

UFRRJ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
QUÍMICA**

FÍSICO-QUÍMICA

DISSERTAÇÃO

**Obtenção das conformações mais estáveis da
molécula de β -naftilxilose**

Paula do Nascimento Goulart

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
FÍSICO-QUÍMICA

Obtenção das conformações mais estáveis da molécula
de β -naftilxilose

PAULA DO NASCIMENTO GOULART

Sob a orientação da Professora

Clarissa Oliveira da Silva

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química**, no curso de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Físico-química.

Seropédica, RJ
Agosto de 2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

PAULA DO NASCIMENTO GOULART

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, no Curso de Pós-Graduação em Química, na área de Concentração em Físico-Química.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM

Clarissa Oliveira da Silva. D. Sc. (Dequim – ICE/UFRRJ)
(Orientadora)

Andre Gustavo Horta Barbosa. D.Sc. (DFQ - IQ/UFF)

Marcio Soares Pereira. D. Sc. (Dequim - ICE/UFRRJ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida.

Aos Santos e amigos do céu, pela intercessão constante.

À Clarissa, minha orientadora. Pela formação exigente e firme, pelos desafios, pelos aprendizados e pelo suporte.

A minha amada mãe Rosane. Pelo amor incondicional e pela parceria sem igual.

Ao meu namorado Vitor. Pelo amor e pelo afeto de todos os dias, pela paciência e pela cumplicidade nos momentos difíceis, pela compreensão e pelo cuidado total com tudo que eu sou.

Ao meu Avô Antônio pela família e pelo sobrenome, pelas coisas bonitas e dignas que aprendi.

Às minhas amadas avós Lourdes e Therezinha Lucca, pela dedicação incondicional, pelo zelo constante, pelo amor sem limites.

Aos meus amigos. Pelos momentos de compartilhamento das coisas boas e ruins, pela amizade verdadeira.

Ao Professor Glauco. Pelos auxílios constantes, pela disponibilidade e pelos conhecimentos que adquiri.

Finalmente, agradeço a todo o Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

RESUMO

GOULART, Paula do Nascimento. **Investigação das conformações mais estáveis da molécula de β -naftilxilose**. Dissertação (Mestrado em Química, Físico-Química). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica. RJ, 2015.

Os carboidratos são compostos abundantes na natureza, desempenhando muitas funções biológicas, metabólicas e com diversas aplicações industriais. A presença de grupos hidroxila e outros grupos substituintes e as possíveis orientações que esses grupos podem assumir são fatores que permitem diferentes possibilidades conformacionais a serem investigadas. Dados obtidos para a xilose mostram que esta pentose, com um substituinte hidrofóbico, ao funcionar como inicializador promovendo a ligação entre os glicosaminoglicanos e as proteínas extracelulares nas células cancerosas, contribui de maneira considerável para que a proliferação e nutrição das células tumorais sejam diminuídas, agindo de modo seletivo. O objetivo deste trabalho é obter as conformações mais estáveis da molécula de β -naftil-xilose, para a partir destes resultados melhor entender a natureza da interação carboidrato-proteína em estudos futuros. Essa obtenção consiste no seu estudo conformacional em fase gasosa, em solução (PCM) e em solução explicitando as moléculas do solvente, incluindo otimização de geometrias, cálculos de frequência, cálculos de população e cálculos de rotação específica. Para esses cálculos será utilizada a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o funcional B3LYP e funções de base tipo 6-31+G(d,p), uma combinação que se mostra apropriada para o tratamento de carboidratos de tamanho moderado a grande. O número de conformeros a serem investigados para essa obtenção é determinado pelas diferentes posições que cada um dos três grupamento hidroxila da molécula pode assumir individualmente, além daquela do grupo naftil. Inicialmente, considerando os diedros ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 e ϕ_4 , definidos respectivamente pelas sequências de átomos (C β naftil-O1-C1-O5), (H2-O2-C2-C1), (H3-O3-C3-C2) e (H4-O4-C4-C3), foram feitos cálculos de otimização de geometria em fase gasosa para as 81 possibilidades conformacionais. Combinando os seis valores de mínimo de ângulo diedro ϕ_{naftil} (C α naftil-C β naftil-O1-C1) – obtidos a partir da construção da superfície de energia potencial com as 12 conformações mais estáveis encontradas na primeira etapa, 72 possibilidades a serem investigadas foram construídas, a partir das quais foram obtidas 51 conformações. Para as 19 conformações mais estáveis, foram realizados cálculos em solução (PCM) e também explicitando as moléculas do solvente (microsolatação) com nova otimização de geometria, cálculos de frequência e cálculos de rotação específica. Para o sistema solvatado em PCM, o valor de rotação específica encontrado foi de $-70,12 \text{ }^\circ/\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3)$ e para o sistema microsolvatado o valor encontrado para esta propriedade foi de $-42,82 \text{ }^\circ/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$. Comparando-se os valores encontrados para o sistema em PCM e explicitando-se as moléculas de solvente, observa-se que para o sistema microsolvatado o valor da propriedade analisada se aproxima mais daquele experimental, que é de $-32^\circ/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$.

Palavra-chave: β -naftilxilose, conformação de carboidratos, rotação específica.

ABSTRACT

GOULART, Paula do Nascimento. **Investigation of the most stable conformations of naphthylxylose molecule.** Dissertação (Mestrado em Química, Físico-Química). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica. RJ, 2015.

Carbohydrates are the most abundant class of compounds in nature, performing several different biological and metabolic functions, besides several industrial applications. The existence of many hydroxyl groups that may interact in different orientations allows different conformational possibilities to be investigated. Data obtained for xylose indicate that this pentose with an hydrophobic substituent, is able to promote a bonding (it acts as a primer of a sequence of four tetrasaccharides) between the glycosaminoglycans and the extracellular proteins in tumor cells. This attachment contributes considerably to the decrease of proliferation and nutrition of tumor cells, acting on a selective way. The objective of this work is to identify the most stable conformations of the molecule of β -naphthylxylose, and from these results to better understand the nature of the interaction between carbohydrate and protein in future works. Firstly, it is necessary to perform a conformational study in the gas phase, in solution (PCM) and expliciting a solvent molecule from the bulk, including optimization geometry calculations, frequency, population and specific rotation calculations. For these calculations, Density Functional Theory (DFT) will be used with a 6-31+G(d,p) basis functions, that was proven to be suited for the treatment of large size carbohydrates. The number of conformers to be investigated for this system is determined by the several positions that each of the three hydroxyl group in the molecule can assume individually, besides the orientation of the naphthyl group. Initially, considering the dihedral ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 and ϕ_4 , respectively defined by the sequence of atoms (C β naftil-C1-O1-O5), (H2 O2 C2-C1), (C3 H3 O3-C2) and (-H4 O4 C3 -C4) geometry optimization calculations were performed in the gas phase for 81 conformational possibilities. Combining the six values of dihedral angle found for the ϕ naftil group orientatio (C α naftil C β naftil-C1-O1-) - obtained from the construction of potential energy surface, with the twelve most stable conformations found in the first part of this study, seventy two possibilities to be investigated were generated, from which was obtained fifty-one conformations after geometry optimization calculations. For the nineteen most stable conformations, were performed calculations in solution (PCM) as well as expliciting one molecule of the solvent from the bulk solution. New geometry optimization, frequency and specific rotation calculations were performed. For the system solvated in PCM, the value of specific rotation was found as $-70.12^\circ / \text{dm (g / cm}^3)$ and for the microsolvated system the value found for this property was $-42.82^\circ / (\text{dm (g / cm}^3)$. Comparing these values, it is possible to observe that the latter is closest to that experimental value, which is $-32^\circ / (\text{dm (g / cm}^3)$.

Key words: β -naphthylxylopiranose, carbohydrate conformation, specific rotation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1 Carboidratos: emprego	8
1.2 Carboidratos: Descrição molecular	11
1.3 A molécula de β -naftilxilose	14
1.4 A propriedade para a caracterização do sistema: a Rotação Específica	17
1.5 Sobre a Microssolvatação	19
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	20
2.1 Descrição Teórica Geral	20
2.1.1 O método Hartree-Fock	21
2.1.2 Teoria do funcional de densidade (DFT)	23
2.2 <i>O Modelo do Continuo Polarizável (PCM).</i>	29
3. METODOLOGIA	31
3.1 A nomenclatura 1-3-6	31
3.2 A orientação relativa do grupo naftil	32
3.3 Os graus de liberdade investigados na molécula de β -naftil xilopirranose	33
3.4 A solvatação da molécula de β -naftilxilopirranose	37
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5. CONCLUSÃO	56
7. APÊNDICE	57
Tabela I – Mapa dos diedros	57
Tabela II- valores das cargas (u.a.) na superfície aparente de cargas, das esferas centradas nos átomos indicados	59
Tabela III – Tabela com os valores de energia em solução dos confôrmeros selecionados após a microssolvatação.	60
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. INTRODUÇÃO

1.1 Carboidratos: emprego

Os carboidratos pertencem ao grupo mais abundante de compostos encontrados em fontes naturais (figura 1). Dentre todos os produtos naturais, os carboidratos são aqueles que existem sob o maior número de formas (ácidos nucleicos, glicoproteínas, mono, oligo e polissacarídeos, e etc.) e grande parte de sua importância deve-se também a participação destes compostos em um grande número de ciclos bioquímicos.



Figura 1-Grãos integrais, beterraba e batata são fontes de carboidrato¹. Adaptado de Revista Época, 2009

Os carboidratos desempenham funções importantes como fontes de energia, reserva energética na forma de amido nos vegetais e glicogênio nos animais (com as correspondentes estruturas mostradas na figura 2), e unidades estruturais de células. Os carboidratos insolúveis servem como componentes estruturais e protetores nas paredes celulares de bactérias e plantas e tecido conectivo dos animais. Os carboidratos complexos se combinam com proteínas e lipídios para formar as glicoproteínas e os glicolipídeos, que são componentes de membrana.

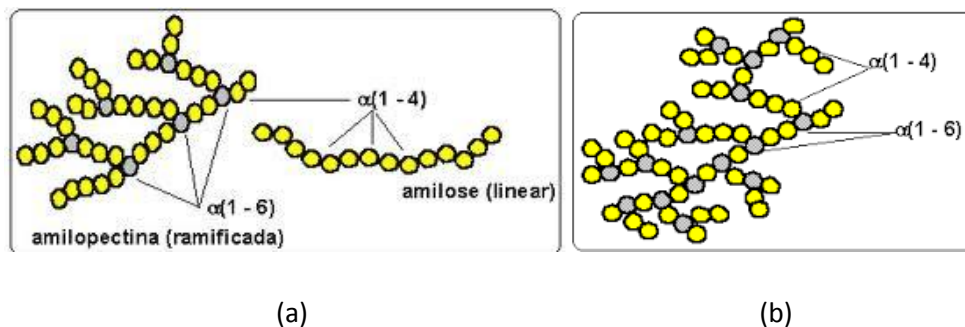


Figura 2- Polissacarídeos utilizados como reserva energética.^{2 3} Em (a) amido e em (b) glicogênio.

O estudo da atividade biológica de carboidratos tem crescido de forma surpreendente, principalmente com relação à diversidade de aplicações, como exemplo citamos: atividades antibacterianas (onde alguns derivados de carboidratos não tóxicos são muito promissores, principalmente quanto a sua inclusão em produtos de higiene oral para o combate da placa bacteriana e prevenção de cáries), atividades antivirais (inibindo a evolução de doenças como a AIDS, e agindo de forma menos tóxica do que outras substâncias também antivirais utilizadas na inibição das enzimas do HIV), atividade antineoplásica (agindo na destruição seletiva de células tumorais⁴). As figuras 3, 4 e 5 ilustram exemplos de carboidratos com ação antibacteriana, antivirais e antineoplásicas, respectivamente.

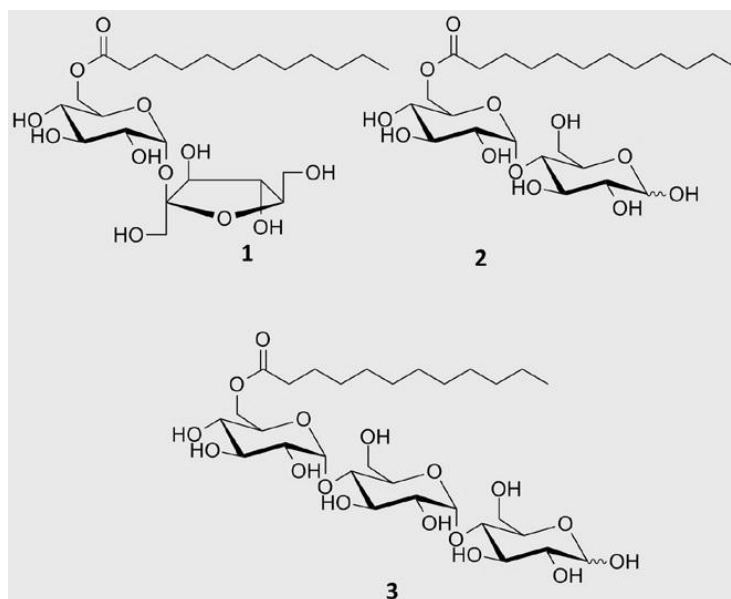


Figura 3- 6-O-Lauroil-sacarose (1), 6'-O-lauroil-maltose (2), 6''-O-lauroil-maltotriose (3) - eficazes na profilaxia de infecções bacterianas. Adaptado de NOGUEIRA, 2009.

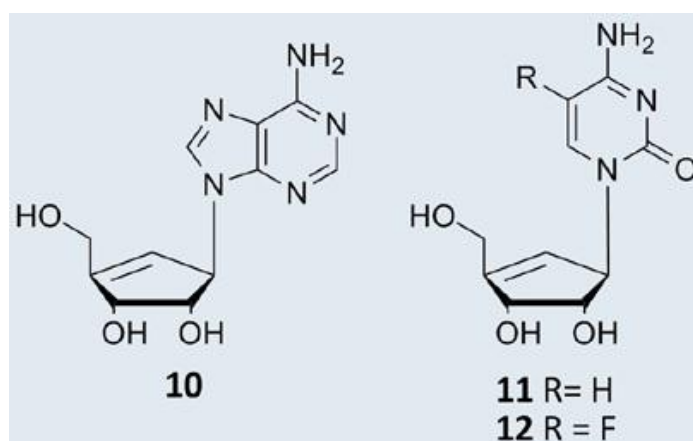


Figura 4-Derivados nucleosídicos 10-12 com atividade antiviral. Adaptado de NOGUEIRA, 2009.

