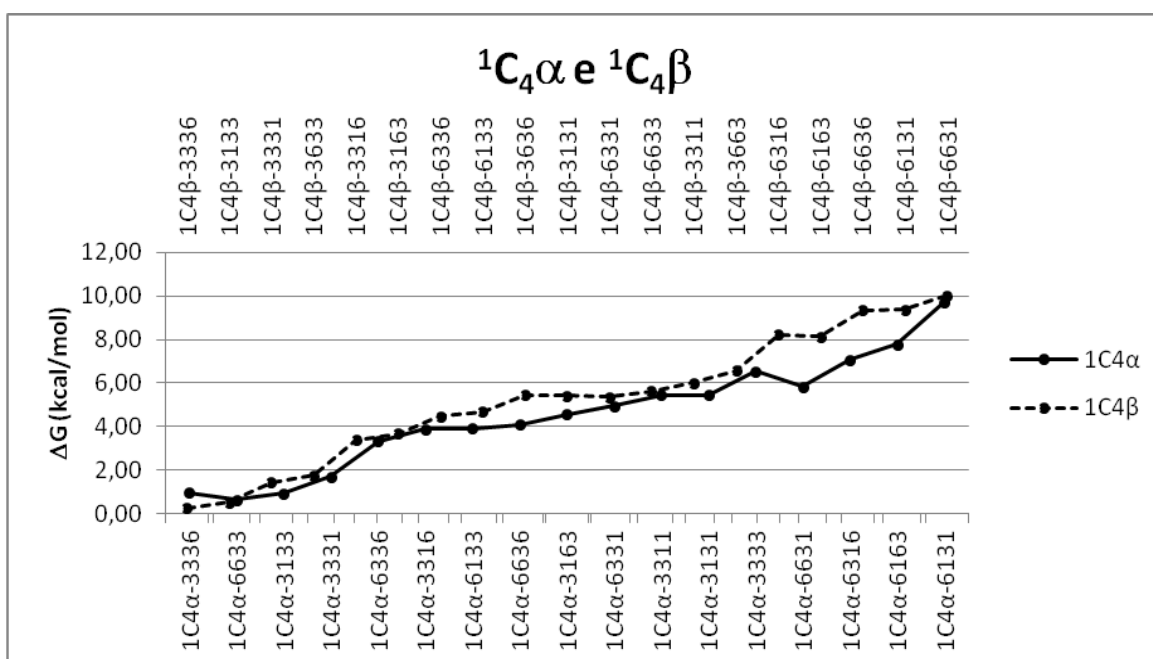


Gráfico 4: ΔG° para os anômeros na conformação cadeira 1C_4 . Mínimo global com G° (${}^4C_1\beta$ -3663) = - 572,561619 u. a.

Dentre as 81 possibilidades conformacionais para a forma cadeira ${}^1C_4\alpha$ e as 81 possibilidades conformacionais para a forma cadeira ${}^1C_4\beta$, foram obtidos 17 confôrmeros para ${}^1C_4\alpha$ e 19 confôrmeros para a conformação ${}^1C_4\beta$. Analisando os anômeros α e β na conformação cadeira 1C_4 podemos perceber que os valores de energia são bem próximos entre si, até o valor limite de 4 kcal/mol acima do mínimo global. O anômero ${}^1C_4\beta$ tem energia menor que α somente em 2 conformações (${}^1C_4\beta$ -3336 e ${}^1C_4\beta$ -3133). Para valores de energia 4 kcal/mol acima do mínimo global, as conformações α possuem valores de energia menores que as β . Na Figura 13, exibe-se a conformação ${}^1C_4\beta$ -3336 encontrada como aquela de menor energia para a conformação 1C_4 do anômero β para a D-ribose.

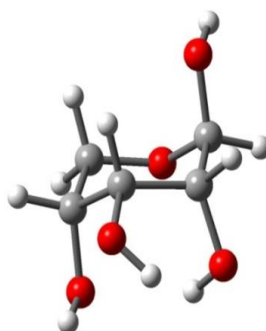


Figura 13: Confômero ${}^1C_{4\beta}$ -3336, correspondente ao mínimo global da forma 1C_4 ($G^\circ = -572,561196$ u.a.).

Analisando as distintas formas cadeira 4C_1 e 1C_4 , para os mesmos anômeros, observa-se que foram obtidos 17 confômeros ${}^1C_{4\alpha}$ e 21 ${}^4C_{1\alpha}$. Os valores de ΔG para o total de 38 conformações para os anômeros (α), são exibidos no Gráfico 5.

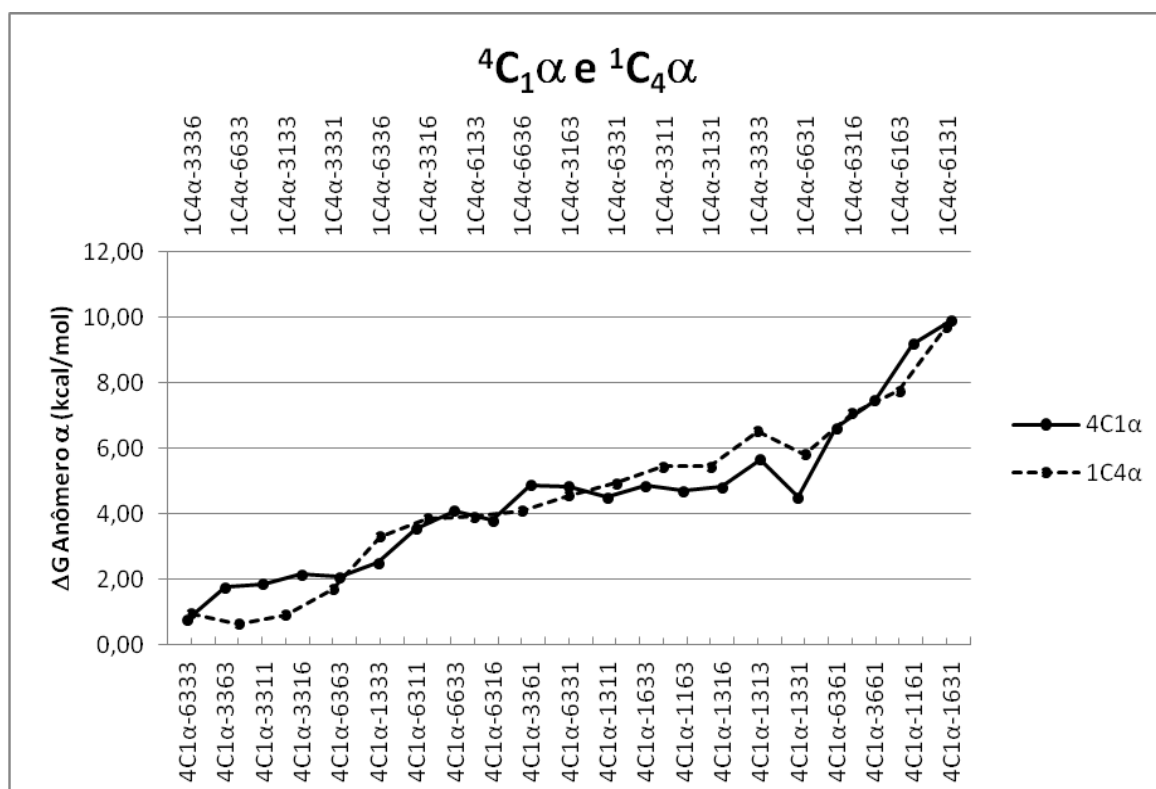


Gráfico 5: ΔG° para os anômeros (α) nas conformações cadeira 1C_4 e 4C_1 . Mínimo global com $G^\circ ({}^4C_{1\beta}$ -3663) = $-572,561619$ u. a.

No intervalo de até 2 kcal/mol acima do mínimo global, são encontrados 7 confômeros (3 na conformação cadeira 4C_1 e 4 1C_4). O confômero ${}^1C_{4\alpha}$ -6633 é aquele de menor energia, situando-se 0,66 kcal/mol acima do mínimo global (${}^4C_{1\beta}$ -3663). A conformação de menor energia dentre os anômeros α que ocorrem na forma cadeira 4C_1 situa-se 0,77 kcal/mol acima do mínimo global, e corresponde ao confômero ${}^4C_{1\alpha}$ -6333. Esta conformação apresenta-se portanto com valor de energia indistinguível daquela ${}^1C_{4\alpha}$ -6633 (diferença de 0,11 kcal/mol)

A Figura 14 apresenta a conformação ${}^1C_4\alpha$ -6633, encontrada como aquela de menor energia para a conformação 1C_4 do anômero α da D-ribose.

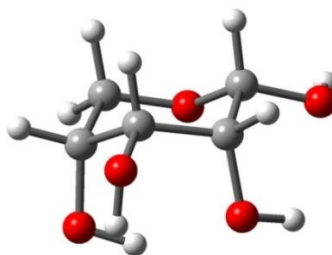


Figura 14: Confômero ${}^1C_4\alpha$ -6633, correspondente ao menor valor de energia livre de Gibbs para a conformação ${}^1C_4\alpha$. = $-572,561196$ u.a.

Em seguida, foi feita a análise para o anômero β , diferenciando a conformação 4C_1 daquela 1C_4 para todas as conformações encontradas como pontos estacionários da superfície de energia potencial.