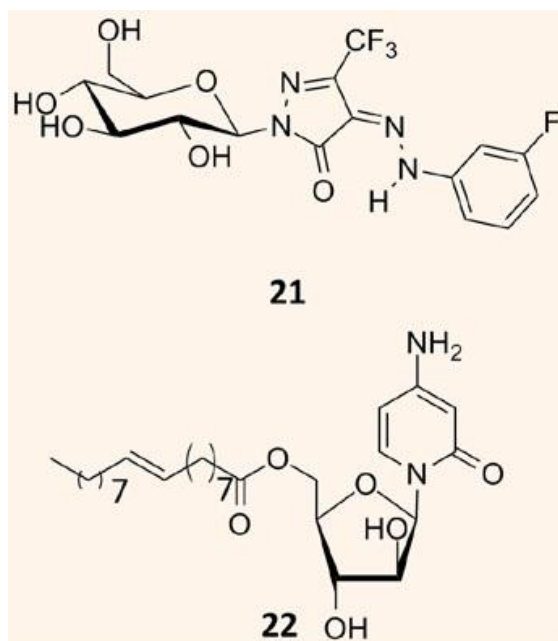


Figura 5-Nucleosídeos com atividade antitumoral. Adaptado de NOGUEIRA, 2009.

1.2 Carboidratos: Descrição molecular

Os carboidratos normalmente possuem vários átomos de carbono assimétrico (C*), que possibilitam a existência de isômeros óticos e caracterizam a região da molécula denominada *centro quiral*.

Um grande número de isômeros leva à ocorrência de uma mistura racêmica quando os carboidratos encontram-se dissolvidos em água. Entretanto, no equilíbrio encontram-se as formas mais estáveis obtidas por uma reação que ocorre entre a carbonila do grupamento funcional com uma das hidroxilas da própria molécula, formando um composto cíclico denominado *hemiacetal* (figura 6)⁵. Em solução aquosa não se observa transferência interna de prótons. O que ocorre é o fenômeno de mutarotação⁶, onde os prótons são transferidos com a assistência de moléculas do solvente prótico. Tomando como exemplo de carboidrato a glicose, ainda que se encontrem formas acíclicas em solução, este carboidrato se apresenta predominantemente na forma piranosídica em solução.



Figura 6-Mutarotação da glicose. Adaptado de CHEMUCALGARY, acessado em 16/01/2015.

A reação de formação de hemiacetal leva à criação de um carbono assimétrico adicional chamado carbono anomérico. Os anômeros são chamados α ou β se o grupo hidroxila do carbono anomérico assume uma posição axial ou equatorial, respectivamente, com relação ao plano do anel.

Por serem carboidratos simples, os monossacarídeos vem sendo estudados teórica e experimentalmente há um longo tempo. Um simples monossacarídeo pode ocorrer como estruturas abertas ou fechadas em anéis de 5 ou 6 átomos (furanoses e piranoses, respectivamente). As piranoses podem ter o anel em muitas conformações diferentes – cadeira(C), bote (B), bote torcido(S) – ou mesmo uma mesma conformação do anel para diferentes formas (1C_4 ou 4C_1 ; ${}^{2,5}B$, ${}^{1,4}B$ ou ${}^{3,0}B$, 1S_3 ou 3S_5), onde os números sobrescritos e subscritos indicam as direções dos átomos (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ou O) em relação ao plano definido pelos outros quatro átomos do anel.⁷ A figura 7 mostra algumas das conformações mencionadas

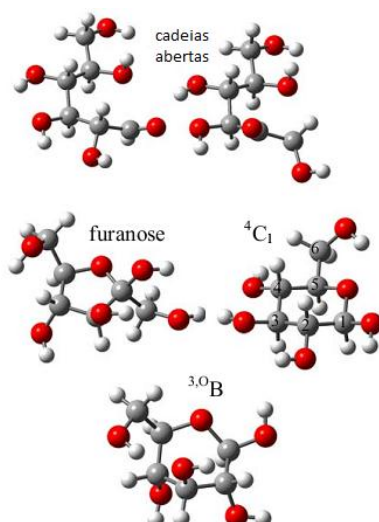


Figura 7-Algumas conformações do anel para carboidratos do tipo hexoses.

Um estudo fornece uma revisão bibliográfica de investigações de conformação da glicose e de seus epímeros⁸. O valor experimental de razão anomérica ($\alpha:\beta$) para a glicose na forma piranosídica (na conformação cadeira 4C_1) em solução aquosa é relatado como sendo 62:38. Outras formas, como furanoses, por exemplo, tem uma ocorrência insignificante (de aproximadamente 0,4%). É constatado, entretanto, que o efeito anomérico provoca uma mudança nessa proporção para o sistema isolado: o anômero α se mostra mais energeticamente favorecido em relação ao anômero β ^{9, 10}.

Muitos estudos teóricos em solução aquosa usando modelos contínuos de solvatação reproduzem a proporção anomérica $\alpha:\beta$. Contudo, alguns autores relataram notáveis diferenças no regime de solvatação dos dois anômeros¹¹.

Escolhendo-se a abordagem teórica para estudar um carboidrato, a descrição utilizada deve incluir os fundamentais efeitos envolvidos na estabilização dessas moléculas, como o efeito anomérico e interações intramoleculares. A mecânica quântica possui métodos muito eficientes quando se deseja estudar o sistema incluindo seus efeitos eletrônicos. Os carboidratos possuem flexibilidade e é necessário considerar as atrações que podem existir entre os grupamentos importantes, o que possibilita a existência de diferentes geometrias e conformações, sendo necessário realizar cálculos quânticos em todas as geometrias selecionadas. É necessário garantir que as conformações mais estáveis estejam incluídas no estudo *ab initio* a ser realizado,

seguindo-se uma sistemática previamente definida para construir a superfície de energia potencial.

Devido à elevada abundância conformacional, dinâmica molecular tem sido o método mais amplamente utilizado para o estudo teórico de carboidratos. Este método é intrinsecamente capaz de gerar naturalmente conformações múltiplas. O algoritmo calcula a energia transferida, e assume-se que a topologia da superfície de energia potencial seja totalmente explorado durante um tempo suficientemente longo de simulação. No entanto, a alta precisão necessária para descrever corretamente cada conformação particular e a profundidade relativa das regiões de energia mínima da superfície de energia potencial que hospedam as conformações mais abundantes, ainda é problemática para os métodos de dinâmica molecular.

Por outro lado, no contexto de uma descrição *ab initio*, a principal dificuldade pode ser a geração das geometrias de partida para todas as possibilidades conformacionais que devem ser investigadas. Este fato pode ter ajudado a impedir o uso da mecânica quântica para estudar os problemas que envolvem carboidratos. No entanto, uma vez que este problema seja superado, sem dúvida os métodos *ab initio* são aqueles mais adequados para descrever a rugosidade da superfície de energia potencial destes compostos, que é responsável por um grande número de conformações.

1.3 A molécula de β -naftilxilose

As células tumorais são cobertas externamente por cadeias de glicosaminoglicanos (GAG). Como exemplos de GAGs, pode-se citar o composto dermatan sulfato, um poderoso agente anti-inflamatório e o sulfato de condroitina, o maior constituinte da cartilagem humana.

No caso das células tumorais, estes compostos estão envolvidos no estudo clínico de todos os estágios de avanço do câncer e são fundamentais nas análises patológicas referentes à doença, pois esses compostos podem afetar a proliferação e a diferenciação da célula doente e interferir no processo de metástase¹². Três categorias de GAGs (figura 8) são acopladas à proteína através da xilose. O conhecimento sobre a ação antiproliferativa do GAG requer ferramentas moleculares para correlacionar as estruturas e conformações das moléculas dessa substância com suas respectivas funções.

Sabe-se, entretanto, que as células normais e as tumorais não possuem o mesmo conjunto estrutural proteoglicano-GAG.¹²

Há indícios da importância da cadeia de GAG no controle do desenvolvimento celular agressivo de um tumor: fragmentos dessas moléculas expelidos na superfície da célula tumoral inibem o crescimento dessas células doentes, influenciando sua propagação, apoptose e neovascularização¹³.

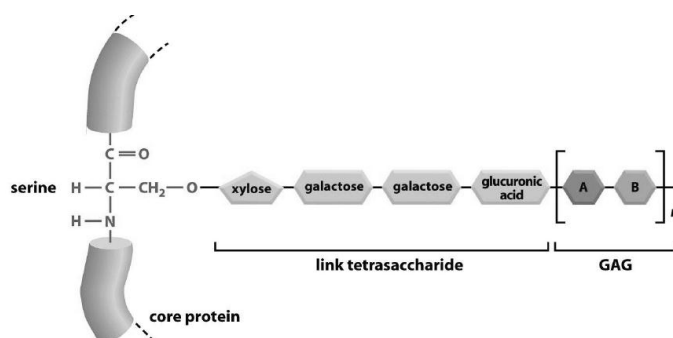


Figura 8 - GAG ligado à proteína.

Os glicosaminoglicanos, que são moléculas com alta densidade de carga, apresentam absorção restrita, o que torna inconveniente sua utilização como artifício anti-tumor. No entanto, xiloses simples ligadas a agliconas hidrofóbicas podem funcionar como iniciadores para a síntese de GAGs. A composição dos GAGs anexados aos iniciadores (*primers*) de xilose dependem principalmente da estrutura da porção hidrofóbica acoplada ao carboidrato, que interfere seletivamente no comportamento da xilose em diferentes compartimentos intracelulares ou na via biossintética dos GAGs.

A figura 9 ilustra a rota do carboidrato como iniciador para a síntese dos GAGs. Em (a) é possível observar que a xilose pode entrar tanto nas células normais (em azul) quanto nas células tumorais (em vermelho). Em (b) mostra-se a xilose como iniciador para a síntese de cadeias GAGs: De ambos os tipos de células, diferentes tamanhos de cadeias GAGs são secretados. Em (c), as cadeias GAGs produzidas pelas células T24 (em rosa) são retiradas e transportadas para os núcleos dos dois tipos de células, induzindo a apoptose. As cadeias GAGs provenientes da célula normal (em azul) não são transportadas para os núcleos de nenhuma das duas células. Em (d): *in vivo*, as cadeias antiproliferativas de carboidratos secretadas a partir das células tumorais formam uma camada em volta do tumor (em rosa). As cadeias GAGs serão rapidamente

absorvidas pelas células vizinhas (principalmente as cancerosas), o que explica o efeito seletivo¹⁴.

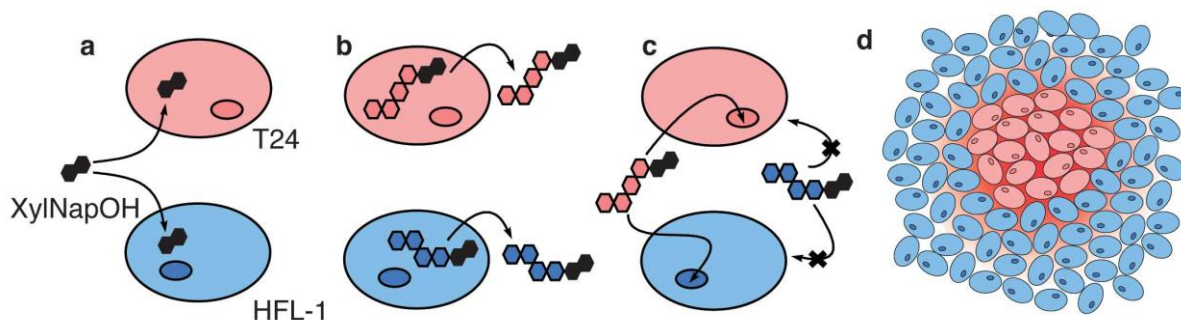


Figura 9-Novo mecanismo anti-tumor. Em azul, as células normais e em rosa, as células tumorais.

O aumento do rendimento do GAG heparan sulfato tem sido significativo na terapia anti-tumor podendo ser conseguido pela presença de estruturas aromáticas—como os derivados naftol- ligadas à xilose.

Os substituintes da xilose diferem quanto à ação proliferativa que conferem a essa pentose quando utilizada como inicializadora de GAGs. A tabela 1 a seguir mostra a ação proliferativa de acordo com os grupamentos ilustrados na figura 10.

Tabela 1 - Ação antiproliferativa das xiloses substituídas (Adaptado de SIEGBAHN, 2011).

Compound	Modification	Antiproliferative activity (ED ₅₀ , μM)		Retention time (min)
		CCD1095-SK	HCC70	
1b	—	243	91	24.66 ± 0.022
2a	OMe	55	127	31.13 ± 0.030
2b	F	12	22	32.57 ± 0.023
2c	Epi	50	363	23.61 ± 0.004
2d	Deoxy	19	228	29.57 ± 0.002
3a	OMe	17	145	27.22 ± 0.016
3b	F	72	94	28.66 ± 0.009
3c	Epi	182	178	27.95 ± 0.015
3d	Deoxy	79	179	30.06 ± 0.052
4a	OMe	93	135	29.20 ± 0.007
4b	F	32	37	28.64 ± 0.075
4c	Epi	48	371	22.85 ± 0.011
4d	Deoxy	285	284	26.97 ± 0.058

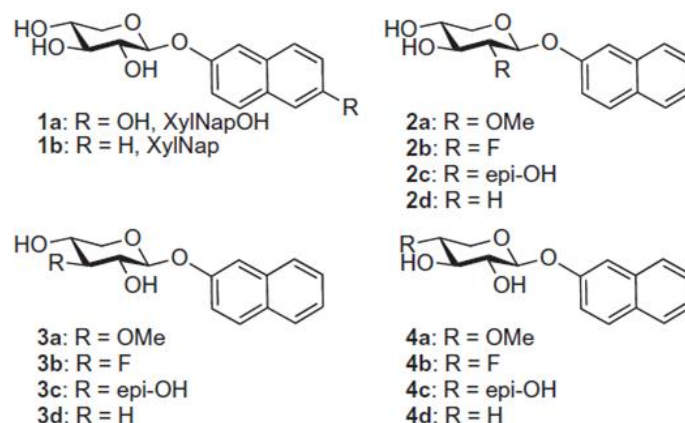


Figura 10 - derivados substituídos da xilose e suas capacidades anti-câncer (Adaptado de SIEGBAHN, 2011).

1.4 A propriedade para a caracterização do sistema: a Rotação Específica

O acesso experimental às estruturas dos carboidratos, e às suas conformações, não é tão simples como para estruturas rígidas. As técnicas mais comuns empregadas são a cristalografia de raios-X e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

Na técnica de cristalografia de raios-X, são utilizados cristais perfeitos, o que para carboidratos, não se obtém de forma simples.¹⁵ No entanto para monossacarídeos, o principal interesse é o seu comportamento em solução aquosa (na tentativa de reprodução do meio biológico), ou em glicopeptídeos, e não em seu estado cristalino; e não podemos assumir, *a priori*, que a geometria de um sistema assim flexível seja independente do meio em que se encontra.¹⁶

Adicionalmente, na técnica de ressonância magnética nuclear, as propriedades obtidas através dos espectros são valores médios para estruturas não rígidas, e assim não guardam relação com uma conformação única. Então, na maioria dos casos, somos capazes de encontrar muitas combinações distintas de conformações que fornecem valores médios de propriedades que se assemelham ao dado experimental.

Por outro lado, o poder rotatório específico ou rotação específica ($[\alpha]_D$) é muito sensível às variações conformacionais bem mais do que outras propriedades relacionadas aos anômeros ou à hidratação.¹⁷ Acredita-se que a observação desta propriedade deve ser utilizada em qualquer processo de validação, dentre outras propriedades, para ajudar na seleção de conformações de monossacarídeos, para que esta seja a mais confiável possível.¹⁸

O fenômeno da rotação da luz plano-polarizada (rotação óptica) foi descoberto por Arago e Biot em 1811 e 1812, respectivamente. Biot introduziu a moderna definição de "rotação específica" $[\alpha]$, de um líquido como $[\alpha] = \alpha/l\rho$, onde α é a rotação ótica medida em graus, l é o comprimento do percurso ótico da luz na amostra, em decímetros e ρ é a densidade do líquido. Para soluções, a rotação específica é dada em $100/lc$ onde c é quantidade em gramas de substância opticamente ativa presente em 100 mL de solução.

A análise da rotação específica para previsão da configuração absoluta e das conformações não teve sucesso no passado. Rosenfeld desenvolveu a equação quanto mecânica para a rotação específica, mas sua execução se mostrou muito complexa na época. Foram introduzidos, então, modelos empíricos, como os de Brewster e modelos baseados em teorias semiclássicas, como a teoria da polarizabilidade de Kirkwood¹⁹, além da interação átomo-dipolo do modelo Applequist.²⁰ No entanto, esses modelos contradizem-se uns aos outros em suas previsões. Faltava portanto um método confiável para correlacionar a rotação específica observada com a estrutura molecular. Uma série de cálculos de mecânica quântica têm sido realizados e programas que utilizam mecânica quântica estão disponíveis para calcular a rotação específica para uma determinada estrutura em níveis mais sofisticados de teoria baseados em métodos *ab initio*. Este desenvolvimento torna agora possível utilizar rotação específica como uma ferramenta para análise conformacional²¹.

Ao compararem-se valores de rotações calculadas com aquela rotação experimental, no entanto, podem existir alguns problemas. Comumente executam-se os cálculos para moléculas isoladas. Mas os dados experimentais são obtidos em solução, utilizando um solvente conveniente e concentração, onde as interações soluto-soluto e soluto-solvente podem influenciar a rotação específica observada. Para comparações

quantitativas entre rotações previstas e experimentais, é necessário incluir tais interações nas previsões teóricas ou projetar experimentos onde as interações soluto-soluto na solução são evitadas ou minimizadas. Neste sentido, a influência do solvente foi incorporada recentemente em previsões teóricas, mas ainda não foi feita nenhuma tentativa de incorporar as interações soluto-soluto.

1.5 Sobre a Microsolvatação

É fundamental em alguns sistemas considerar os domínios existentes devido às interações direcionais atrativas entre as moléculas de soluto e as de solvente (como ligações hidrogênio), bem como a capacidade reticular do solvente para formar tais domínios.

A microsolvatação é pode ser considerada uma descrição aperfeiçoada da solvatação, pois recupera o aspecto direcional da ligação hidrogênio que está ausente na descrição contínua do solvente e consiste em explicitar uma molécula de solvente, do seio da solução.

Entretanto para compostos polihidroxilados como os carboidratos há muitos sítios possíveis de interação, e a identificação de um sítio como preferencial aos demais nem sempre é tarefa fácil.²²

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Descrição Teórica Geral

No fim da década de 30, Erwin Schrödinger desenvolveu a equação de onda da mecânica ondulatória, que levaria o seu nome. Essa relação matemática, mostrada abaixo na equação 1, é fundamental para cálculos dos valores de energia para sistemas como átomos ou moléculas.

$$\left[-\frac{\hbar}{2m} \nabla^2 + V(x,y,z,t) \right] \psi(x,y,z,t) = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \psi(x,y,z,t) \quad (1)$$

Para esse trabalho, será utilizada a equação de Schrödinger independente do tempo, considerando o regime estacionário. A equação assumirá a forma da equação 2:

$$\left[-\frac{\hbar}{2m} \nabla^2 + V(x,y,z) \right] \psi(x,y,z) = E\psi(x,y,z) \quad (2)$$

Onde $\nabla^2 = \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right)$ é o operador laplaciano, \hbar é a constante de Planck dividida por 2π , m é a massa da partícula e $\psi(x,y,z)$ é a função de onda. $V(x,y,z)$ é a parcela à energia potencial e E é a energia total. A expressão dentro dos colchetes representa o operador hamiltoniano (H). Dessa forma, a equação de Schrödinger pode ser escrita como a equação 3:

$$H\psi(x,y,z) = E\psi(x,y,z) \quad (3)$$

Ao resolver a equação anterior, é possível determinar as autofunções e os autovalores que satisfazem ao hamiltoniano do sistema. Cada operador corresponde a uma propriedade específica do sistema. Na maioria dos sistemas estudados, o objetivo primeiro é calcular valores de energia, para analisar a estabilidade termodinâmica do sistema.

2.1.1 O método Hartree-Fock

Deseja-se obter as soluções da equação de Schrödinger para determinar as propriedades dos sistemas. Alguns métodos utilizados derivam do método Hartree Fock (HF) que oferece boa solução aproximada para o problema de vários elétrons e também é usado como ponto de partida para outros métodos onde se pretende descrever efeitos de correlação eletrônica.

Esse método é uma alternativa para a resolução da equação de Schrödinger, adotando-se algumas aproximações. A hipótese HF requer uso de métodos iterativos, sendo a teoria do campo autoconsistente (SCF). Suponhamos uma molécula com N elétrons e M núcleos. O hamiltoniano para esse sistema é representado pela equação 4:

$$H = - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} + \sum_i^N \sum_{i < j}^N \frac{1}{|r_j - r_i|} + \sum_{A < B}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (4)$$

Na aproximação de Born-Oppenheimer, considera-se que o núcleo, muito mais pesado do que os elétrons, possa ser descrito em posições fixas enquanto os elétrons se movem. São portanto utilizados os hamiltonianos eletrônicos H_{ele} e os nucleares H_{nuc} separadamente. O hamiltoniano eletrônico, de acordo com a equação 5, é:

$$H_{\text{ele}} = - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} + \sum_i^N \sum_{i < j}^N \frac{1}{|r_j - r_i|} \quad (5)$$

Na equação acima, o primeiro termo representa a energia cinética dos N elétrons, o segundo termo representa a energia potencial de atração núcleo-elétron e o terceiro termo representa a energia de repulsão elétron-elétron.

Resolvendo a equação $H\psi(x,y,z) = E\psi(x,y,z)$, obtem-se a função de onda ψ e a energia eletrônica E . A energia total é a soma da energia eletrônica e do termo de repulsão núcleo-núcleo (mostrado na expressão 5), que nesta aproximação é considerado constante.

$$E_{RN} = \sum_{A=1}^M \sum_{A < B}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \quad (6)$$

Assim, $E_{total} = E_{eletronica} + E_{RN}$.

Não é possível resolver a equação de Schrödinger envolvendo o hamiltoniano da Equação 5, porque sua solução se baseia na descrição da variação simultânea de coordenadas geométricas de mais de dois corpos. Considerando que o sistema de N elétrons pode ser descrito como N sistemas de um elétron (aproximação de HF), onde cada um se move num campo gerado pelos núcleos que estão parados relativamente e há um campo médio proveniente da distribuição dos outros elétrons, o problema de N elétrons, então, se reduz a N problemas de um elétron, como descrito na equação 7 a seguir..

$$H_{el\acute{e}} = \sum_i^N h(i) + \sum_i^N \sum_{i < j}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} = H_{mono} + V_{ee} \quad (7)$$

onde,

$$h(i) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} \quad (8)$$

Na equação anterior, H_{mono} representa a soma dos operadores monoelétrônicos $h(i)$, V_{ee} representa as interações elétron-elétron que pode ser escrito para um sistema de N elétrons e M núcleos na forma da expressão 9:

$$V_{ee} = \sum_{b=1}^{osoc} (J_b - K_b) \quad (9)$$

osoc = spin-orbitais ocupados

J_b = operador de Coulomb

K_b = integral de troca

O hamiltoniano monoelétrônico para a teoria de Hartree-Fock, também chamado operador de Fock (f), descreve a energia cinética de um elétron “ i ” no potencial gerado por todos os núcleos e todos os outros elétrons “ $j \neq i$ ”. Este hamiltoniano pode ser descrito pela equação 10:

$$f = h(i) + \sum_{j=1} (J_j - K_j) \quad (10)$$

As equações de HF são da forma representada pela equação 11:

$$f \psi_a = \epsilon_a \psi_a \quad (11)$$

Sendo ψ_a a auto-função que representa o orbital molecular e ϵ_a o auto-valor associado à auto-função. A partir da solução da Equação 9, obtém-se a energia, que é o autovalor associado ao operador de Fock relacionado a uma determinada conformação, correspondente às coordenadas de posição para os átomos constituintes de cada molécula.

2.1.2 Teoria do funcional de densidade (DFT)²³

Neste método, a energia total de um sistema é proposta como sendo um funcional único da densidade eletrônica, e o valor mínimo desse funcional representa a energia do estado fundamental.

O uso da densidade eletrônica $\rho(r)$ foi legitimado a partir dos teoremas de Hohenberg e Kohn em 1964. A metodologia computacional para fazer cálculos DFT leva a equações matemáticas semelhantes às de Hartree-Fock-Roothan.

O primeiro teorema estabelece que o potencial externo é um funcional único da densidade eletrônica, mais uma constante aditiva. Como a energia é calculada mediante a resolução da equação de Schrödinger, a energia de um sistema eletrônico é determinada por $\rho(r)$, ou seja, $E = E_v[\rho(r)]$.

O segundo teorema estipula que havendo qualquer aproximação para a descrição da densidade eletrônica ($\rho(r)_{ap}$), sendo $\rho(r)_{ap} \geq 0$ e $\int \rho(r)_{ap} dr = N$, a energia total será sempre maior ou igual a energia exata do sistema.

Na escolha da $\rho(r)_{ap}$ deve-se considerar o potencial externo, chamado v -representável e os N elétrons do sistema, o conjunto N -representável. $\rho(r)_{ap}$ é N -representável se forem satisfeitas as condições:

$$\rho(r) \geq 0, \int \rho(r) dr = N \text{ e } \int |\nabla \rho(r)|^2 dr < \infty$$

O problema da v -representatividade pode ser contornado por meio da formulação de Levy da procura restrita. A procura restrita consiste em testar todas as densidades tentativas e encontrar as funções de onda para cada uma delas; funções de onda que minimizem o funcional e que gerem cada uma das densidades eletrônicas.

Em 1965, Kohn e Sham²⁴ reescreveram a equação para a energia total de um sistema, explicitando a repulsão elétron-elétron de Coulomb e definindo uma nova função universal $G[\rho]$, como na equação 12 a seguir:

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1-r_2|} dr_1 dr_2 + \int \rho(r)v(r) dr \quad (12)$$

Na equação anterior, $G[\rho] = T_s[\rho] + E_{XC}[\rho]$, $T_s[\rho]$ é o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem e tem a mesma densidade eletrônica do sistema de elétrons que interagem. $E_{XC}[\rho]$ inclui o termo quântico de troca e de correlação de interação elétron-elétron e a parte de excesso da energia cinética, $T[\rho] - T_s[\rho]$, onde $T[\rho]$ é a energia cinética exata para o sistema de elétrons que interagem.

De acordo com Kohn e Sham, na equação 13, pode-se utilizar um sistema de referencia de elétrons que não interagem com um hamiltoniano que tenha um potencial local efetivo, $v_{ef}(r)$.

$$H^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(r) \quad (13)$$

Para obter-se a densidade eletrônica, ρ^{KS} do estado fundamental do sistema de referencia de elétrons que não interagem, é necessário utilizar a mesma aproximação empregada no método Hartree-Fock. Os orbitais Kohn-Sham (ψ_i^{KS}) são obtidos a partir da equação de Schrödinger para um elétron:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{ef}}\right)\psi_i^{\text{KS}} = \varepsilon_i \psi_i^{\text{KS}} \quad (14)$$

A coerência entre o sistema hipotético e o sistema real pode ser estabelecida escolhendo-se o potencial efetivo, de maneira que a densidade eletrônica resultante seja igual à densidade eletrônica do estado fundamental. Assim, a energia cinética é calculada, de forma mais precisa, mediante um procedimento auto-consistente, de acordo com a equação 15:

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \left\langle \psi_i^{\text{KS}} \left| -\frac{1}{2}\nabla^2 \right| \psi_i^{\text{KS}} \right\rangle \quad (15)$$

O potencial efetivo (equação 17) é obtido minimizando-se a expressão da energia descrita na Equação 12, assumindo que as funções de um elétron sejam ortonormais, de acordo com a equação 16:

$$\left\langle \psi_i^{\text{KS}} \left| \psi_j^{\text{KS}} \right\rangle = \delta_{ij} \quad (16)$$

$$v_{\text{ef}}(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}_1|} d\mathbf{r}_1 + v_{\text{XC}} \quad (17)$$

Onde

$$v_{\text{XC}}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{\text{XC}}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (18)$$

As duas últimas expressões (equações 17 e 18) e a equação 12 demonstran o esquema Kohn-Sham autoconsistente (KS-SCF). Sendo o potencial efetivo dependente

da densidade eletrônica, as equações de Kohn-Sham analogamente são resolvidas por meio de um procedimento autoconsistente. A energia total é determinada usando-se a Equação 10.

Como mostrado anteriormente, a energia de troca-correlação é definida como um funcional da densidade eletrônica e inclui todos os termos quânticos, como por exemplo, a correlação eletrônica, incluindo o termo de troca que se refere à correlação entre elétrons de mesmo spin e a diferença entre a energia cinética exata e aquela do sistema de elétrons que não interagem. Embora os teoremas de Hohenberg e Kohn estabeleçam que exista um funcional da densidade eletrônica, este funcional é desconhecido. Os diferentes funcionais de troca-correlação e a forma como foram desenvolvidos caracterizam os vários métodos da DFT conhecidos.