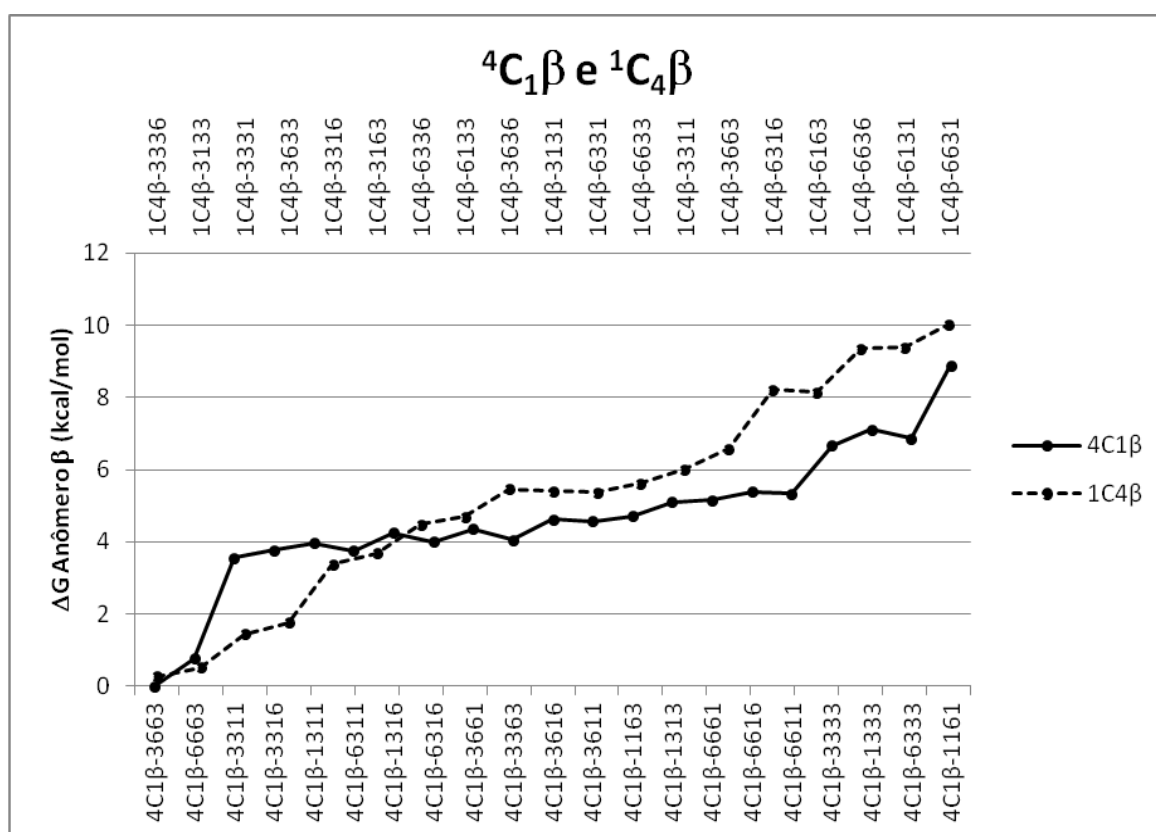


Gráfico 6: ΔG° para os anômeros β nas conformações cadeira 1C_4 e 4C_1 . G° (${}^4C_1\beta$ -3663) = $-572,561619$ u. a.

O Gráfico 6 apresenta o efeito das duas conformações cadeira nos anômeros beta (4C_1 e 1C_4), observa-se que para 4C_1 - β foram obtidos 21 confômeros e para 1C_4 - β foram encontrados 19 confômeros, somando-se num total de 40 confômeros para os anômeros β .

Os Gráficos 7 e 8, tem o objetivo de comparar quais as diferenças que surgem quando consideramos anômeros distintos, porém com a mesma orientação dos ângulos diedros para os grupos hidroxila, e o mesmo formato cadeira.

A primeira análise foi feita para os anômeros α e β do formato cadeira 4C_1 com os mesmos ângulos diedros. Obteve-se o resultado apresentado no Gráfico 7.

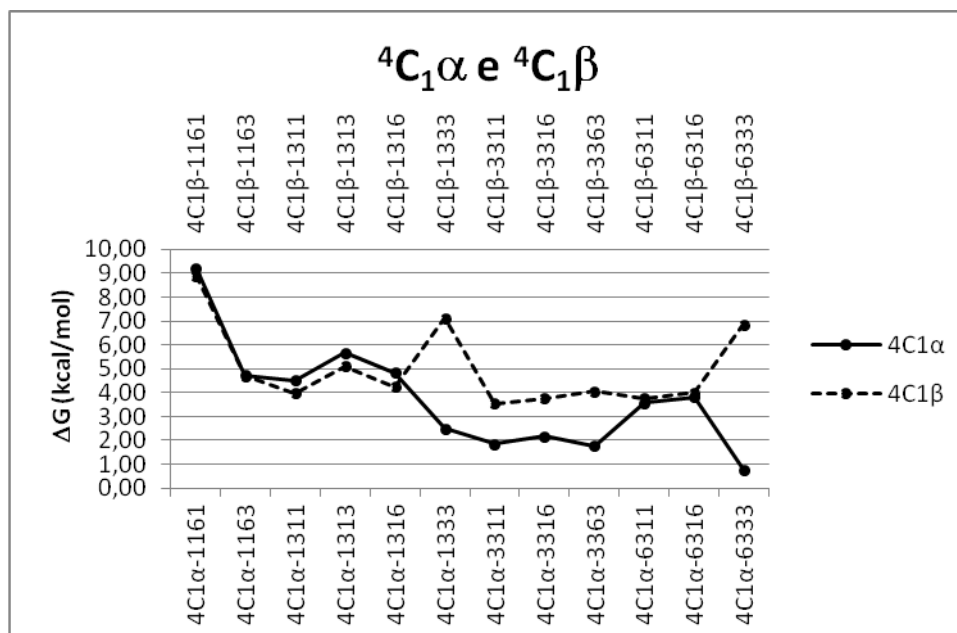


Gráfico 7: ΔG° para os anômeros α e β nas conformações cadeira 4C_1 com os mesmos ângulos diedros G° (${}^4C_1\beta$ -3663) = -572,561619.

A Figura 15 apresenta os 3 pares das conformações de menor energia (abaixo de 2 kcal/mol) mostradas no gráfico 7).

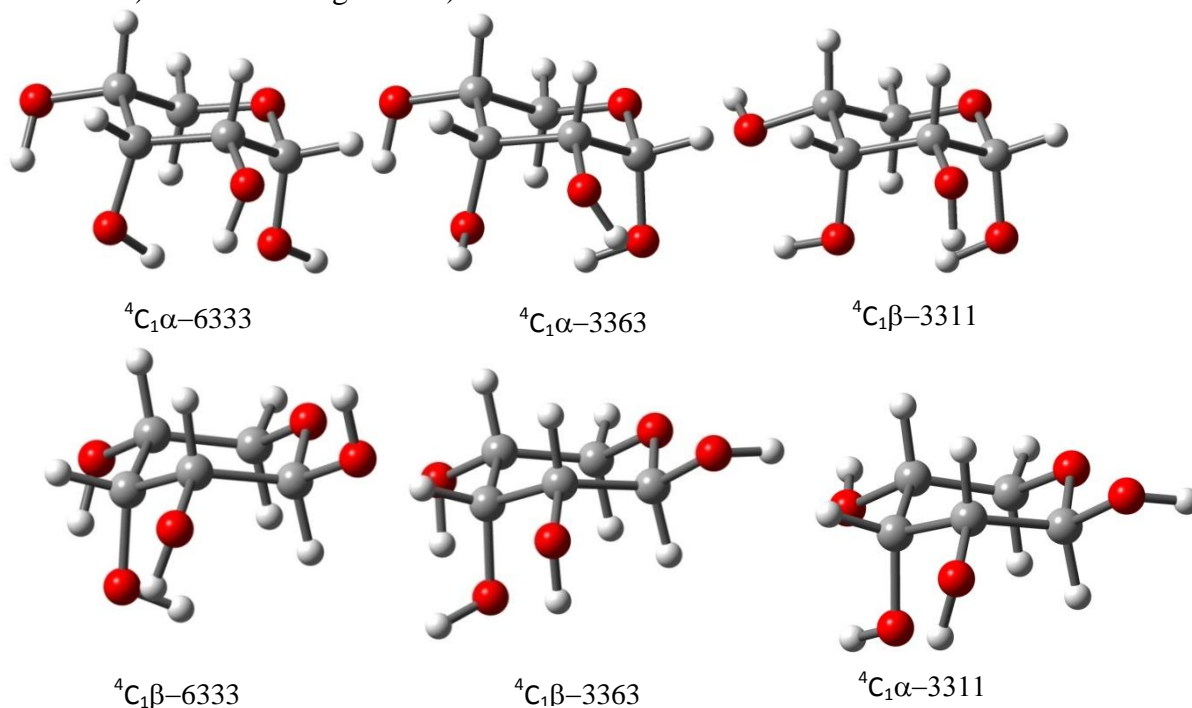


Figura 15: 3 pares das conformações mais estáveis para o formato cadeira 4C_1 .

As energias se mostram bem próximas em alguns casos. Porém, o anômero ${}^4C_1\alpha$ tem a energia mais baixa que a ${}^4C_1\beta$ quando no intervalo do mínimo global de até 3 kcal/mol. A conformação com o menor valor de energia dentre aquelas ${}^4C_1\alpha$, é obtida para os grupos hidroxila com ângulos diedros identificados na sequência 6333. Abaixo de 2 kcal/mol temos 3 conformeros ${}^4C_1\alpha$: 6333, 3363, 3311. O anômero (α), que corresponde à conformação de menor energia deste conjunto, situa-se 0,77 kcal/mol acima do mínimo global. Quando os mesmos ângulos são considerados no anômero β , a energia passa a ser de 6,86 kcal/mol.

A Figura 16 apresenta a conformação ${}^4C_1\alpha$ -6333, encontrada como aquela de menor energia para a conformação 4C_1 do anômero α para a D-ribose.

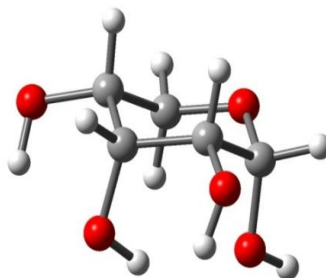


Figura 16: Confômero ${}^4C_1\alpha$ -6333, correspondente ao menor valor de energia livre de Gibbs (-572,560397 u.a).

O Gráfico 8 apresenta o que ocorre quando comparamos os mesmos ângulos diedros para a conformação 1C_4 diferenciando apenas os anômeros α de β .

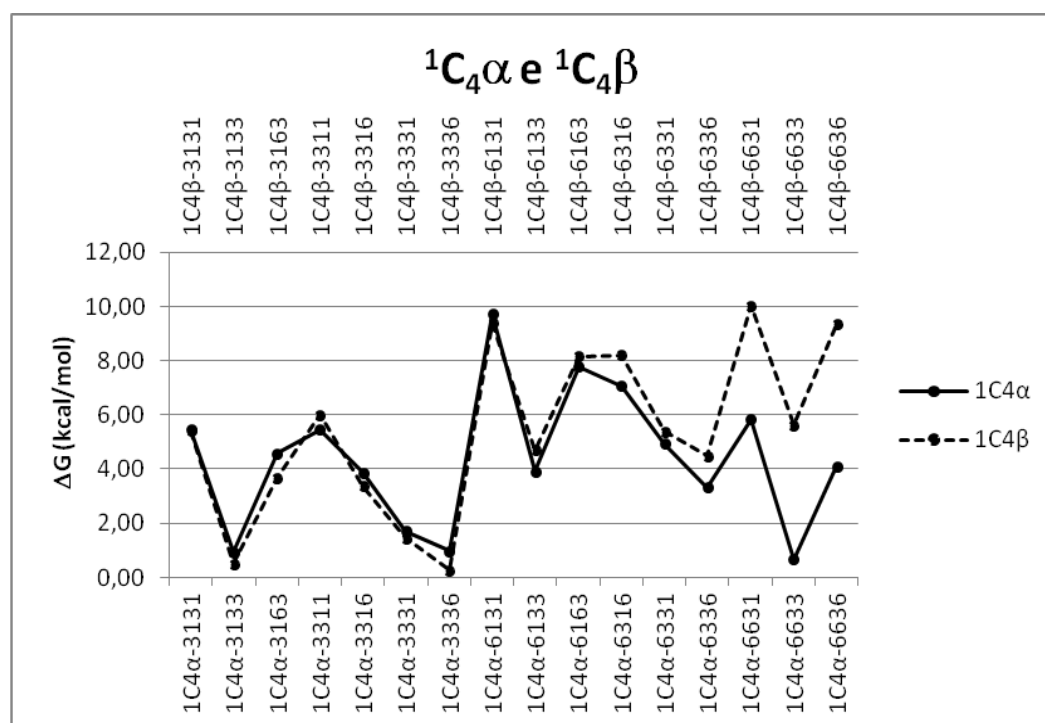


Gráfico 8: ΔG° para os anômeros α e β nas conformações cadeira 1C_4 com os mesmos ângulos diedros G° (${}^4C_1\beta$ -3663) = -572,561619.

As energias se mostram bem próximas, neste caso. Porém, o anômero ${}^1C_4\beta$ - apresenta menor valor de energia do que aquele ${}^1C_4\alpha$. Especificamente, a conformação de menor energia é aquela com o ângulo diedro ${}^1C_4\beta$ -3336.

Em seguida, procedemos a análise para aquelas conformações com os valores de ângulo diedro comuns aos formatos cadeira 1C_4 e 4C_1 para o anômero α . Os resultados são reportados no Gráfico 9.

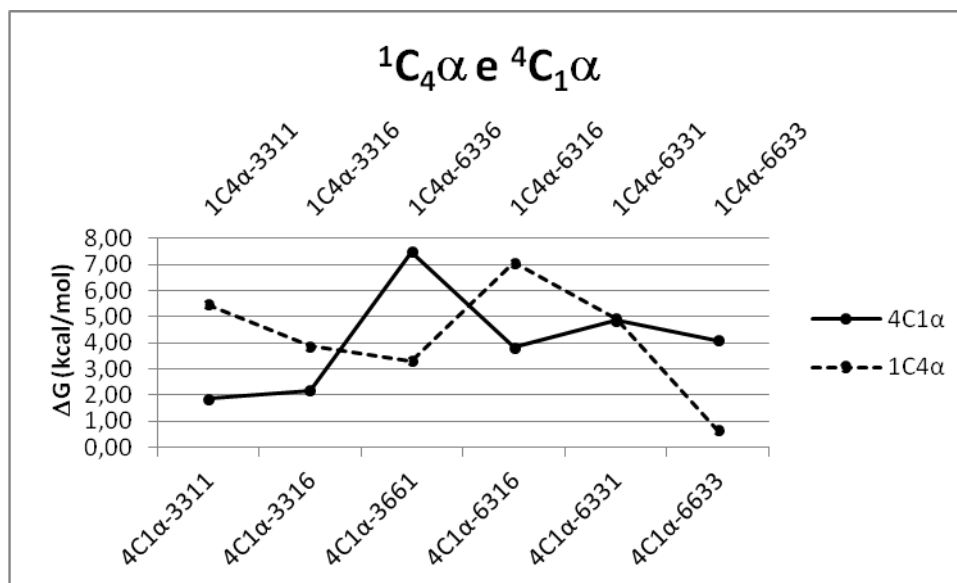


Gráfico 9: ΔG° para os anômeros α nas conformações cadeira 1C_4 e 4C_1 com os mesmos ângulos diedros G° (${}^4C_1\beta$ -3663) = -572,561619.

Analisando as diferentes formas cadeira 1C_4 e 4C_1 para o mesmo anômero (α) e com o mesmo ângulo diedro, observamos que aquela 1C_4 possui energia mais baixa (${}^1C_4\alpha$ -6633). O ângulo diedro 6331 confere para ambos os casos valores de energia bem próximos. Precisamente, quando o formato cadeira é 4C_1 sua energia é 4,85 e quando a forma cadeira é 1C_4 a energia passa a ser 4,94 kcal/mol.

No Gráfico 10, é feita uma análise com aquelas conformações com os valores de ângulos diedro comuns aos formatos cadeira 1C_4 e 4C_1 para o anômero β , mostrou a conformação 4C_1 com o valor de energia mais baixo dentre todas as 324 possibilidades conformacionais, sendo portanto a conformação mais abundante. Especificamente para os valores de ângulo diedro 3663, para os 4 grupos hidroxila. Quando esses mesmos ângulos são considerados no formato cadeira 1C_4 a energia aumenta para 6,58 kcal/mol. Os valores de ângulo diedro definidos na sequência 3316 foram aqueles para as conformações que apresentaram os valores de energia mais próximos ao sofrer a mudança de forma cadeira de 1C_4 para 4C_1 .

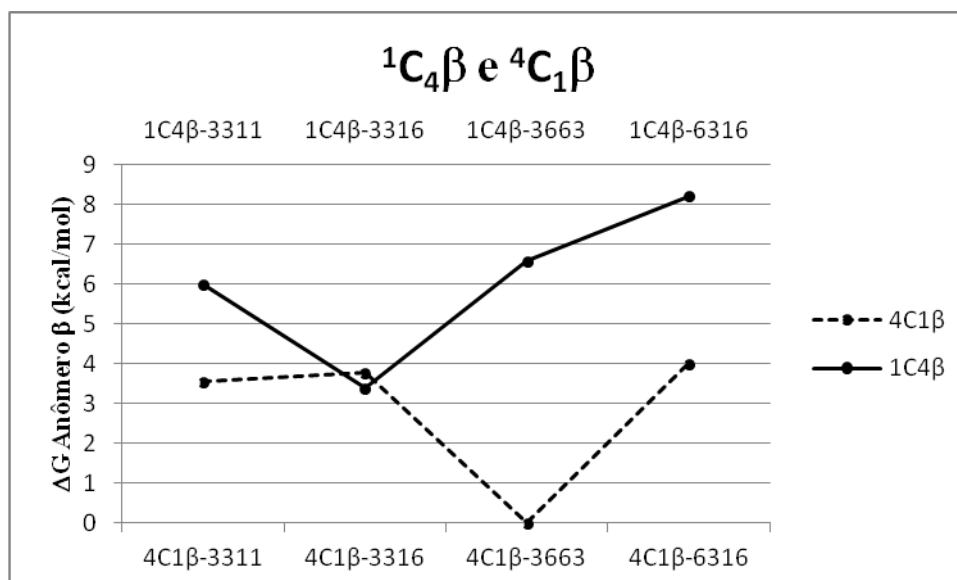


Gráfico 10: ΔG° para os anômeros β nas conformações cadeira 1C_4 e 4C_1 com os mesmos ângulos diedros G° (${}^4C_1\beta$ -3663) = -572,561619.