A aproximação da densidade de spin local (LSDA) é baseada na teoria do gás de elétrons homogêneo de onde derivam funcionais de troca e correlação aproximados. Um sistema não homogêneo com densidade eletrônica $\rho(r)$, tal como uma molécula ou um átomo, é tratado na LSDA aproximando-se $E_{XC}[\rho]$ pelo valor correspondente ao do gás de elétrons homogêneo com a densidade eletrônica igual a $\rho(r)$. Considera-se que o funcional $E_{XC}[\rho]$ pode ser separado em dois termos, o termo de troca e o de correlação, de acordo com a equação 19:

$$E_{XC}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = E_X[\rho^\alpha, \rho^\beta] + E_C[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (19)$$

Dirac derivou o funcional de energia de troca para um gás de elétrons homogêneo, que foi incorporado no modelo da DFT. A fórmula para o termo de troca com spin polarizado é dada pela equação 20:

$$E_X[\rho^\alpha, \rho^\beta] = 2^{1/3} C_x \int [(\rho^\alpha)^{4/3} + (\rho^\beta)^{4/3}] dr \quad (20)$$

$$\text{Onde } C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3}$$

O termo de correlação $E_C[\rho^\alpha, \rho^\beta]$ recupera a correlação eletrônica não incluída na energia de Coulomb e na energia de troca e a contribuição da diferença entre T e T_s . Volsko,

Wilk e Nusair propuseram a descrição do funcional da correlação no limite de um gás homogêneo, descrito nas equações 21 e 22 a seguir:

$$E_c^{VWN}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_c[\rho, \zeta] dr \quad (21)$$

$$\zeta = \frac{\rho^\alpha - \rho^\beta}{\rho} = \frac{\rho^\alpha - \rho^\beta}{\rho^\alpha + \rho^\beta} \quad (22)$$

Para um sistema não polarizado em que ρ^α é igual a ρ^β , a aproximação é chamada de aproximação da densidade local (LDA).

Devido à similaridade existente entre os métodos HF e DFT apontada por Kohn e Sham, e como existe um termo de troca no método HF, o funcional híbrido HF/DFT foi proposto para incorporar a não localidade do método DFT. Dessa forma, Becke formulou funcionais que incluem uma mistura de termos de troca HF e de DFT com termos de correlação DFT, definindo o termo de troca-correlação de acordo com a equação 23:

$$E_{XC}^{\text{híbrido}} = c_{\text{HF}} E_X^{\text{HF}} + c_{\text{DFT}} E_c^{\text{DFT}} \quad (23)$$

Onde os coeficientes c_{HF} e c_{DFT} são constantes previamente definidas.

Os métodos híbridos melhoram significativamente os funcionais de troca e correlação. Por exemplo, o funcional de três parâmetros de Becke²⁵ é definido pela expressão 24:

$$E_{XC}^{\text{B3LYP}} = E_X^{\text{LDA}} + c_0 (E_X^{\text{HF}} - E_X^{\text{LDA}}) + c_X \Delta E_X^{\text{B88}} + E_c^{\text{VWN3}} + c_C (E_c^{\text{LYP}} - E_c^{\text{VWN3}}) \quad (24)$$

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, que foram determinados ajustando-se energias de atomização, potenciais de ionização de afinidades ao H^+ e energias atômicas para os átomos da primeira linha da tabela periódica, e valem $c_0 = 0,20$, $c_X = 0,72$ e $c_C = 0,81$.

O funcional híbrido melhorou bastante a capacidade da DFT, no entanto, esta ainda encontra dificuldades para tratar sistemas fracamente ligados.

2.2 O Modelo do Contínuo Polarizável (PCM).

Para obter as informações a respeito da geometria das conformações em solução aquosa, utilizou-se o modelo de contínuo polarizável (PCM)^{26,27}. Nesta abordagem, a cavidade molecular é representada por esferas justapostas, uma para cada átomo ou grupo de átomos, onde o raio depende da natureza dos átomos (figura 11). Os raios das esferas utilizadas neste trabalho foram 1,90 Å para os grupos CH, 2,00 Å para os grupos CH₂, 1,50 Å para os átomos de O e 1,20 Å para os átomos de H hidrolisáveis. Na obtenção do potencial eletrostático gerado pelo dielétrico, é utilizado o método da superfície aparente de cargas do solvente (SAS). A densidade eletrônica é determinada por cálculos de estrutura eletrônica *ab initio*, incluindo a polarização do soluto.

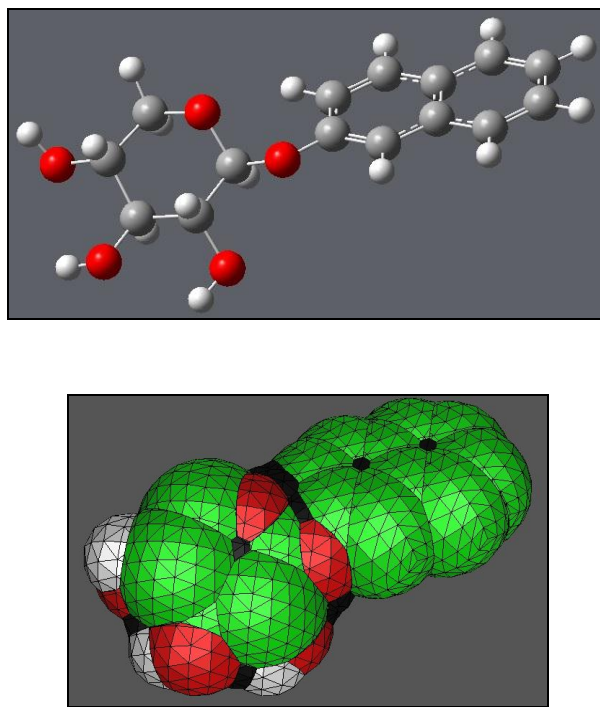


Figura 11- Molécula de β -naftilxilose e o esquema de cavidades segundo o modelo PCM.

Na versão quanto-mecânica do método, somente o soluto é estudado quanto-mecanicamente, e sua interação com o solvente é descrita por de um potencial de interação denominado V_R , que atua como uma perturbação no hamiltoniano do soluto no vácuo, conforme as equações 25 e 26 abaixo:

$$H^0 \psi^0 = E^0 \psi^0 \text{ no vácuo} \quad (25)$$

$$[H^0 + V_R] \psi = E \psi \text{ em solução} \quad (26)$$

onde:

H^0 é o hamiltoniano do soluto no vácuo

ψ^0 e ψ as funções de onda do soluto no vácuo e em solução, respectivamente.

Dependendo da forma do potencial V_R , três métodos distintos podem ser adotados: “Polarizable Continuum Model – PCM”, “Conductor Screening Model – COSMO” e “Integral Equation Formalism – IEF”. Nesse trabalho foi utilizado o IEFPCM.^{28,29}

O autovalor do operador hamiltoniano que contém o potencial de interação soluto-solvente tem caráter de energia livre, e se denomina energia livre em solução - G_{sol} . Esta propriedade se decompõe em várias componentes, como indicado a seguir, na equação 27.³⁰

$$G_{sol} = G_{ele} + G_{cav} + G_{rep-disp} + G_{MM} \quad (27)$$

onde,

G_{ele} = componente eletrostática;

G_{cav} = componente de cavitação;

$G_{rep-disp}$ = componente de dispersão-repulsão;

G_{MM} = componente de movimento molecular da energia livre de Gibbs em solução;

As três últimas componentes são denominadas componentes não-eletrostáticas (G_{noele}). A componente G_{MM} não é considerada na versão do modelo PCM utilizada neste trabalho. As componentes não eletrostáticas da energia livre de Gibbs em solução são obtidas por expressões empíricas, que são funções somente da geometria e do tipo de átomo do sistema.

3. METODOLOGIA

3.1 A nomenclatura 1-3-6

Na investigação das possibilidades de orientação dos grupos hidroxila na molécula da β -naftilxilose, considera-se a rotação de cada ligação C-O, variando-se o ângulo diedro que define a posição de cada grupo hidroxila. É possível perceber que o valor assumido por cada um desses ângulos diedros encontra-se freqüentemente em 3 possíveis regiões, tendo como valores médios: 60° , 180° e 300° . A Figura 12 a seguir mostra as 3 possibilidades para as posições relativas estreladas (linha pontilhada) do átomo de hidrogênio de cada grupo hidroxila, com relação ao eixo da ligação C-O, perpendicular ao plano do texto.

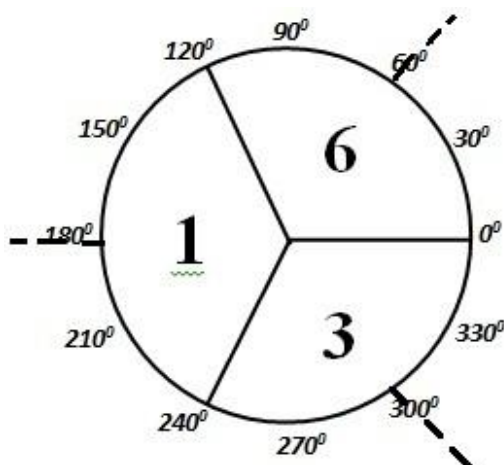


Figura 12 - Ângulos diedros utilizados na nomenclatura das conformações, a partir da projeção de Newman para a ligação C-O.

Tomando como exemplo a conformação da figura 13, vemos que cada grupo hidroxila possui orientação determinada por um valor de ângulo diedro definido.

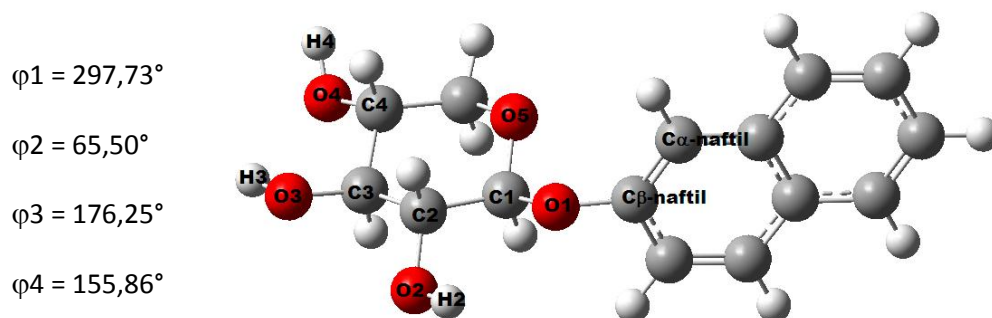


Figura 13-Definição dos parâmetros geométricos estudados na análise conformacional da β - naftil xilose. $\varphi_1 = \text{C}\beta\text{naftil-O1-C1-O5}$, $\varphi_2 = \text{H2-O2-C2-C1}$, $\varphi_3 = \text{H3-O3-C3-C2}$ e $\varphi_4 = \text{H4-O4-C4-C3}$.

Os ângulos φ_1 , φ_2 , φ_3 e φ_4 são definidos, respectivamente, pelas seguintes seqüências de átomos ($\text{C}\beta\text{naftil-O1-C1-O5}$), (H2-O2-C2-C1), (H3-O3-C3-C2) e (H4-O4-C4-C3). Na figura acima, cada ângulo diedro que define a orientação de cada grupo hidroxila assumiu um valor dentre os 3 setores possíveis do círculo da figura 12: φ_1 está entre 240° e 0° , φ_2 está entre 0° e 120° e φ_3 e φ_4 estão entre 120 e 240° . Sendo assim, a conformação da figura do exemplo acima recebe o nome 3611.

3.2 A orientação relativa do grupo naftil

É necessário esclarecer e diferenciar os tipos de ângulo diedro estudados; um deles é o ângulo diedro $\text{O5-C1-O1-C}(\beta\text{naftil})$ - diedro φ_1 – que é o ângulo que define os confôrmeros de partida, sobre os quais foram realizados os primeiros cálculos de otimização de geometria. Este ângulo pode ser em torno de 60° , 180° ou 300° graus, como anteriormente mencionado.

O outro ângulo diedro, chamado φ_{naftil} , definido pela seqüência $\text{C1-O1-C}\beta(\text{naftil})$ - $\text{C}\alpha(\text{naftil})$ é o diedro que define a orientação do grupamento naftil. Num primeiro momento, o diedro φ_{naftil} será mantido constante, para posteriormente ser investigado segundo metodologia a seguir.

3.3 Os graus de liberdade investigados na molécula de β -naftil xilopiranosose

Para este trabalho foi utilizado apenas o anômero β , que é, inclusive, o mais abundante para a xilose em solução aquosa. A partir das 81 possibilidades conformacionais da β -xilose (que se estendem num intervalo de energia de 15 kcal), obteve-se, ao final do processo de otimização de energia, as conformações mais estáveis.³¹ A conformação mais estável mostrada na figura 14 foi aquela utilizada onde o átomo de hidrogênio do grupamento hidroxila ligado ao átomo de carbono C1 (carbono anomérico) foi substituído pelo grupamento naftil, em três orientações possíveis, definidas pelo diedro ϕ_1 em 60° , 180° e 300° .



Figura 14- β xilose. Em destaque, o carbono anomérico e a hidroxila onde foi realizada a substituição.

Nesse estudo conformacional, a informação central é a orientação dos grupos funcionais ligados ao anel xilosídico. Na β -naftilxilose há 3 grupamentos hidroxila e um grupamento hidrofóbico - o anel naftil. Por isso, ao serem consideradas as três possíveis posições estreladas para cada um desses quatro diedros da xilose (em 60° , 180° e 300°), há $3(\phi_1) \times 3(\phi_2) \times 3(\phi_3) \times 3(\phi_4)$, resultando em 81 possibilidades conformacionais.

Para o estudo realizado, foi utilizada a teoria do funcional de densidade, com o funcional B3LYP e funções de base 6-31+G(d,p), combinação que se mostrou adequada ao estudo conformacional de monossacarídeos em estudos anteriores,^{31,32,33} dedicados exclusivamente a estudos conformacionais em superfícies de energia potencial de carboidratos. A partir do estudo anterior, foi identificado o confômero 3636 como aquele mais abundante e os três confômeros mais abundantes da β -xilopiranosose foram construídos a partir deste, a saber 1636, 3636 e 6636, por substituição direta do grupo hidroxila por aquele naftil.

As 81 possibilidades conformacionais para a β -naftilxilose foram então construídas e, sobre suas geometrias, foi realizado um cálculo de otimização de geometria para investigar se a geometria considerada correspondia a um confôrmero de fato.³⁴

A grande quantidade de possibilidades conformacionais possíveis é proveniente das rotações sistemáticas realizadas em todos os ângulos diedro da molécula que dão origem às posições estreladas preferenciais dos grupos hidroxila. A figura 15 mostra a molécula de β -naftilxilose com os átomos em posições definidas pelos valores de ângulo diedro mencionados, e a seta indica a ligação rotacionada a partir da qual se iniciaram os cálculos de otimização de geometria.

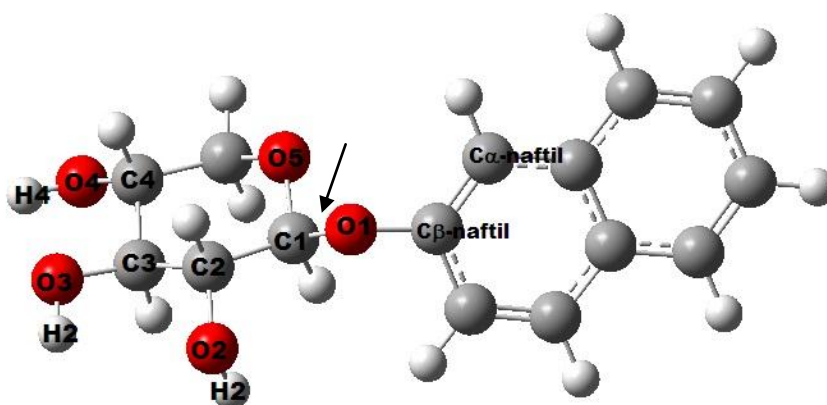


Figura 15 - molécula de β -naftilxilose com os átomos indicados (confôrmero 3636).

Os quatro diedros envolvidos nas rotações sistemáticas em torno da ligação C-O são aqueles definidos pelos átomos C β naftil-O1-C1-O5, H2-O2-C2-C1, H3-O3-C3-C2 e H4-O4-C4-C3, chamados φ_1 , φ_2 , φ_3 e φ_4 , respectivamente. Ao longo do processo de otimização, esses ângulos diedro assumem valores de 60° , 180° e 300° . O diedro de onde partiram as modificações é o diedro φ_1 e as posições assumidas por ele estão nas figuras 16, 17 e 18 abaixo. Posteriormente, foram reobtidos todos os outros confôrmeros para os outros três diedros (φ_2 , φ_3 e φ_4), a partir das rotações sistemáticas destes últimos, mantendo o ângulo φ_{naftil} fixo.

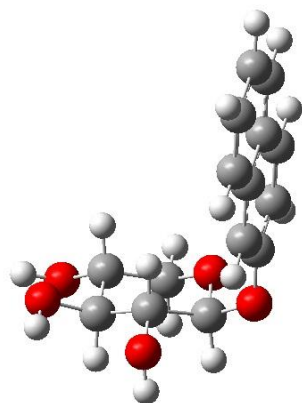


Figura 16-Molécula de β naftil xilose com o diedro φ_1 em 60° (confômero 6636).

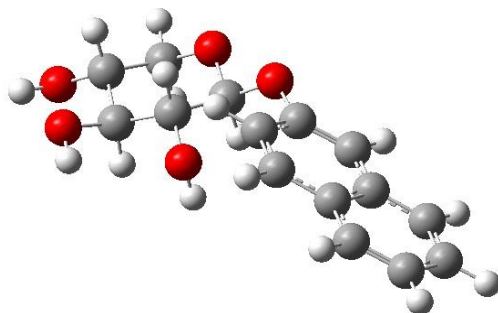


Figura 17-Molécula de β naftil xilose com o diedro φ_1 em 180° (confômero 1636).

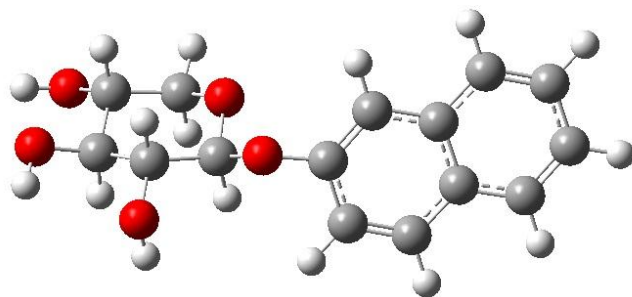


Figura 18-Molécula de β naftil xilose com o diedro φ_1 em 300° (confômero 3636).

Depois de realizados os cálculos de otimização de geometria, não foi obtido nenhum confômero no qual o primeiro diedro, φ_1 , se mantivesse no intervalo de

valores correspondente à região de 180° o que pode ser justificado pelo impedimento estérico na estrutura do conformero 1636, onde a posição do anel naftil não é favorecida, provavelmente devido à sua proximidade com a hidroxila ligada ao átomo de carbono C2 do anel xilosídico, que causa uma repulsão entre os grupamentos mencionados, conferindo uma possível instabilidade.

Portanto, na etapa de investigação da orientação relativa do grupo naftil, foram realizados cálculos de varredura sobre o diedro φ naftil ($C\alpha_{\text{naftil}}-C\beta_{\text{naftil}}-O1-C1$) apenas em duas possibilidades conformacionais (conformeros 3636 e 6636), com o ângulo diedro $C\alpha(\text{naftil})-C\beta(\text{naftil})-O1-C1$ ajustado inicialmente em $326,6^\circ$ e $105,0^\circ$, respectivamente. A figura 19 mostra a molécula com a indicação da rotação de ligação que agora é investigada.

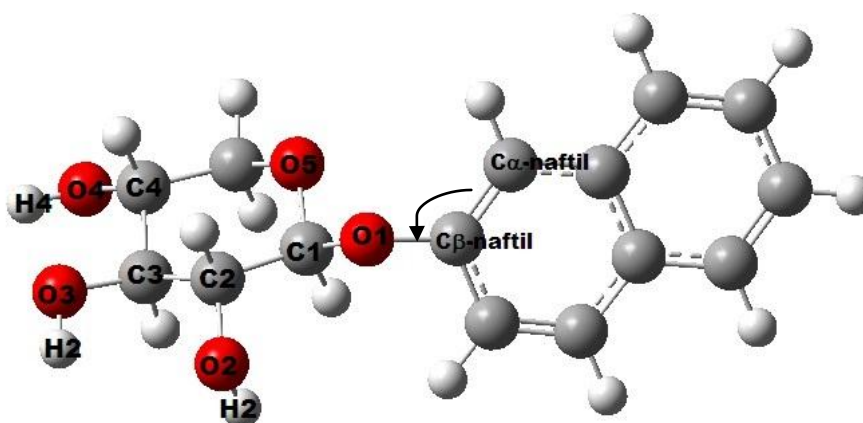


Figura 19 - Molécula de β naftil xilose, conformero 3636 e diedro φ_{naftil} ajustado em $326,6^\circ$. A seta indica o sentido da varredura.

A investigação foi feita a partir de modificações no ângulo $C\alpha(\text{naftil})-C\beta(\text{naftil})-O1-C1$ - diedro sobre o qual foram realizadas as varreduras, originando duas curvas de energia potencial. A partir das varreduras realizadas, foram identificados seis valores de menor energia para o diedro φ_{naftil} .

Para investigar se outros conformeros teriam as mesmas orientações para o grupo naftil, um ‘mapa’ de possibilidades foi construído, combinando as informações

sobre os confôrmeros estáveis, ajustados nos seis valores do diedro ϕ_{naftil} (15° , 100° , 150° , 200° , 250° e 330°) obtidos a partir da construção da curva de energia potencial.

Para as estruturas obtidas a partir das otimizações de geometria realizadas inicialmente nas possibilidades conformacionais, tomou-se aquelas com energia relativa compreendidas num intervalo de 7 kcal/mol (valor limite definido a partir das curvas de varredura para o diedro ϕ_{naftil}), a partir do mínimo global. Neste intervalo de energia encontravam-se 12 conformações.

Combinaram-se, então as doze conformações com as cinco orientações possíveis encontradas a partir das curvas de varredura, obtendo-se 72 possibilidades que foram investigadas e sobre as quais foram realizados novos cálculos de otimização de geometria para o sistema isolado.

3.4 A solvatação da molécula de β -naftilxilopiranosose

Para cálculos em solução metanólica utilizaram-se os confôrmeros com energia igual ou superior a 5kcal/mol, a partir do respectivo mínimo global. Após os cálculos de otimização de geometria em solução, foram realizados cálculos de frequência (para garantir que a geometria encontrada seja de fato uma estrutura correspondente a um ponto de mínimo na superfície de energia potencial) e, então, os cálculos de rotação específica.

A partir dos cálculos de otimização de geometria em solução, é possível obter valores de propriedades importantes, como as componentes eletrostáticas e não eletrostáticas da energia de solvatação, com as quais a análise da população pode ser feita, através de expressões provenientes da termodinâmica estatística. Para validar as conformações encontradas, a propriedade utilizada foi a rotação específica. Essa propriedade é, na verdade, um valor médio das propriedades individuais de cada confôrmero ponderadas pelos valores de abundância relativa, como mostrado na equação 28 abaixo, onde RE é a rotação específica do sistema, RE_i é a rotação específica de cada confôrmero e p_i é o valor de população de Boltzmann para cada confôrmero.

$$\langle RE \rangle = \sum RE_i \cdot p_i$$

Posteriormente, foi realizado um estudo do mesmo sistema em solução, explicitando-se as moléculas de solvente (metanol) para avaliar o efeito da microsolvatação na propriedade e na abundância relativa dos confôrmeros.

Para realizar os cálculos de microsolvatação, é necessário considerar o caráter direcional da ligação hidrogênio entre o soluto e o solvente. Sendo assim, a avaliação dos valores de cargas na superfície aparente de cargas foi utilizada para identificar os sítios preferenciais de solvatação.

Foram realizados novamente cálculos de otimização de geometria em solução, cálculos de frequência e cálculos de rotação específica. Posteriormente, os resultados sem a molécula explícita do solvente foram comparados com os resultados obtidos com a microsolvatação.

Os cálculos de frequência vibracional em solução forneceram novos valores de população de Boltzmann (p_i).

As informações a respeito da geometria destas conformações em solução aquosa foram obtidas com o modelo de solvatação de Contínuo Polarizável^{26,27} (PCM).

Para a validação das conformações obtidas, foi realizado o cálculo da rotação específica, $[\alpha]_D$, utilizando o funcional B3LYP com um conjunto de funções de base 6-311++G (2d,2p). Tal descrição que se mostrou eficiente para o cálculo desta propriedade em sistema rígidos³⁵.

Todos os cálculos descritos acima foram executados nos programas Gaussian 2003, em sua versão B.04³⁶ e JAGUAR³⁷.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da conformação mais estável da β -xilose, foi realizada a substituição do átomo de hidrogênio H1 pelo grupamento naftil em três orientações distintas referentes às posições estreladas do confôrmero mais estável da β -xilose. Apenas duas conformações foram encontradas, pois para a posição do anel naftil em 180° nenhum confôrmero foi obtido. Para os confôrmeros encontrados (figura 20), houve nova busca das posições estreladas dos outros grupos hidroxila, mantendo-se o diedro φ_{naftil} constante.

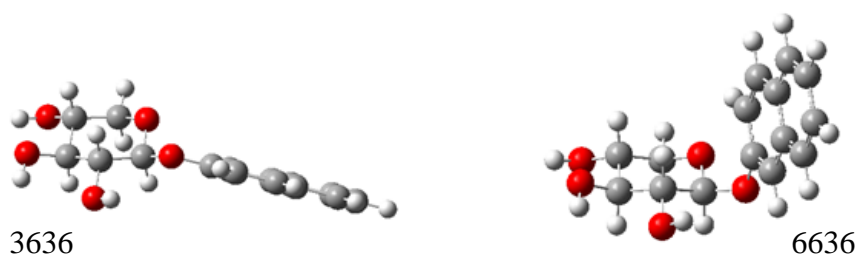


Figura 20 - Conformações iniciais 3636 e 6636.

A tabela 2 abaixo mostra os valores de energia para as conformações iniciais e os valores de diferença de energia em kcal/mol (em relação ao mínimo global).

Tabela 2 – Valores de energia para as duas estruturas de partida

Confôrmero	Energia eletrônica(u.a.)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$
3636	-957,395540	0
6636	-957,391792	2,35

A partir da otimização das 81 possibilidades conformacionais, construídas a partir das alterações nos valores de ângulos diedros $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$ e φ_4 , foram obtidos 20 conformações estáveis. Foram considerados apenas os confôrmeros que se encontravam no intervalo estipulado de 7 kcal/mol, acima do mínimo global. Esse intervalo foi escolhido, pois as curvas de potencial (figura 24) oscilam com amplitude de até 3,5 kcal/mol, sendo então o intervalo escolhido para a escolha dos confôrmeros considerados, do dobro deste valor. Os 12 confôrmeros que se encontram neste intervalo são mostrados a seguir, na figura 21, e seus valores de energia na tabela 3.

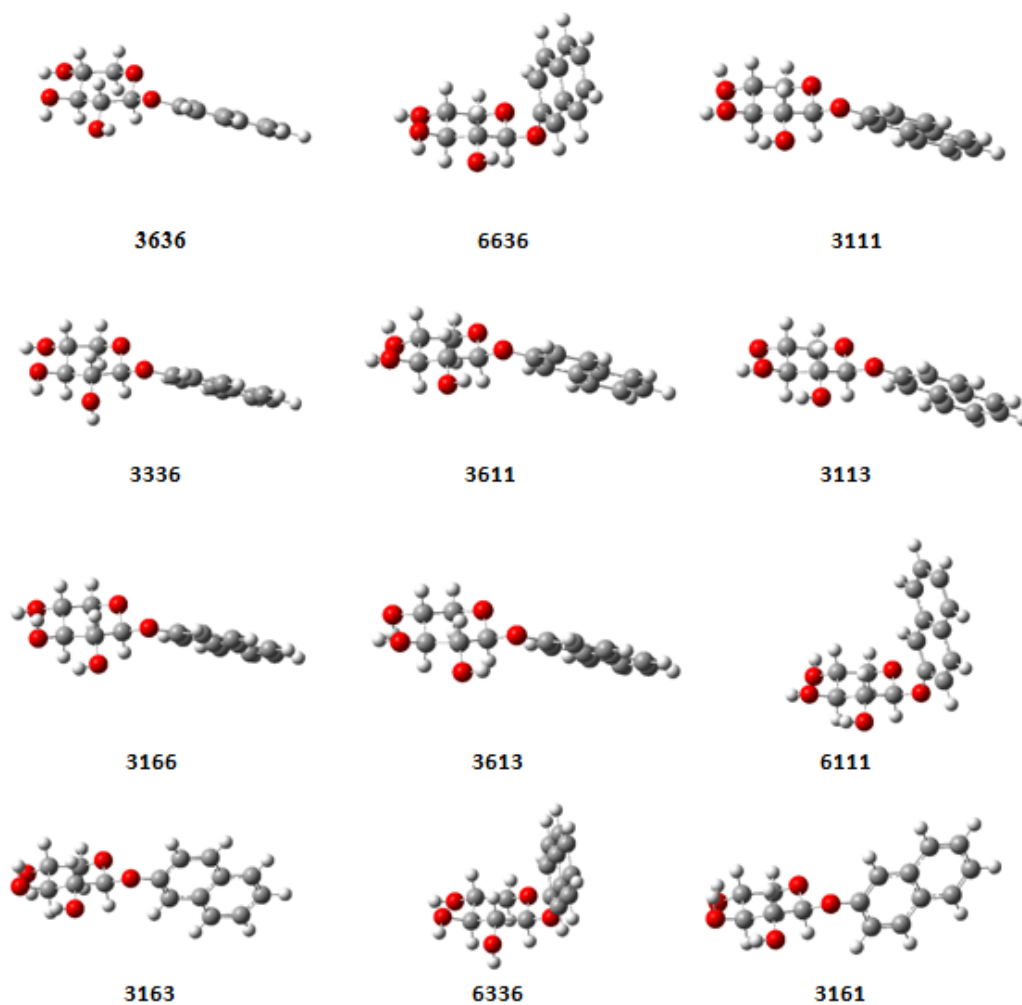


Figura 21-Conformações mais estáveis.