Em seguida, foi feita uma análise mais minuciosa para as 11 conformações mais abundantes, agora envolvendo dois níveis de cálculo distintos, comparados para se avaliar a consistência dos dados, por conta dos valores de energia relativa encontrados estarem abaixo da precisão do método teórico empregado.

Confômero	Presente trabalho			
	MP2		B3LYP	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
${}^4C_1\beta$ -3663	1,31	0,4	0,51	0,0
${}^1C_4\beta$ -3336	0,0	0,0	0,0	0,26
${}^1C_4\beta$ -3133	0,33	0,24	0,29	0,51
${}^1C_4\alpha$ -6633	1,21	0,73	0,88	0,65
${}^4C_1\beta$ -6663	2,26	1,33	1,27	0,76
${}^4C_1\alpha$ -6333	0,92	1,01	0,52	0,76
${}^1C_4\alpha$ -3133	1,24	1,02	0,9	0,93
${}^1C_4\alpha$ -3336	0,94	0,98	0,65	0,96
${}^1C_4\beta$ -3331	1,92	1,36	1,8	1,44
${}^1C_4\alpha$ -3331	2,37	1,97	1,92	1,71
${}^1C_4\beta$ -3633	2,32	1,56	2,13	1,76
${}^4C_1\alpha$ -3311	1,86	1,95	1,47	1,77
${}^4C_1\beta$ -3633	2,28	1,97	2,04	1,86

Tabela 2: Resultados do presente trabalho em kcal/mol em nível B3LYP com funções de base 6-31+G(d,p).

Na tabela 2 os resultados foram obtidos com os métodos MP2 e B3LYP. Ao utilizar o método B3LYP foi observado que o mínimo global encontra-se na conformação ${}^4C_1\beta$ com os valores de ângulo diedro definidos pela seqüência 3663. No entanto, ao usar a teoria perturbativa na aproximação MP2, o mínimo global passou a ser a conformação ${}^1C_4\beta$ com os valores dos ângulos diedros 3336. Quando consideramos para comparação a energia eletrônica somente, a conformação ${}^1C_4\beta$ -3336 para ambos os métodos B3LYP e MP2 se apresenta como o mínimo global.

Ao comparar os dados da Tabela 2 com dados de outras fontes^{[39][22]}, observações interessantes podem ser feitas. A seguir na tabela 3 são comparados os conformeros encontrados no presente trabalho com aqueles provenientes de outras amostragens sobre a superfície de energia potencial para a ribose, que utilizam métodos clássicos.

Presente trabalho					Ref. 39				Ref. 22							
Confômero	MP2		B3LYP			MP2		M06-2X		MP2		M06-2X		B3LYP		
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG		ΔH	ΔG	ΔH	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	
⁴ C ₁ - β -3663	1,31	0,4	0,51	0,0	4 pyr- ⁴ C ₁ β	0,55	0,0	1,6	0,44	B	1,2	0,2	2,8	2,1	0,0	0,0
¹ C ₄ - β -3336	0,0	0,0	0,0	0,26	1 pyr- ¹ C ₄ β	0,0	0,62	0,0	0,0	A	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,4
¹ C ₄ - β -3133	0,33	0,24	0,29	0,51	2 pyr- ¹ C ₄ β	1,25	1,79	0,89	0,81	C	1,2	1,0	1,0	0,9	1,4	2,2
¹ C ₄ - α -6633	1,21	0,73	0,88	0,65	3 pyr- ¹ C ₄ α	1,11	1,34	1,03	0,65	D	1,5	1,3	1,6	1,6	1,8	2,7
⁴ C ₁ - β -6663	2,26	1,33	1,27	0,76	8 pyr- ⁴ C ₁ β	4,52	4,06	4,93	3,86							
⁴ C ₁ - α -6333	0,92	1,01	0,52	0,76	6 pyr- ⁴ C ₁ α	3,19	3,78	2,1	2,07	F	3,4	3,5	2,4	2,6	2,2	3,3
¹ C ₄ - α -3133	1,24	1,02	0,9	0,93	5 pyr- ¹ C ₄ α	3,25	3,67	2,1	1,9							
¹ C ₄ - α -3336	0,94	0,98	0,65	0,96	7 pyr- ¹ C ₄ α	2,73	3,54	2,65	2,85	E	2,8	3,1	3,2	3,6	3,0	4,2
¹ C ₄ - β -3331	1,92	1,36	1,8	1,44	9 pyr- ¹ C ₄ β	5,11	5,15	5,02	4,45							
¹ C ₄ - α -3331	2,37	1,97	1,92	1,71												
¹ C ₄ β -3633	2,32	1,56	2,13	1,76	11 pyr- ¹ C ₄ β	6,7	6,54	6,38	5,6							
⁴ C ₁ - α -3363	1,86	1,95	1,47	1,77	10 pyr- ⁴ C ₁ α	7,79	8,2	6,25	6,04							
⁴ C ₁ - α -3311	2,28	1,97	2,04	1,86												
Funções de Base:	6-31+G(d,p)					6-311++G(d,p)					6-311++G(d,p)					

Tabela 3: Resultados do presente trabalho comparado com outros estudos teóricos.

Comparando os resultados do presente trabalho com aqueles encontrados por E. J. Cocinero *et al.*, pode-se observar que em ambos os casos foram encontradas as mesmas conformações porém, as conformações identificadas como ${}^4C_1\text{-}\beta\text{-}6663$, ${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-}3133$, ${}^1C_4\text{-}\beta\text{-}3331$, ${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-}3331$, ${}^4C_1\text{-}\alpha\text{-}3363$ não foram identificadas por Cocinero *et al.* E comparando o presente trabalho com o de Marek Szczepaniak *et al.*, os confôrmeros ${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-}3331$ e ${}^4C_1\text{-}\alpha\text{-}3311$ também não foram encontrados por estes últimos.

Comparando os três trabalhos, o presente trabalho partindo de 324 possibilidades conformacionais, encontrou 78 conformações utilizando o método *ab initio* B3LYP. No trabalho de Emílio Cocinero e colaboradores^[22] foram encontradas 70 conformações a partir de cálculos de mecânica molecular para a varredura do espaço conformacional. Tais conformações foram reotimizadas usando tanto a teoria do funcional da densidade (DFT) quanto o método perturbativo *ab initio* (MP2). Dois métodos diferentes DFT (B3LYP e M06-2X) foram comparados para garantir a consistência interna dos modelos teóricos e seus valores preditivos. O trabalho de Marek Szczepaniak e colaboradores utilizou os métodos MP2 e M06-2X, para este mesmo sistema^[39].

Nos três trabalhos o método MP2 fornece como mínimo global uma conformação diferente daquela encontrada com o método DFT (B3LYP), muito embora as diferenças de energia entre ele e o próximo confôrmero tenham um valor inferior à precisão destes métodos. O ordenamento dos dois confôrmeros mais estáveis encontrados nos três diferentes trabalhos pode ser resumido na Tabela 4.

	Pres. Trabalho	ΔG	Ref.22	ΔG	Ref. 39	ΔG
B3LYP	${}^1C_4\beta\text{-}3336$	0,26	${}^1C_4\beta\text{-}3336$	1,4		
MP2	${}^4C_1\beta\text{-}3663$	0,4	${}^4C_1\beta\text{-}3663$	0,2	${}^1C_4\beta\text{-}3336$	0,62
M06-2X			${}^4C_1\beta\text{-}3663$	2,1	${}^4C_1\beta\text{-}3663$	0,44

Tabela 4: ΔG para os dois primeiros confôrmeros comparando com trabalhos relacionados.

Considerando estas duas conformações, pode-se perceber que os resultados do presente trabalho são coincidentes com aqueles de Cocinero e colaboradores^[22], porém inversos àqueles de Marek e colaboradores^[39].

No gráfico a seguir são exibidos os valores de população encontrados no presente trabalho para as conformações com abundância relativa superior a 1%.

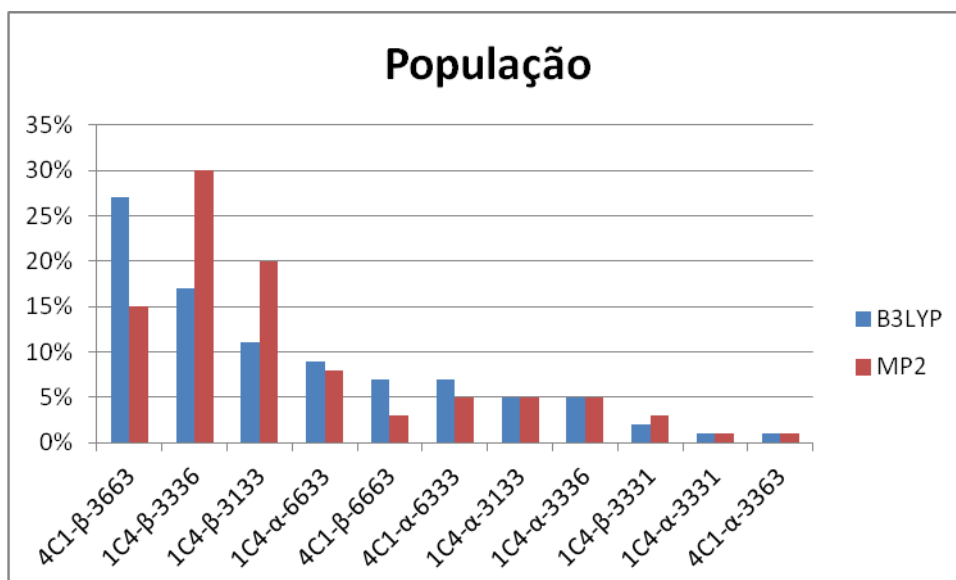


Gráfico 11: Valores de população para as 11 conformações mais abundantes, com valores de população > 2%.