Tabela 3 - Valores de Energia para as conformações mais estáveis obtidas em nível B3LYP/6-31+G(d,p)

Confômero	Energia eletrônica(u.a.)	$\Delta E(\text{kcal/mol})$
3636	-957,395540	0
3111	-957,392927	1,64
3336	-957,392101	2,16
6636	-957,391792	2,35
3611	-957,389355	3,88
3113	-957,388724	4,28
3166	-957,388632	4,33
6111	-957,388307	4,54
3613	-957,388061	4,69
6336	-957,387630	4,96
3161	-957,386893	5,43
3163	-957,385441	6,34

A partir das varreduras realizadas no diedro ϕ naftil, foram obtidas duas curvas de energia potencial, relacionadas aos dois primeiros confôrmeros (3636 e 6636). A figura 22 mostra as duas curvas de energia potencial para essas duas possibilidades conformacionais.

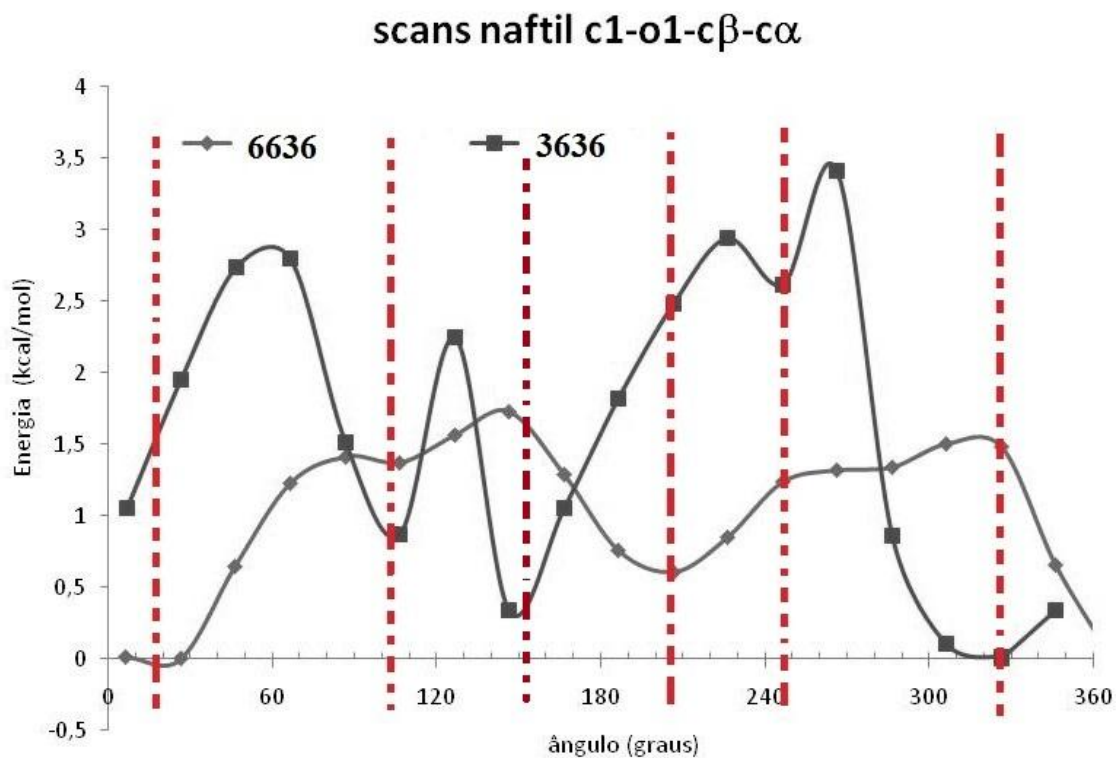


Figura 22 - varreduras nos confôrmeros 3636 e 6636. Em destaque, os mínimos de energia.

A partir das curvas de energia potencial, foram encontrados seis possíveis valores para o ângulo diedro ϕ naftil, referentes às geometrias correspondentes aos mínimos de energia potencial: 15°, 100°, 150°, 200°, 250° e 330° (linhas tracejadas vermelhas em destaque). Foi considerado um intervalo de energia, a partir do mínimo global (valores de energia menores que 7 kcal), dentro do qual encontraram-se 12 conformações. É importante destacar que alterações no diedro ϕ naftil podem trazer alterações de energia de até 3,5 kcal/mol para o sistema, como é possível observar na figura 23.

Combinando as 12 conformações estáveis com as seis orientações possíveis (15°, 100°, 150°, 200°, 250° e 330°), obtêm-se 72 possibilidades conformacionais que

foram investigadas, com suas estruturas otimizadas em fase gasosa. As tabelas 4, 5, 6, 7, 8 e 9 abaixo mostram as possibilidades obtidas através da combinação descrita.

Tabela 4 - confômeros com o diedro ϕ naftil ajustado em 15°

diedro inicial naftil 15°				
Geometria Inicial	Geometria Final	ϕ naftil final	Energia (u.a.)	ΔE (kcal/mol)
3636	3636	15,58	-957,397895	0,00
3111	3111	15,59	-957,392920	3,12
3336	3336	15,38	-957,392090	3,64
6636	6636	330,04	-957,391790	3,83
3611	3611	14,63	-957,391534	3,99
3113	3113	15,22	-957,391139	4,24
3166	3166	19,77	-957,390930	4,37
3613	3613	13,41	-957,390075	4,91
6111	6111	100,0	-957,388319	6,01
3163	3163	19,81	-957,387890	6,28
6336	6636	100,0	-957,391569	3,97
3161	3161	22,10	-957,386896	6,90

Tabela 5 - confômeros com o diedro ϕ naftil ajustado em 100°

diedro inicial naftil 100°				
Geometria Inicial	Geometria Final	ϕ naftil final	Energia (u.a.)	ΔE (kcal/mol)
3636	3636	101,78	-957,395511	0,00
3111	3111	110,41	-957,390587	3,09
3336	3336	104,0	-957,388716	4,26
6636	6636	100,02	-957,391598	2,46
3611	3611	100,0	-957,389359	3,86
3113	3113	100,0	-957,388829	4,19
3166	3166	103,02	-957,388632	4,32
3613	3613	106,10	-957,388061	4,67
6111	6111	105,71	-957,388307	4,52
3163	3163	107,1	-957,385441	6,32
6336	6336	104,63	-957,387637	4,94
3161	3161	122,11	-957,384284	7,05
6113	6113	100,00	-957,386644	5,56

Tabela 6 - confôrmeros com o diedro ϕ naftil ajustado em 150°

diedro inicial naftil 150°				
Geometria Inicial	Geometria Final	ϕ naftil final	Energia (u.a.)	ΔE (kcal/mol)
3636	3636	198,74	-957,396798	0,00
3111	3111	203,39	-957,391691	3,20
3161	3161	203,23	-957,391686	3,21
6636	6636	132,67	-957,391606	3,26
3336	3336	202,86	-957,390934	3,68
3166	3166	145,89	-957,390664	3,85
3611	3611	197,85	-957,390400	4,01
3613	3613	198,08	-957,388950	4,92
6111	6111	109,72	-957,388342	5,31
3163	3163	147,12	-957,387903	5,58
3113	3113	148,69	-957,387819	5,63
6336	6336	106,17	-957,387610	5,77

Tabela 7 - confôrmeros com o diedro ϕ naftil ajustado em 200°

diedro inicial naftil 200°				
Geometria Inicial	Geometria Final	ϕ naftil final	Energia (u.a.)	ΔE (kcal/mol)
3636	3636	200,01	-957,396807	0,00
3111	3111	201,11	-957,391679	3,22
3336	3336	200,00	-957,390862	3,73
6636	6636	101,13	-957,391550	3,30
3611	3611	200,06	-957,390395	4,02
3113	3113	203,53	-957,389913	4,33
3166	3166	202,11	-957,389765	4,42
3613	3613	201,00	-957,388961	4,92
6111	6111	250,85	-957,388356	5,30
3163	3163	200,09	-957,386667	6,36
6336	6336	107,15	-957,386973	6,17
3161	3161	201,00	-957,385691	6,98

Tabela 8 - confôrmeros com o diedro ϕ naftil ajustado em 250°

diedro inicial naftil 250°				
Geometria Inicial	Geometria Final	ϕ naftil final	Energia (u.a.)	ΔE (kcal/mol)
3636	3636	244,11	-957,395645	0,00
3111	3111	203,10	-957,391695	2,48
3336	3336	200,03	-957,390848	3,01
6636	6636	330,00	-957,391810	2,41
3611	3611	249,66	-957,389355	3,95
3113	3113	202,00	-957,389910	3,60
3166	3166	250,10	-957,388550	4,45
3613	3613	200,15	-957,388958	4,20

6111	6111	255,31	-957,388307	4,60
3163	3163	202,09	-957,386681	5,62
6336	6336	330,11	-957,387636	5,03
3161	3161	210,10	-957,385677	6,26

Tabela 9 - confôrmeros com o diedro ϕ naftil ajustado em 330°

diedro inicial naftil 330°				
Geometria Inicial	Geometria Final	ϕ naftil final	Energia (u.a.)	ΔE (kcal/mol)
3636	3636	11,81	-957,397906	0,00
3111	3111	343,00	-957,390358	4,74
3336	3336	200,99	-957,392105	3,64
6636	6636	326,74	-957,391856	3,80
3611	3611	19,00	-957,391542	3,99
3113	3113	328,1	-957,388652	5,81
3166	3166	215,05	-957,389705	5,15
3613	3613	18,19	-957,390084	4,91
6111	6111	255,00	-957,388377	5,98
3163	3163	328,1	-957,385225	7,96
6336	6336	323,01	-957,387637	6,44
3161	3161	330,00	-957,384296	8,54

Após a etapa de otimização de geometria, foram obtidas 51 possibilidades conformacionais, correspondendo porém a somente 18 confôrmeros distintos identificados na figura 23. Foram considerados como correspondendo à mesma conformação estruturas que divergiam entre si em até no máximo 5° para o ângulo ϕ naftil. O mapa ilustrado graficamente identifica as conformações obtidas. A tabela completa com o mapa contendo as 72 possibilidades (a combinação entre as conformações mais estáveis e os valores para o ângulo diedro ϕ naftil) se encontra no apêndice, na página 50.

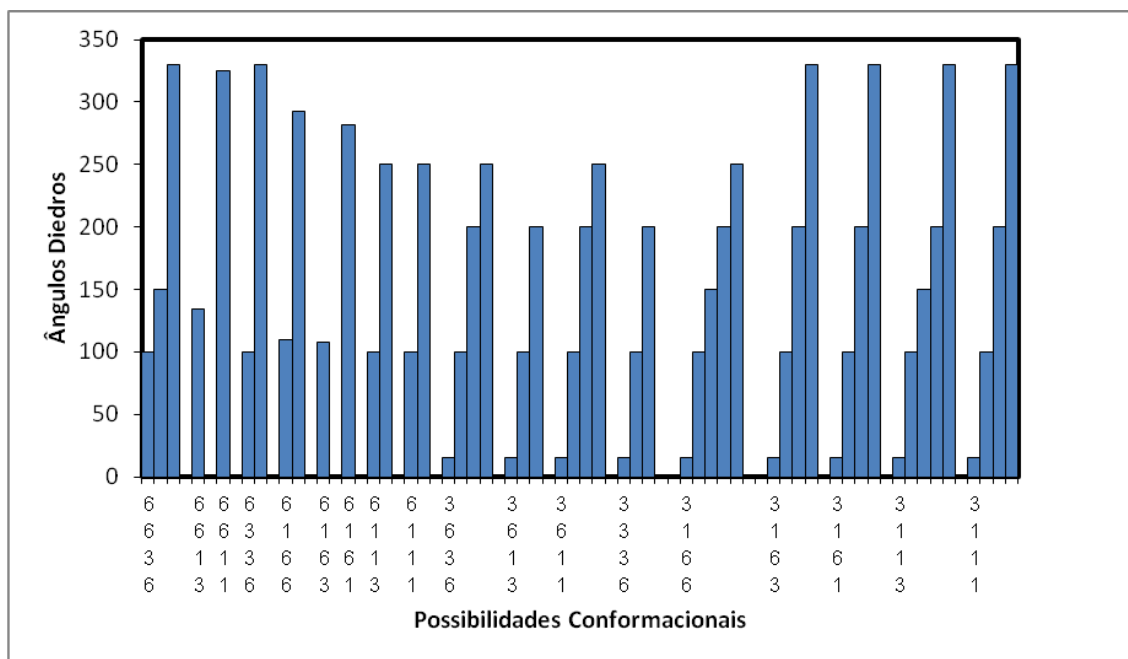


Figura 23-“mapa” com os confôrmeros estáveis encontrados.

O gráfico acima mostra que o número de possibilidades conformacionais aumenta quando o grupamento naftil é introduzido, sugerindo que a presença do substituinte aumenta o número de conformações abundantes. Além disso, comparando-se as conformações onde o valor do diedro ϕ_1 é 300° com aquelas onde o valor do mesmo diedro é 60° , mais possibilidades de orientações relativas para o grupamento naftil são observadas na primeira conformação, pois há mais valores possíveis para o diedro ϕ_{naftil} . Isso ocorre possivelmente porque nos confôrmeros onde o valor do diedro ϕ_1 é 300° , o naftil encontra-se menos impedido estericamente do que nos confôrmeros onde o valor do diedro ϕ_1 é 60° .

A seguir, reportamos na figura 24 as 19 estruturas encontradas no intervalo de energia até 5 kcal/mol acima do mínimo global que foram solvatadas com o modelo PCM, em solução metanólica. A tabela 10 a seguir mostra os valores de energia das conformações mais estáveis (até 5 kcal/mol) com as quais foram realizados os cálculos em solução. Em seguida, foram realizados cálculos de frequência, utilizando as geometrias obtidas após o processo de otimização em solução.