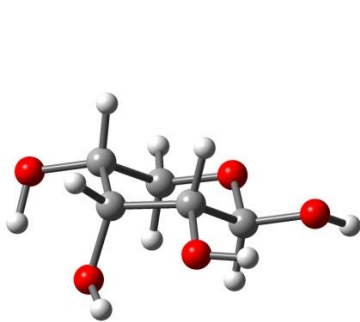
O gráfico mostra que ao utilizar o método B3LYP, a conformação ${}^4C_1\beta$ -3663 apresenta-se com valor de população de 27%, sendo aquela mais abundante. Com o método MP2 o maior valor de população é da conformação ${}^1C_4\beta$ -3336, que é de 30%. Entretanto, os dois métodos identificam os mesmos 6 primeiros conformômeros como aqueles mais abundantes.

Analisando os anômeros, a conformação ${}^4C_1\beta$ com o método B3LYP obteve uma maior população e com o método MP2 a conformação ${}^1C_4\beta$ obteve a maior população, como demonstram os dados na Tabela 5:

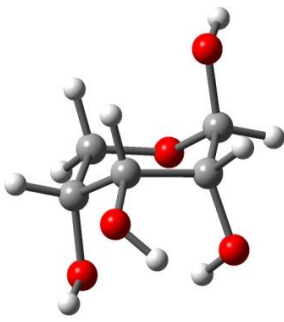
	B3LYP		MP2	
	α	β	α	β
1C_4	20%	30%	19%	53%
4C_1	8%	34%	6%	18%

Tabela 5: Percentual anomérico das diferentes conformações cadeira para os métodos B3LYP e MP2.

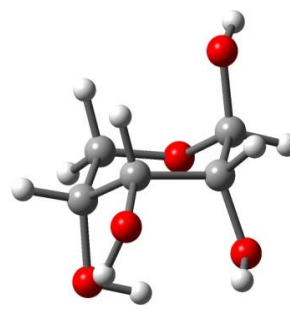
Na Figura 17 são apresentadas as 13 conformações mais abundantes do presente trabalho. As conformações que estão destacadas (${}^4C_1\beta$ -6663; ${}^1C_4\alpha$ -3133; ${}^1C_4\beta$ -3331; ${}^1C_4\alpha$ -3331 trabalhos anteriormente citados, EMÍLIO J. COCINERO e MAREK SZCZ.



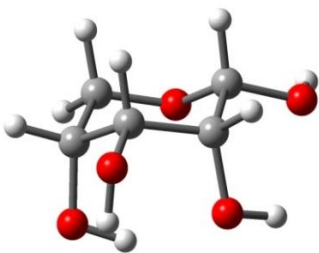
${}^4C_1\text{-}\beta\text{-}3663$



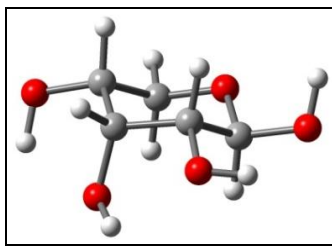
${}^1C_4\text{-}\beta\text{-}3336$



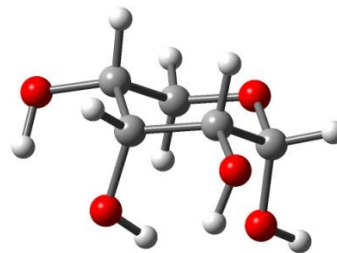
${}^1C_4\text{-}\beta\text{-}3133$



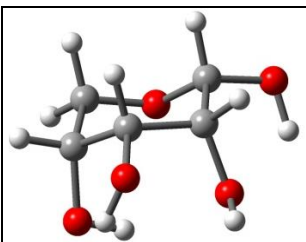
${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-}6633$



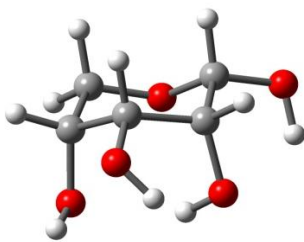
${}^4C_1\text{-}\beta\text{-}6663$



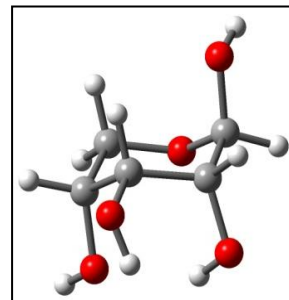
${}^4C_1\text{-}\alpha\text{-}6333$



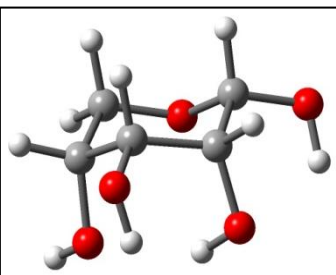
${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-}3133$



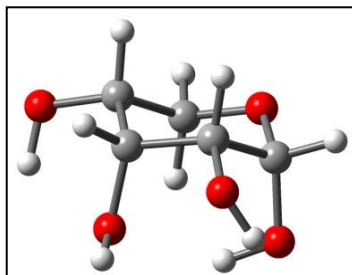
${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-}3336$



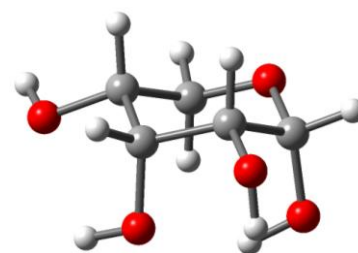
${}^1C_4\text{-}\beta\text{-}3331$



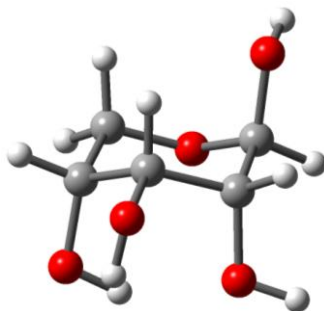
${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-}3331$



${}^4C_1\text{-}\alpha\text{-}3363$



${}^4C_1\text{-}\alpha\text{-}3311$



${}^1C_4\text{-}\beta\text{-}3633$

Figura 17: - 11 Confôrmeros mais abundantes encontrados para a D-ribose, com abundância relativa > 2%.

Comparando ainda estas conformações com aquelas encontradas nos trabalhos anteriormente citados, observa-se que o conjunto proposto no presente trabalho é sempre maior do que os conjuntos de conformações encontrados por outros autores. Isto significa que a capacidade de amostragem de um método *ab initio* é maior que aquela de métodos clássicos, talvez por conta da necessidade de distinção entre valores de energia muito próximos, que são característicos de superfícies de energia potencial destes compostos.

6. CONCLUSÕES

Pode-se perceber que ao comparar os valores de energia das conformações estudadas para o mesmo anômero com formato cadeira diferente (1C_4 , 4C_1), as diferenças entre os valores de energia são significativos. Porém, quando comparamos os anômeros diferentes (α, β) com o mesmo formato cadeira (1C_4 e 1C_4 ou 4C_1 e 4C_1), os valores são bem pequenos. Isso significa que o ordenamento está alternado entre formatos cadeira e entre anômeros como apresenta o Anexo 1.

A nomenclatura adotada é de grande importância para o estudo das conformações, e identifica rapidamente a orientação dos grupos hidroxila.

Comparando os resultados do presente trabalho com aqueles encontrados por E. J. Cocinero *et al.*, pode-se observar que em ambos os casos foram encontradas as mesmas conformações porém, as conformações identificadas como ${}^4C_1\text{-}\beta\text{-6663}$, ${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-3133}$, ${}^1C_4\text{-}\beta\text{-3331}$, ${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-3331}$, ${}^4C_1\text{-}\alpha\text{-3363}$ não foram identificadas por Cocinero *et al.* E comparando o presente trabalho com o de Marek Szczepaniak os conformeros ${}^1C_4\text{-}\alpha\text{-3331}$ e ${}^4C_1\text{-}\alpha\text{-3311}$ também não foram encontrados.

Os dois primeiros conformeros para os três trabalhos estão com ordenamento energético invertido. Porém pelo fato dos valores de energia encontrados serem muito pequenos (estando inclusive abaixo da acurácia do método de cálculo, mesmo este sendo do tipo *ab initio*), não é possível identificar em termos práticos aquele mais estável. Seria necessária a validação destes conjuntos conformacionais, através do cálculo de uma propriedade do sistema.

Ressaltamos que a amostragem conformacional, quando realizada com método *ab initio*, é capaz de identificar mais conformações que quando é realizada com métodos clássicos, talvez por conta da necessidade de uma maior acurácia na descrição das diferenças de energia das possibilidades conformacionais.