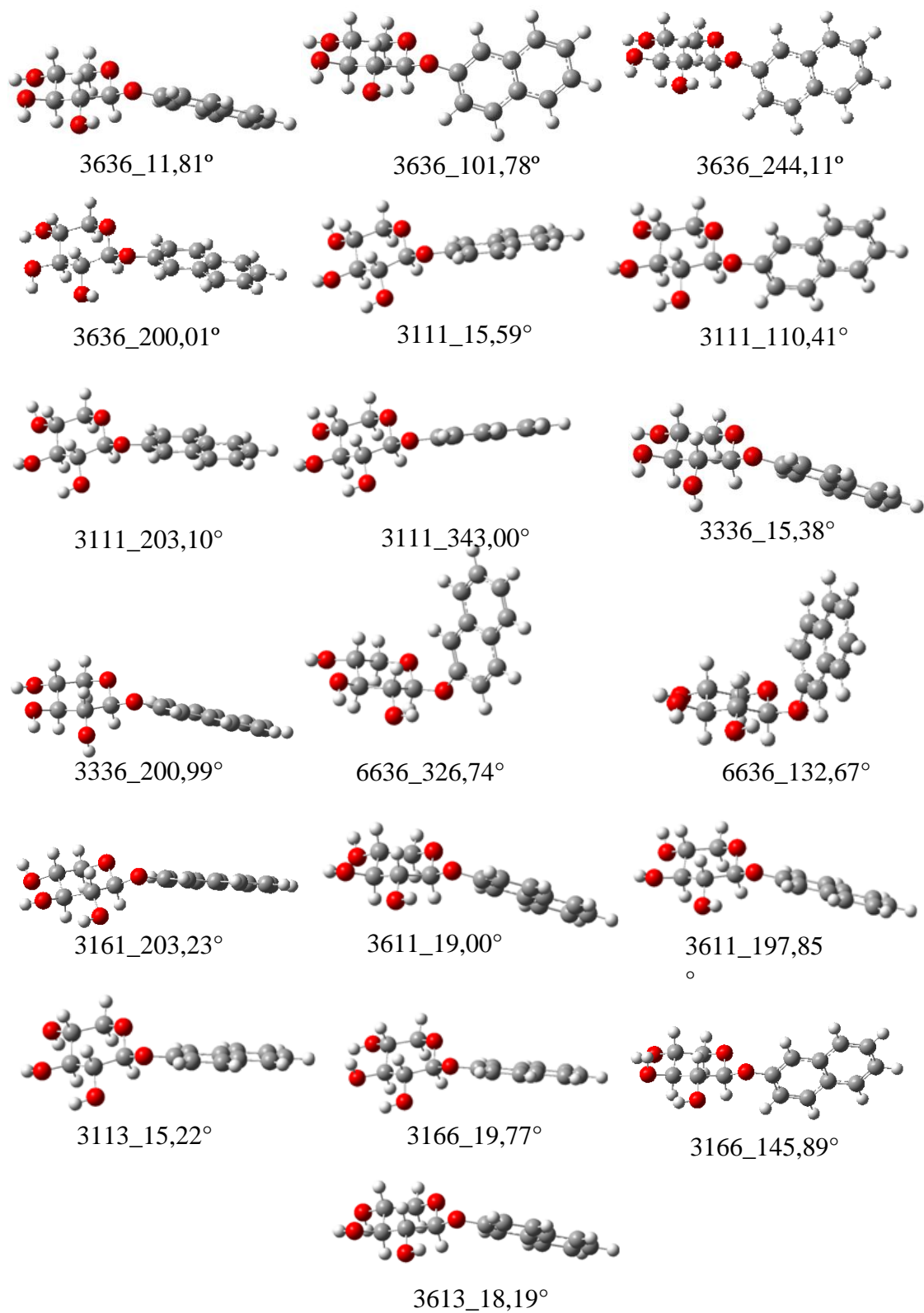


Figura 24-Geometrias obtidas após o processo de solvatação em PCM.

Tabela 10 - Conformações mais estáveis para o sistema isolado (B3LYP/6-31+G(d,p)) selecionadas para os cálculos em solução.

Geometria Inicial	Geometria Final	ϕ naftil final	Energia eletrônica (u.a.)	ΔE (kcal/mol)
3636	3636	11,81°	-957,397906	0
3636	3636	200,01°	-957,396807	0,69
3636	3636	282,9°	-957,395645	1,42
3636	3636	101,78°	-957,395511	1,50
3111	3111	20,10°	-957,39292	3,13
3336	3336	200,99°	-957,392105	3,64
3336	3336	15,38°	-957,392090	3,65
6636	6636	326,74°	-957,391856	3,80
3111	3111	203,10°	-957,391695	3,90
3161	3161	203,23°	-957,391686	3,90
6636	6636	132,67°	-957,391606	3,95
3611	3611	19,00°	-957,391542	3,99
3113	3113	15,22°	-957,391139	4,25
3166	3166	145,89°	-957,390934	4,37
3166	3166	19,77°	-957,390931	4,38
3111	3111	110,41°	-957,390587	4,59
3611	3611	197,85°	-957,390400	4,71
3111	3111	343,00°	-957,390358	4,74
3613	3613	13,19°	-957,390080	4,91

Após a etapa de solvatação não foi observada alteração geométrica apreciável. Na figura 25 são reportados os valores do diedro ϕ_{naftil} , e pode-se constatar a partir dela que basicamente uma conformação (3636) sofreu alteração apreciável, quando a interação com o solvente metanol passou a ser descrita.

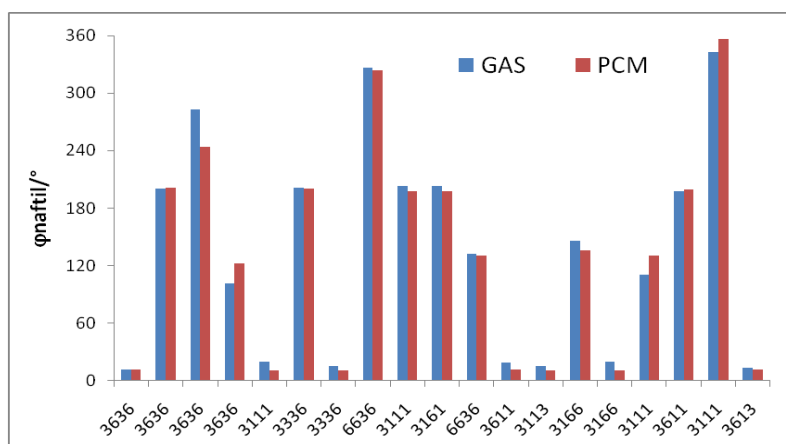


Figura 25: comparação dos valores do diedro ϕ_{naftil} para o sistema isolado e no PCM.

Por esta razão, somente os dados energéticos são exibidos na tabela 11 abaixo, que mostra os valores de energia eletrônica, energia de solvatação e de população obtidos para os 19 confôrmers solvatados.

Tabela 11 – Valores de energia absolutos (em u.a.) e relativos (em kcal/mol), para os confôrmers mais estáveis da β -naftilxilopiranosose solvatados em metanol com o PCM (B3LYP/6-31+G(d,p)).

Confômero	φ_{naftil}	G eletrostática	G_{solv} final (com correções térmicas e entrópicas)	ΔG_{solv} final	$p_i(\%)$
3636	12,12°	-957,417334	-957,174370	0	29,74
3636	201,14°	-957,416111	-957,173405	0,61	10,68
3636	244,11°	-957,416159	-957,173286	0,68	9,42
3636	122,45°	-957,415254	-957,170500	2,43	0,49
3111	10,59°	-957,415564	-957,173460	0,57	11,33
3336	200,32°	-957,413343	-957,171152	2,02	0,98
3336	10,38°	-957,414618	-957,172114	1,42	2,72
6636	323,34°	-957,410780	-957,163928	6,55	0,00
3111	197,48°	-957,414268	-957,172267	1,32	3,20
3161	197,33°	-957,414247	-957,172534	1,15	4,24
6636	130,67°	-957,410824	-957,165283	5,70	0,00
3611	12,05°	-957,415974	-957,172837	0,96	5,85
3113	10,72°	-957,414684	-957,168867	3,45	0,09
3166	135,70°	-957,414669	-957,171610	1,73	1,59
3166	10,77°	-957,414636	-957,171683	1,69	1,72
3111	130,41°	-957,413902	-957,169997	2,74	0,29
3611	199,25°	-957,414765	-957,172478	1,19	4,00
3111	356,71°	-957,415524	-957,173484	0,56	11,62
3613	11,76°	-957,415193	-957,171850	1,58	2,05

Observa-se que a grande mobilidade conferida pelo grupo naftil ao sistema, é preservada em solução metanólica, pois um mesmo confômero continua apresentando-se como termodinamicamente estável para diferentes valores de ângulo diedro φ_{naftil} .

Na figura 26 a seguir, comparam-se as diferenças de energia eletrônica e livre de Gibbs em solução (porém sem correções térmicas e entrópicas), para os diferentes confôrmers. Observa-se uma menor diferença de energia entre as espécies quando em solução metanólica, que quando encontram-se isoladas. A espécie mais estável é a mesma (3636_11,81° (gas)/12,12°(PCM)) em ambas as descrições

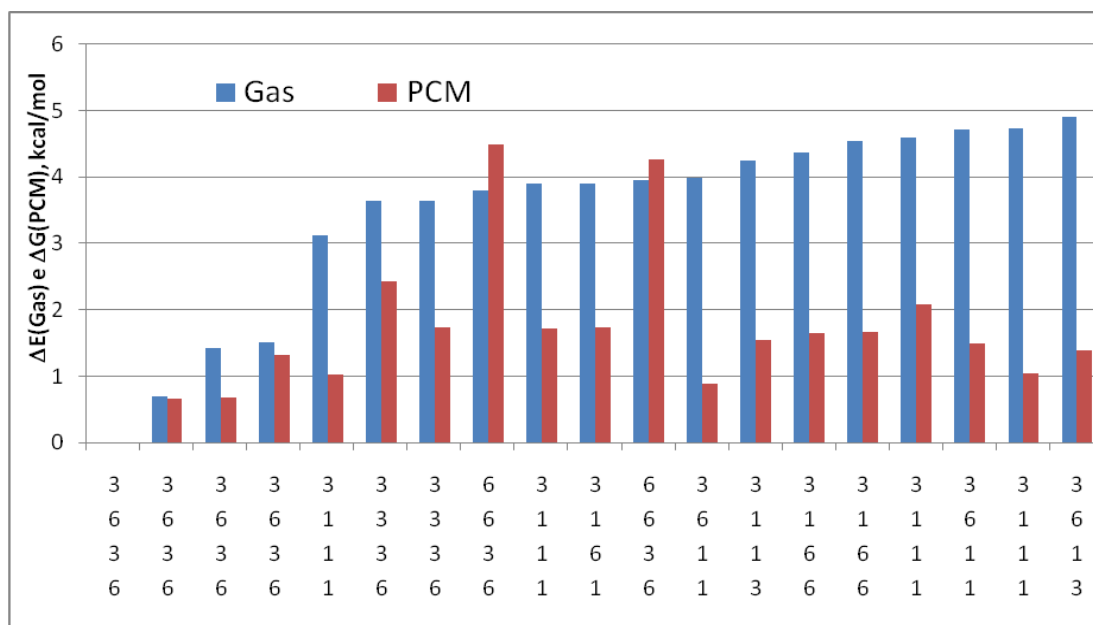


Figura 26: Comparação dos valores de energia relativa para a molécula de β -naftilxilopirranose em fase gasosa e no PCM.

A tabela 12 a seguir traz os valores de rotação específica ($[\alpha]_D$) encontrados para cada conformação solvatada no modelo PCM em solução metanólica. A média ponderada de $[\alpha]_D$, obtida pelo somatório dos produtos dos valores individuais de cada conformero pelos respectivos valores de abundância relativa (p_i), é comparada com o valor experimental encontrado para a rotação específica de uma solução metanólica de β -naftilxilose.

Tabela 12-valores de rotação específica (B3LYP/6-311+G(2d,2p)) para os conformeros mais estáveis obtidos em solução metanólica.

Conformero	$p_i(\%)$	$[\alpha]_D$ ($^{\circ}/dm(g/cm^3)$)
3636_12,12 $^{\circ}$	29,74	-31,05
3636_201,14 $^{\circ}$	10,68	-125,61
3636_244,11 $^{\circ}$	9,42	-134,67
3636_122,45 $^{\circ}$	0,49	138,14
3111_10,59 $^{\circ}$	11,33	-66,07
3336_200,32 $^{\circ}$	0,98	-136,45
3336_10,50 $^{\circ}$	2,72	-40,34
6636_323,34 $^{\circ}$	0,00	-139,70
3111_197,48 $^{\circ}$	3,20	-138,35

3161_197,33°	4,24	-132,57
6636_130,47°	0,00	296,51
3611_12,05°	5,85	-58,13
3113_10,72°	0,09	-29,83
3166_135,70°	1,59	-25,78
3166_10,80°	1,72	-32,00
3111_130,40°	0,29	114,8
3611_199,25°	4,00	-152,57
3111_356,71°	11,62	-50,35
3613_11,76°	2,05	-25,64
Média ponderada		-69,83
Experimental ³⁸		-32

Como o valor de rotação específica obtido para a propriedade se mostrou distante daquele experimental encontrado para a β -naftilxilose em solução metanólica, foram realizados cálculos de microsolvatação, explicitando-se, assim, algumas moléculas do solvente na tentativa de investigar se haveria alguma necessidade de consideração da interação específica soluto-solvente na forma de ligação hidrogênio. Entretanto, para um sistema polihidroxilado, em um solvente prótico, há necessidade de estabelecer critérios claros e definidos para a localização destas moléculas de solvente cuja interação específica com o soluto passará a ser considerada. Considerando a natureza primordialmente eletrostática desta interação, foram recolhidos os valores de cargas na superfície aparente de cargas (figura 11), a partir dos resultados de otimização de geometria obtidos em solução com o modelo PCM. O gráfico na figura 28 ilustra a distribuição das cargas na superfície aparente de cargas para cada átomo ou grupo de átomos do soluto, para cada uma das dezenove conformações identificadas como relevante.

Utilizou-se a nomenclatura de carboidratos para identificar os átomos de oxigênio e hidrogênio hidrolizáveis: O2, O3, O4, H2, H3 e H4, por serem estes os átomos com maior valor (em módulo) de carga na superfície aparente de cargas (SAC). Observa-se que os valores de carga (tabela 2 do apêndice) são positivos e negativos pois se tratam das cargas (que simulam a polarização do solvente) depositadas sobre a superfície aparente dos átomos de oxigênio e de hidrogênio, respectivamente.

Uma vez comparados tais valores, foi escolhido em cada caso o átomo em torno do qual haveria a microssolvatação (círculo vermelho na figura 28), que deu-se com a inclusão de uma molécula de metanol explícita no sítio preferencial.