O algoritmo de construção das possibilidades conformacionais é satisfatório, pois ele agiliza o processo de obtenção das coordenadas geométricas para as possibilidades conformacionais a serem consideradas nos cálculos *ab initio*. No atual formato, ele é aplicável somente para as pentoses, mas pode ser facilmente expandido para outras moléculas maiores de carboidratos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [¹]David L. Nelson e Michael M. Cox.; Princípios de Bioquímica, Lehninger, quarta edição.
- [²]Chu, C. K.; Jin, Y. H.; Baker, R. O.; Huggins, J. *Bioorg.Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 9.
- [³]Barradas, J. S.; Errea, M. I.; D'Accorso, N. B.; Sepúlveda, C. S.; Talarico, L. B.; Damonte, E. B. *Carbohydr. Res.* 2008, 343, 2468.
- [⁴]Hidari, K. I. P. J.; Takahashi, N.; Arihara, M.; Nagaoka, M.; Morita, K.; Suzuki, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 376, 91.
- [⁵]da Silva, F. C.; Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. O.; de Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 373.
- [⁶]Yang, G.; Scheming, J.; Tsuji, M.; Franck, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3818.
- [⁷]Abdou, I. M.; Saleh, A. M.; Zohdi, H. F. *Molecules* 2004, 9, 109.
- [⁸]Bergman, A. M.; Kuiper, C. M.; Voorn, D. A.; Comijin, E. M.; Myhern, F.; Sandvold, M. L.; Hendriks, H. R.; Peters, G. J. *Biochem. Pharmacol.* 2004, 67, 503.
- [⁹]Chen, H.; Jiao, L.; Guo, Z.; Li, X.; Ba, C.; Zhang, J. *Carbohydr. Res.* 2008, 343, 3015.
- [¹⁰]Hewitt, M. C.; Seeberer, P. H. *Org. Lett.* 2001, 3, 3699.
- [¹¹]Leitão, A.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G.; Pupo, M. T.; Marchi, A. A.; Vieira, P. C.; Silva, M. F. G. F.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Sá, M. M.; Moraes, V. R. S.; Montanari, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 2199.
- [¹²]Devulapalle, K. S.; Segura, A. G.; Ferrer, M.; Alcalde, G. M.; Plou, F. J. *Carbohydr. Res.* 2004, 339, 1029.
- [¹³]Veres-Bencomo, V.; Fernandez-Santana, V.; Hardy, E.; Toledo, M. E.; Rodriguez, M. C.; Heynngnezz, L.; Rodrigues, A.; Baly, A.; Herrera, L.; Izquierdo, W.; Villar, A.; Valdes, Y.; Cosme, V.; Deler, M. L.; Montane, M.; Garcia, E.; Ramos, A.; Aguilar, A.; Medina, E.; Torano, G.; Sosa, I.; Hernandez, I.; Martinez, R.; Muzachio, A.; Costa, L.; Cardoso, F.; Campa, C.; Diaz, M.; Ray, R. *Science* 2004, 305, 522.
- [¹⁴]Dhénin, S. G. Y.; Moreau, V.; Morel, N.; Nevers, M.; Volland, H.; Créminon, C.; Djedaini-Pilard, F. *Carbohydr. Res.* 2008, 343, 2101.
- [¹⁵]Sanki, A. K.; Boucau, J.; Srivastava, P.; Adams, S. S.; Ronning, D. R.; Sucheck, S. J. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 5672.
- [¹⁶]Nobmann, P.; Smith, A.; Dunne, J.; Henehan, G.; Bourke, P. *Int. J. Food Microbiol.* 2009, 128, 440.

- [17] Christiane M. Nogueira, Bárbara R. Parmanhan, Patrícia P. Farias, Arlene G. Corrêa. A importância crescente dos carboidratos em química medicinal; *Rev. Virtual Quim.*, 2009, 1 (2), 149-159.
- [18] Devulapalle, K. S.; Segura, A. G.; Ferrer, M.; Alcalde, G. M.; Plou, F. J. *Carbohydr. Res.* 2004, 339, 1029.
- [19] Chu, C. K.; Jin, Y. H.; Baker, R. O.; Huggins, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 9.
- [20] Alves, M.; Boscolo, M.; Generosa, A. R.; Fernández, O. P. Livro de Resumos da 26^a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas, Brasil, 2003.
- [21] Puterka, G. J.; Farone, W.; Palmer, T.; Barrington, A. J. *Econ. Entomol.* 2003, 96, 636.
- [22] Emílio. J. Cocinero, Alberto Lesarri, Patrícia Écija, Francisco J. Basterretxea, Jeans-Uwe Grabow, José A. Fernández and Fernando.; Castaño. Ribose Found in the Gas Phase. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51,3119-3124.
- [23] Hans W. Papenguth, R. James Kirkpatrick, Ben Montez, Philip A. Sandberg. ¹³C MAS NMR spectroscopy of inorganic and biogenic carbonates - *American Mineralogist*, volume 74, pages 1152-1158, 1989.
- [24] Norman L. Allinger; Michel P. Cava.; Don C. de Jongh.; Carl R. Johnson.; Norman A. Lebel.; Calvin L. Stevens.; Traduzido por Ricardo Bicca Alecastro; Jossyl De Souza Peixoto; Luiz Renan Neves de Pinho. Química Orgânica, Segunda Edição - Editora Guanabara Dois S. A. Rio de Janeiro – RJ.
- [25] V.S.R Rao, P.K. Qasba, P.V. Balaji and R. Chandrasekaran. *Conformation of Carbohydrates*. Hardwood Academics: Amsterdam, 1998.
- [26] Renato R. Andrade; Clarissa O. da Silva. On the Route of the Determination of Monosaccharides Conformations. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2011, 8, 239-248.
- [27] T. W. Graham Solomons. Química Orgânica – Volume 1, 6^a ed. Editora LTC, 2009.
- [28] Favaretto, José Arnaldo E Clarinda Mercante – *Biologia*. São Paulo; 2^a ed; Editora Moderna, – Volume Único; 2003.
- [29] R.R. ANDRADE, Estudo teórico para obtenção dos confôrmeros mais estáveis em solução aquosa para a D-manose. Dissertação de Mestrado - UFRRJ, 2012.
- [30] N.H. Morgon & K. Coutinho, Eds., Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular, São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.
- [31] M. Born & K. Huang, *Dynamical Theory of Cristal Lattice* (Apêndice VII), New York: Oxford University Press, 1954.
- [32] A.D. Becke, “A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories”, *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, 1993, pp. 1372-1377.

- [33] S. H. Vosko, L. Wilk, & M. Nusai, "Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis" *Canadian Journal of Physics*, vol. 58, 1980, pp 1200-1211.
- [34] Carlos Eduardo Bistafa da Silva, Efeito de Solvente no espectro de absorção da 5-Fluorouracil. Análise de diferentes procedimentos teóricos. Dissertação de Mestrado, USP – 2011.
- [35] James B. Foresman and Aeleen Frisch. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods – Second Edition*. Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA 15106 U.S.A.
- [36] Csonka, G.I. Proper basis set for quantum mechanical studies of potential energy surfaces of carbohydrates. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 2002, 584, 1-4.
- [37] Csonka, G.I., French, A. D., Johnson, G. P., Stortz, C. A. *J. Chem. Theory Comp.*, 2009, 5, 679-692.
- [38] Gaussian 03, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; And Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [39] Marek Szczepaniak, Jerzy Moc. Conformational studies of gas-phase ribose and 2-deoxyribose by density functional, second order PT and multi-level method calculations: the pyranoses, furanoses, and open-chain structures - *Carbohydrate Research* 384 (2014) 20–36.

8. ANEXOS

8.1 Anexo 1: Dados energéticos para os 78 confôrmeros encontrados em cálculos B3LYP/6-31+G(d,p).

Qdt.	Confôrmero	Valor de Energia(u.a)	E (u.a)	E.Gibbs	Gibbs	v	π
1	⁴ C ₁ β -3663	-572,6920451	0,510855891	-572,561619	0	1	0,268394968
2	¹ C ₄ β -3336	-572,6928592	0	-572,561196	0,265437	0,638521338	0,171375914
3	¹ C ₄ β -3133	-572,6923956	0,290913636	-572,560798	0,515186	0,418663678	0,112367224
4	¹ C ₄ α -6633	-572,6914528	0,882530064	-572,560569	0,658885	0,32839223	0,088138822
5	⁴ C ₁ β -6663	-572,6908283	1,274410059	-572,560405	0,761797	0,275967568	0,074068306
6	⁴ C ₁ α -6333	-572,6920227	0,524912115	-572,560397	0,766817	0,273636118	0,073442557
7	¹ C ₄ α -3133	-572,6914156	0,905873436	-572,560127	0,936245	0,205502591	0,055155861
8	¹ C ₄ α -3336	-572,6918096	0,658634496	-572,560080	0,965738	0,195510518	0,052474039
9	¹ C ₄ β -3331	-572,6899785	1,807668057	-572,559322	1,44139	0,087508822	0,023486927
10	¹ C ₄ α -3331	-572,6897861	1,928400981	-572,558884	1,71624	0,054994414	0,014760224
11	¹ C ₄ β -3633	-572,689453	2,137424562	-572,558801	1,768323	0,050360564	0,013516522
12	⁴ C ₁ α -3363	-572,6905166	1,470004926	-572,558793	1,773343	0,049935104	0,013402331
13	⁴ C ₁ α -3311	-572,6895965	2,047376877	-572,558654	1,860567	0,043090902	0,011565381
14	⁴ C ₁ α -6363	-572,6891606	2,320908486	-572,558281	2,094628	0,029012818	0,007786894
15	⁴ C ₁ α -3316	-572,6892954	2,236320138	-572,558157	2,17244	0,025437722	0,006827357
16	⁴ C ₁ α -1333	-572,6887329	2,589294513	-572,557624	2,506902	0,014454066	0,003879399
17	¹ C ₄ α -6336	-572,6871517	3,581513325	-572,556330	3,3189	0,003664391	0,000983504
18	¹ C ₄ β -3316	-572,6870933	3,618159909	-572,556230	3,381651	0,003295672	0,000884542
19	⁴ C ₁ β -3311	-572,6854786	4,631400306	-572,555952	3,556099	0,002454162	0,000658685
20	⁴ C ₁ α -6311	-572,685865	4,388930442	-572,555940	3,563629	0,002423128	0,000650355
21	¹ C ₄ β -3163	-572,6864774	4,004643318	-572,555753	3,680974	0,00198723	0,000533363
22	⁴ C ₁ β -6311	-572,6849126	4,986570966	-572,555640	3,751882	0,001762799	0,000473126
23	⁴ C ₁ β -3316	-572,6852405	4,780810437	-572,555604	3,774473	0,001696766	0,000455404
24	⁴ C ₁ α -6316	-572,6856158	4,545305934	-572,555531	3,820281	0,001570362	0,000421477
25	¹ C ₄ α -3316	-572,6865703	3,946347639	-572,555441	3,876757	0,001427407	0,000383109
26	¹ C ₄ α -6133	-572,6859825	4,315198017	-572,555365	3,924448	0,001316873	0,000353442
27	⁴ C ₁ β -1311	-572,685061	4,893448482	-572,555279	3,978413	0,001202082	0,000322633
28	⁴ C ₁ β -6316	-572,6845611	5,207140731	-572,555241	4,002259	0,001154602	0,000309889
29	⁴ C ₁ β -3363	-572,6842903	5,377070439	-572,555160	4,053087	0,001059559	0,00028438
30	¹ C ₄ α -6636	-572,6847672	5,07781092	-572,555083	4,101405	0,000976474	0,000262081
31	⁴ C ₁ α -6633	-572,6856626	4,515938466	-572,555071	4,108935	0,000964126	0,000258767
32	⁴ C ₁ β -1316	-572,6846847	5,129580495	-572,554831	4,259538	0,000747472	0,000200618
33	⁴ C ₁ β -3661	-572,6843048	5,367971544	-572,554656	4,369352	0,00062086	0,000166636
34	¹ C ₄ β -6336	-572,6855559	4,582893783	-572,554484	4,477284	0,000517338	0,000138851
35	⁴ C ₁ α -1311	-572,6842822	5,38215327	-572,554426	4,513679	0,000486475	0,000130568
36	⁴ C ₁ α -1331	-572,682093	6,755898162	-572,554426	4,513679	0,000486475	0,000130568
37	⁴ C ₁ β -3611	-572,6838401	5,659575441	-572,554332	4,572665	0,000440318	0,000118179
38	¹ C ₄ α -3163	-572,6846039	5,180283303	-572,554321	4,579568	0,000435211	0,000116809

39	⁴ C ₁ β-3616	-572,6839527	5,588917815	-572,554255	4,620984	0,000405791	0,000108912
40	¹ C ₄ β-6133	-572,6849673	4,952246169	-572,554130	4,699422	0,00035541	9,53903E-05
41	⁴ C ₁ β-1163	-572,6836822	5,75865927	-572,554108	4,713228	0,000347214	9,31904E-05
42	⁴ C ₁ α-1163	-572,6835949	5,813440893	-572,554093	4,72264	0,000341734	9,17197E-05
43	⁴ C ₁ α-1316	-572,6835006	5,872615086	-572,553922	4,829944	0,000285056	7,65075E-05
44	⁴ C ₁ α-6331	-572,6845036	5,243222556	-572,553888	4,85128	0,00027496	7,37979E-05
45	⁴ C ₁ α-1633	-572,6841611	5,458144731	-572,553847	4,877008	0,000263261	7,06579E-05
46	⁴ C ₁ α-3361	-572,6845576	5,209337016	-572,553816	4,896461	0,000254746	6,83727E-05
47	¹ C ₄ α-6331	-572,6835948	5,813503644	-572,553746	4,940386	0,00023652	6,34808E-05
48	⁴ C ₁ β-1313	-572,6833588	5,961596004	-572,553464	5,117344	0,000175382	4,70716E-05
49	⁴ C ₁ β-6661	-572,6830906	6,129894186	-572,553408	5,152485	0,000165269	4,43575E-05
50	⁴ C ₁ β-6611	-572,6825626	6,461219466	-572,553117	5,33509	0,000121385	3,2579E-05
51	¹ C ₄ β-6331	-572,6828848	6,259035744	-572,553052	5,375878	0,000113299	3,04089E-05
52	⁴ C ₁ β-6616	-572,6826318	6,417795774	-572,553041	5,382781	0,000111985	3,00562E-05
53	¹ C ₄ β-3131	-572,6829685	6,206513157	-572,552997	5,410391	0,00010688	2,86859E-05
54	¹ C ₄ α-3131	-572,6826335	6,416729007	-572,552932	5,451179	9,97601E-05	2,67751E-05
55	¹ C ₄ β-3636	-572,6830724	6,141314868	-572,552923	5,456827	9,88125E-05	2,65208E-05
56	¹ C ₄ α-3311	-572,6826794	6,387926298	-572,552911	5,464357	9,75629E-05	2,61854E-05
57	¹ C ₄ β-6633	-572,6827391	6,350463951	-572,552655	5,625	7,43664E-05	1,99596E-05
58	⁴ C ₁ α-1313	-572,6826713	6,393009129	-572,552565	5,681476	6,75966E-05	1,81426E-05
59	¹ C ₄ α-6631	-572,68104	7,416666192	-572,552314	5,838981	5,17988E-05	1,39025E-05
60	¹ C ₄ β-3311	-572,6815933	7,069464909	-572,552045	6,007781	3,89425E-05	1,0452E-05
61	¹ C ₄ α-3333	-572,6817789	6,952999053	-572,551205	6,534889	1,59786E-05	4,28857E-06
62	¹ C ₄ β-3663	-572,6806941	7,633721901	-572,551130	6,581952	1,47569E-05	3,96068E-06
63	⁴ C ₁ α-6361	-572,6809956	7,444527636	-572,551031	6,644076	1,32861E-05	3,56593E-06
64	⁴ C ₁ β-3333	-572,6808472	7,53765012	-572,550999	6,664156	1,28428E-05	3,44694E-06
65	⁴ C ₁ β-6333	-572,6801852	7,95306174	-572,550672	6,869352	9,07926E-06	2,43683E-06
66	¹ C ₄ α-6316	-572,6800273	8,052145569	-572,550341	7,077058	6,39144E-06	1,71543E-06
67	⁴ C ₁ β-1333	-572,680433	7,797564762	-572,550268	7,122866	5,9153E-06	1,58764E-06
68	⁴ C ₁ α-3661	-572,6797324	8,237198268	-572,549688	7,486822	3,19773E-06	8,58254E-07
69	¹ C ₄ α-6163	-572,6792704	8,527107888	-572,549230	7,774221	1,96742E-06	5,28045E-07
70	¹ C ₄ β-6163	-572,6783748	9,089105844	-572,548632	8,149472	1,04345E-06	2,80056E-07
71	¹ C ₄ β-6316	-572,6786199	8,935303143	-572,548535	8,210341	9,41444E-07	2,52679E-07
72	⁴ C ₁ β-1161	-572,6764607	10,29022274	-572,547442	8,896209	2,95381E-07	7,92788E-08
73	⁴ C ₁ α-1161	-572,6758264	10,68825233	-572,546941	9,210592	1,73633E-07	4,66023E-08
74	¹ C ₄ β-6636	-572,6760058	10,57567703	-572,546713	9,353664	1,36339E-07	3,65928E-08
75	¹ C ₄ β-6131	-572,6753287	11,00056406	-572,546664	9,384412	1,29435E-07	3,47398E-08
76	¹ C ₄ α-6131	-572,6750982	11,14520511	-572,546107	9,733935	7,16986E-08	1,92435E-08
77	⁴ C ₁ α-1631	-572,6755032	10,89106356	-572,545835	9,904618	5,37321E-08	1,44214E-08
78	¹ C ₄ β-6631	-572,673297	12,27547612	-572,545629	10,03388	4,31871E-08	1,15912E-08

8.2 Anexo 2: Classe Main, Classe Principal do programa. Ela busca a matriz-Z que irá gerar as possibilidades conformacionais, através dela o usuário informa os ângulos diedros e a quantidade de grupos hidroxila, chamando a classe Diedro4 ou Diedro 5 de acordo com a quantidade de grupo hidroxila presente na molécula.

```
import static java.lang.System.exit;
import java.util.Scanner;

public class Main {

    public static void main(String[] args) throws Exception {
        try {
            Scanner scannerInt = new Scanner(System.in);
            Scanner scannerStr = new Scanner(System.in);
            String caminhoArquivoMatriz =
".\\arquivos\\matrizLab.txt";
            int diedros;
            String possib1, possib2, possib3;
            String titulo1 = "Laboratory of computational
chemistry/ufrrj";
            String titulo2 = "This version is able to create input
files only to pentoses (4 dihedral angles to be considered).";
            String titulo3 = "The dihedral angles considered are
180.0, -60.0 and 60.0.";
            System.out.println(titulo1);
            System.out.println(titulo2);
            System.out.println(titulo3);
            System.out.println("Selecione a quantidade de angulos
diedros: 4 ou 5 =>");
            diedros = scannerInt.nextInt();
            System.out.println("Possibilidade1: 180 ");
            possib1 = "180.0";
            System.out.println("Possibilidade2: -60 ");
            possib2 = "-60.0";
            System.out.println("Possibilidade3: 60 ");
            possib3 = "60.0";

            System.out.println();
            if (diedros== 4) {
                Diedros4.geraArquivos(caminhoArquivoMatriz, possib1,
possib2, possib3);
            } else if (diedros == 5) {
                Diedros5.geraArquivos(caminhoArquivoMatriz, possib1,
possib2, possib3);
            }else{
                System.out.println("A quant de Diedros deve ser 4 ou
5");
                exit(0);
            }

        } catch (Exception ex) {
            System.out.print("Erro! "+ex);
        }
    }
}
```

8.3 Anexo 3: Classe Diedros4, para as moléculas com quarto grupos hidroxila.

```
import java.io.BufferedReader;
import java.io.BufferedWriter;
import java.io.File;
import java.io.FileNotFoundException;
import java.io.FileReader;
import java.io.FileWriter;
import java.io.IOException;

public class Diedros4 {

    private static String linhaAlterada;
    private static String linhaStr;
    private static String c1 = null, c2 = null, c3 = null, c4 =
null;
    private static String arqc1 = null, arqc2 = null, arqc3 = null,
arqc4 = null;
    private static int posAlt;

    public static void geraArquivos(String caminho, String possibil,
String possibil2, String possibil3) throws Exception {
        FileReader fr;
        fr = new FileReader(caminho);
        BufferedReader br = new BufferedReader(fr);

        try {
            for (int i = 0; i <= 2; i++) {
                for (int j = 0; j <= 2; j++) {
                    for (int k = 0; k <= 2; k++) {
                        for (int l = 0; l <= 2; l++) {
                            switch (i) {
                                case 0:
                                    c1 = possibil;
                                    arqc1 = "1";
                                    break;
                                case 1:
                                    c1 = possibil2;
                                    arqc1 = "3";
                                    break;
                                case 2:
                                    c1 = possibil3;
                                    arqc1 = "6";
                                    break;
                            }

                            switch (j) {
                                case 0:
                                    c2 = possibil;
                                    arqc2 = "1";
                                    break;
                                case 1:
                                    c2 = possibil2;
                                    arqc2 = "3";
                                    break;
                            }
                        }
                    }
                }
            }
        }
    }
}
```

```

        case 2:
            c2 = possib3;
            arqc2 = "6";
            break;
    }

    switch (k) {
        case 0:
            c3 = possib1;
            arqc3 = "1";
            break;
        case 1:
            c3 = possib2;
            arqc3 = "3";
            break;
        case 2:
            c3 = possib3;
            arqc3 = "6";
            break;
    }

    switch (l) {
        case 0:
            c4 = possib1;
            arqc4 = "1";
            break;
        case 1:
            c4 = possib2;
            arqc4 = "3";
            break;
        case 2:
            c4 = possib3;
            arqc4 = "6";
            break;
    }
    File file = new
File(".\\arquivos\\"+"arqc1+arqc2+arqc3+arqc4+".txt");
    FileWriter fw = new FileWriter(file);
    try (BufferedWriter bw = new BufferedWriter(fw))
{
        file.createNewFile();

        linhaStr = br.readLine();
        if (linhaStr == null) {
            br.close();
            fr.close();
            fr = new FileReader(caminho);
            br = new BufferedReader(fr);
            linhaStr = br.readLine();
        }

        int alterou = 1;
        while
(!linhaStr.contains("finalArq")) {

```

```

        linhaStr.indexOf("altLQQ");

        linhaStr.replace("altLQQ", c1);

        linhaStr.replace("altLQQ", c2);

        linhaStr.replace("altLQQ", c3);

        linhaStr.replace("altLQQ", c4);

        posAlt =
        if (posAlt != -1) {
            switch (alterou) {
                case 1:
                    linhaAlterada =
                    alterou = 2;
                    break;
                case 2:
                    linhaAlterada =
                    alterou = 3;
                    break;
                case 3:
                    linhaAlterada =
                    alterou = 4;
                    break;
                case 4:
                    linhaAlterada =
                    alterou = 1;
                    break;
            }
            bw.write(linhaAlterada);
            bw.newLine();
            linhaStr = br.readLine();
        } else {
            bw.write(linhaStr);
            bw.newLine();
            linhaStr = br.readLine();
        }
        }
        bw.flush();
    }
}

} catch (FileNotFoundException e) {
    throw new FileNotFoundException("Arquivo nao encontrado:
" + caminho);
} catch (IOException e) {
    throw new IOException("Erro na leitura do arquivo", e);
} finally {
    fr.close();
    br.close();
}
}
}

```

8.4 Anexo 4: Classe Diedros5, para as moléculas com cinco grupos hidroxila.

```
import java.io.BufferedReader;
import java.io.BufferedWriter;
import java.io.File;
import java.io.FileNotFoundException;
import java.io.FileReader;
import java.io.FileWriter;
import java.io.IOException;

public class Diedros5 {

    private static String linhaAlterada;
    private static String linhaStr;
    private static String c1 = null, c2 = null, c3 = null, c4 =
null;
    private static String arqc1 = null, arqc2 = null, arqc3 = null,
arqc4 = null;
    private static int posAlt;
    private static String c5;
    private static String arqc5;

    public static void geraArquivos(String caminho, String possibil,
String possibil2, String possibil3) throws Exception {
        FileReader fr;
        fr = new FileReader(caminho);
        BufferedReader br = new BufferedReader(fr);

        try {
            for (int i = 0; i <= 2; i++) {
                for (int j = 0; j <= 2; j++) {
                    for (int k = 0; k <= 2; k++) {
                        for (int l = 0; l <= 2; l++) {
                            for (int m = 0; m <= 2; m++) {
                                switch (i) {
                                    case 0:
                                        c1 = possibil;
                                        arqc1 = "1";
                                        break;
                                    case 1:
                                        c1 = possibil2;
                                        arqc1 = "3";
                                        break;
                                    case 2:
                                        c1 = possibil3;
                                        arqc1 = "6";
                                        break;
                                }

                                switch (j) {
                                    case 0:
                                        c2 = possibil;
                                        arqc2 = "1";
                                        break;
                                    case 1:
```

```

        c2 = possib2;
        arqc2 = "3";
        break;
    case 2:
        c2 = possib3;
        arqc2 = "6";
        break;
}

switch (k) {
    case 0:
        c3 = possib1;
        arqc3 = "1";
        break;
    case 1:
        c3 = possib2;
        arqc3 = "3";
        break;
    case 2:
        c3 = possib3;
        arqc3 = "6";
        break;
}

switch (l) {
    case 0:
        c4 = possib1;
        arqc4 = "1";
        break;
    case 1:
        c4 = possib2;
        arqc4 = "3";
        break;
    case 2:
        c4 = possib3;
        arqc4 = "6";
        break;
}

switch (m) {
    case 0:
        c5 = possib1;
        arqc5 = "1";
        break;
    case 1:
        c5 = possib2;
        arqc5 = "3";
        break;
    case 2:
        c5 = possib3;
        arqc5 = "6";
        break;
}
File file = new
File(".\\arquivos\\"+"arqc1+arqc2+arqc3+arqc4+arqc5+".txt");

```

```

        FileWriter fw = new FileWriter(file);
        try (BufferedWriter bw = new
BufferedWriter(fw)) {
            file.createNewFile();

            linhaStr = br.readLine();
            if (linhaStr == null) {
                br.close();
                fr.close();
                fr = new

FileReader(caminho);

                br = new BufferedReader(fr);
                linhaStr = br.readLine();
            }

            int alterou = 1;
            while
(!linhaStr.contains("finalArq")) {
                linhaStr.indexOf("altLQQ");

                linhaStr.replace("altLQQ", c1);

                linhaStr.replace("altLQQ", c2);

                linhaStr.replace("altLQQ", c3);

                linhaStr.replace("altLQQ", c4);

                linhaStr.replace("altLQQ", c5);

                br.readLine();

                posAlt =

                if (posAlt != -1) {
                    switch (alterou) {
                        case 1:
                            linhaAlterada =

                                alterou = 2;
                                break;
                        case 2:
                            linhaAlterada =

                                alterou = 3;
                                break;
                        case 3:
                            linhaAlterada =

                                alterou = 4;
                                break;
                        case 4:
                            linhaAlterada =

                                alterou = 5;
                                break;
                        case 5:
                            linhaAlterada =

                                alterou = 1;
                                break;
                    }
                }
                bw.write(linhaAlterada);
                bw.newLine();
                linhaStr =

            } else {
                bw.write(linhaStr);
                bw.newLine();
            }
        }
    }
}

```

```

                                                linhaStr =
br.readLine();
                                                }
                                                }
                                                bw.flush();
                                                }
                                                }
                                                }
                                                }
                                                }
                                                }
                                                }
        } catch (FileNotFoundException e) {
            throw new FileNotFoundException("Arquivo nao encontrado:
" + caminho);
        } catch (IOException e) {
            throw new IOException("Erro na leitura do arquivo", e);
        } finally {
            fr.close();
            br.close();
        }
    }
}

```

8.5 Anexo 5: Classe WriterToFile.

```

import java.io.BufferedWriter;
import java.io.File;
import java.io.FileWriter;
import java.io.IOException;

public class WriteToFile{
    public static void geraArquivo(String arquivo, String conteudo)
    {
        try {

            File file = new File(arquivo);

            // if file doesnt exists, then create it
            if (!file.exists()) {
                file.createNewFile();
            }

            FileWriter fw = new
FileWriter(file.getAbsolutePath());
            try (BufferedWriter bw = new BufferedWriter(fw))
            {
                bw.write(conteudo);
            }
            System.out.println("Done");

        } catch (IOException e) {
        }
    }
}

```