Adicionalmente, ainda foram investigadas duas posições possíveis para a interação da molécula de solvente, em cada conformero, considerando os dois pares isolados de elétrons do átomo oxigênio do soluto do sítio considerado, com exceção do conformero 3111_203,10°, onde foram investigadas três possibilidades, pois os valores de carga sobre a SAC eram muito semelhantes para as esferas dos átomos H4 e O2. Neste caso em particular, para melhor ilustrar o procedimento adotado, reportamos na figura 27 a seguir a geometria final encontrada após o processo de otimização de geometria para os sistemas no PCM:

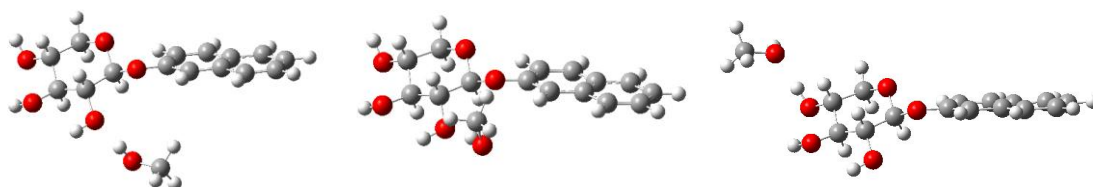


Figura 27 : molécula de metanol (solvente explícito) estabelecendo interação tipo ligação hidrogênio com cada par isolado de elétrons do O2, e com H4.

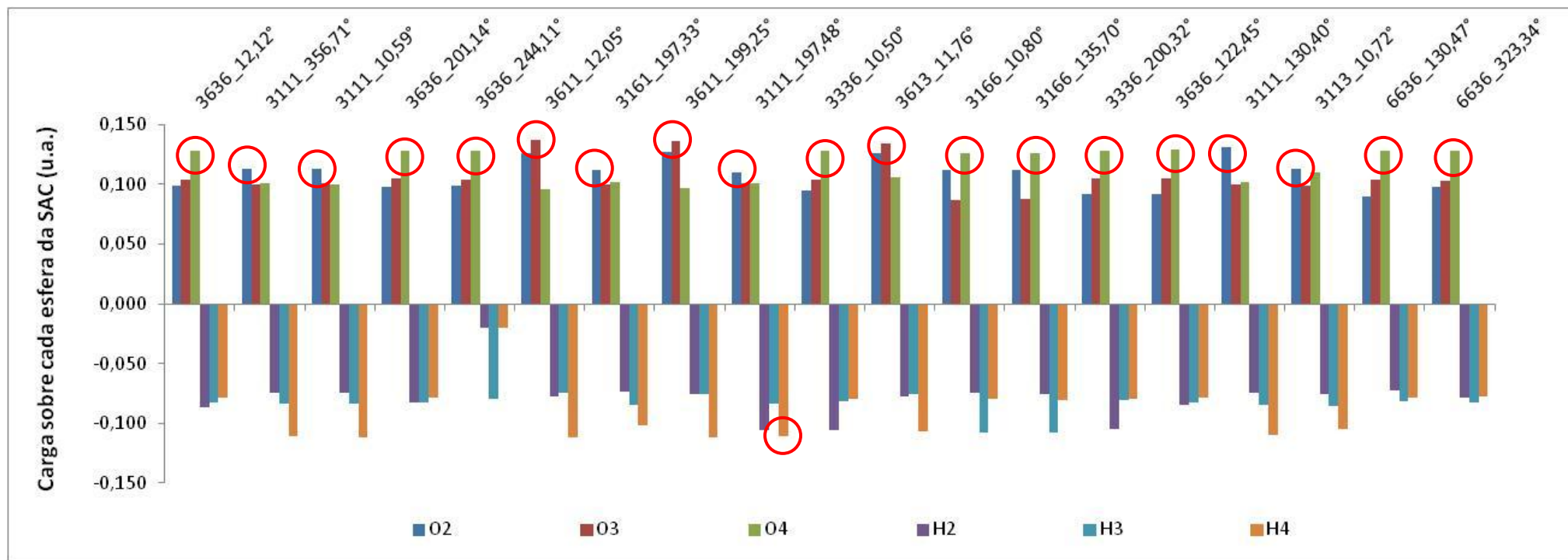


Figura 28: valores de carga para a SAC sobre as esferas dos átomos dos grupos hidroxila dos dezenove conformeros identificados como mais abundantes. Estão circulados os sítios preferenciais de solvatação escolhidos em cada caso.

Com este procedimento, foram novamente realizados 39 cálculos de otimização de geometria primeiramente para o sistema isolado e posteriormente em solução metanólica descrita com o PCM. Em cada caso, para cada confômero, foi escolhida a estrutura do par investigado de menor energia, para representar o confômero microsolvado. Os resultados completos para este processo podem ser encontrados no apêndice (tabela 3 do apêndice), e na tabela 13 abaixo, reporta-se somente o confômero escolhido de cada par, e os valores de população de Boltzmann e de $[\alpha]_D$ correspondentes.

Tabela 13: valores de abundância relativa (B3LYP/6-31+G(d,p)) e rotação específica (B3LYP/6-311+G(2d,2p)) para os confômeros mais estáveis obtidos em solução metanólica, com solvatação explícita de uma molécula de solvente no PCM.

Confômero	φ_{naftil}	$p_i(\%)$	$[\alpha]_D$ ($^{\circ}/\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3)$)
3636_12,12 $^{\circ}$	13,92 $^{\circ}$	10,73	-31,39
3636_201,14 $^{\circ}$	199,10 $^{\circ}$	6,05	-122,1
3636_244,11 $^{\circ}$	Conformação não convergida		
3636_122,45 $^{\circ}$	128,43 $^{\circ}$	4,88	145,71
3111_10,59 $^{\circ}$	13,09 $^{\circ}$	4,04	-13,98
3336_200,32 $^{\circ}$	199,76 $^{\circ}$	0,26	-49,03
3336_10,50 $^{\circ}$	11,64 $^{\circ}$	0,63	-50,32
6636_323,34 $^{\circ}$	325,26 $^{\circ}$	0,02	-95,74
3111_197,48 $^{\circ}$	204,22 $^{\circ}$ (O)	0,33	-123,52
	198,69 $^{\circ}$ (H)	17,71	-154,94
3161_197,33 $^{\circ}$	201,15 $^{\circ}$	0,71	-159,84
6636_130,47 $^{\circ}$	128,74 $^{\circ}$	0,00	110,88
3611_12,05 $^{\circ}$	13,73 $^{\circ}$	0,16	-11,26
3113_10,72 $^{\circ}$	9,84 $^{\circ}$	0,90	-56,77
3166_135,70 $^{\circ}$	196,25 $^{\circ}$	0,14	-91,9
3166_10,80 $^{\circ}$	11,87 $^{\circ}$	0,53	-54,08
3111_130,40 $^{\circ}$	122,27 $^{\circ}$	4,04	-13,98
3611_199,25 $^{\circ}$	198,17 $^{\circ}$	23,59	-12,85
3111_356,71 $^{\circ}$	341,21 $^{\circ}$	18,70	-20,96
3613_11,76 $^{\circ}$	14,01 $^{\circ}$	6,94	16,56
Média ponderada	-42,69		
Experimental ³⁹	-32		

A partir dos dados da tabela 13 acima, observa-se que não há praticamente variação no valor do diedro ϕ_{naftil} , com a consideração explícita de uma molécula do solvente. A conformação 3636_244,11° não foi obtida como ponto estacionário da superfície de energia potencial, muito embora várias alterações fossem consideradas para a orientação da molécula do solvente explícita, porém sempre no mesmo sítio preferencial e com a mesma orientação do ângulo ϕ_{naftil} .

Obteve-se uma significativa melhora no acordo dos valores de $[\alpha]_D$ teórico e experimental, agora com a consideração da interação específica soluto-solvente. Para entender se este melhor acordo deve-se a mudanças nos valores de abundância relativa e/ou $[\alpha]_D$, passamos a analisar as figuras 29 e 30 a seguir.

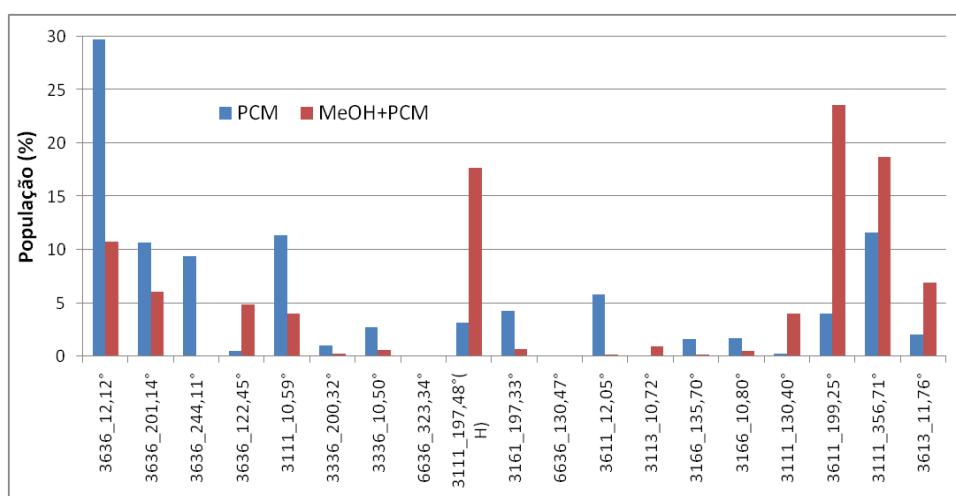


Figura 29: Comparação entre os valores de população de Boltzmann para as descrições do sistema solvatado com o PCM e com MeOH+PCM

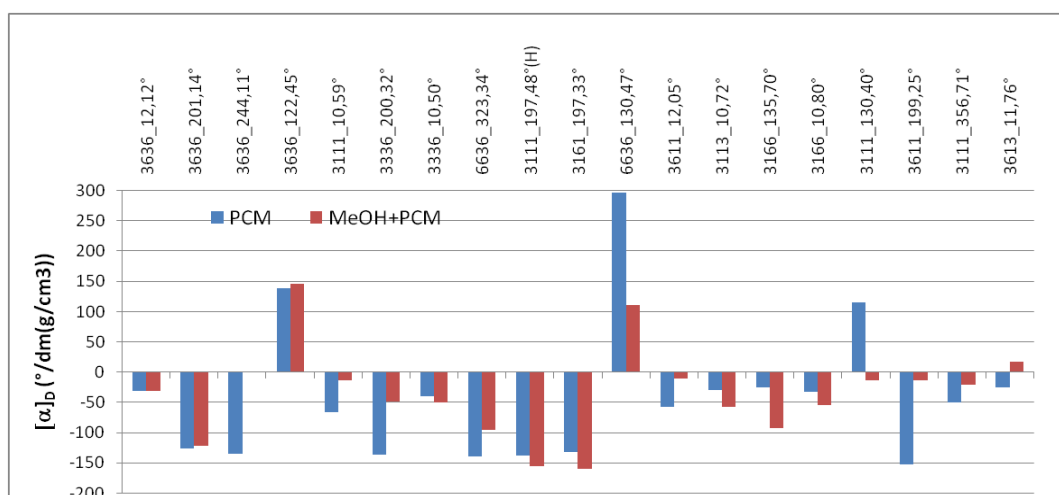


Figura 30: Comparação entre os valores de $[\alpha]_D$ para as descrições do sistema solvatado com o PCM e com MeOH+PCM

Nas figuras anteriores, a nomenclatura para o diedro ϕ_{naftil} é aquela utilizada para os confôrmeros no PCM. Para o confôrmero 3111, a conformação escolhida foi 3111_197,48°(H), pois é a mais abundante. Observando-se as duas descrições, é possível perceber que o confôrmero mais abundante em PCM (3636_12,12°) não é o mesmo na descrição que considera explícita a molécula de metanol (3611_199,25°). Além disso, a análise comparativa entre os valores de população para os dois tipos de descrição mostra que alguns dos confôrmeros mais abundantes na descrição PCM (3636_12.12°, 3111_356.71°, 3111_10.59°, 3636_201.14°, 3636_244.11°) não são os mesmos mais abundantes na microssolvatação (3611_199.25°, 3111_356.71°, 3111_197.48°, 3636_12.12°, 3613_11.76°).

Analisando os valores de $[\alpha]_D$ para as duas metodologias, nota-se que os valores de rotação específica apresentam mudanças significativas para os confôrmeros 6636_130,47°, 3111_130,40°, 3611_199,25°. Para os outros confôrmeros, não são observadas variações apreciáveis no valor da propriedade.

De um modo geral, pode-se observar que a alteração na descrição do solvente afeta muito mais a distribuição populacional dos confôrmeros que propriamente os valores individuais de $[\alpha]_D$.

5. CONCLUSÃO

Para a molécula de β -naftilxilose, não se observou convergência no cálculo de otimização de geometria da possibilidade conformacional 1636, que não se apresenta como uma conformação estável. Sendo assim, sugere-se que qualquer outra possibilidade conformacional que tenha o diedro ϕ_1 em 180° também não representará um confôrmero estável.

O ângulo diedro ϕ_{naftil} pode assumir muitos valores, o que confere uma grande mobilidade para o grupo naftil. Tal mobilidade é mantida quando se observa a descrição do sistema no PCM, comparada com a descrição em fase gasosa.

Para confôrmeros com o diedro ϕ_1 ajustado na região de 300° , são obtidas mais possibilidades conformacionais, em relação aos confôrmeros que possuem o diedro ϕ_1 em 60° . O ângulo diedro ϕ_1 representa a posição do anel naftil em relação ao anel piranosídico. Sendo assim, é possível que existam mais possibilidades para o caso de $\phi_1=300^\circ$, pois este ângulo permite que o anel fique numa posição mais favorável (menos impedida estericamente) do que quando $\phi_1=60^\circ$, onde o anel naftil fica mais próximo à cadeia da xilose, sendo mais provável um impedimento estérico.

Ao comparar os resultados dos cálculos de otimização de geometria em fase gasosa com aqueles em PCM, não se observou alteração significativa no valor do diedro ϕ_{naftil} . Confirma-se, portanto que a mobilidade do grupo naftil é mantida em solução metanólica, já que os mesmos confôrmeros se apresentam como estável, mesmo para valores diferentes de ϕ_{naftil} . Dentro desta comparação, ainda cabe observar que há uma considerável diferença nos valores de energia relativa para o sistema isolado em relação ao sistema solvatado.

Quando se passa da descrição do solvente com um modelo de contínuo polarizável para aquele onde é além dele, considerada a interação específica entre soluto e solvente, obtém-se um melhor valor de $[\alpha]_D$ teórico quando comparado com o experimental. Também foi observada uma alteração significativa em alguns valores de população, mas em menor intensidade em alguns valores individuais de $[\alpha]_D$ quando a molécula de metanol é explicitada no sistema, contribuindo para a melhora do resultado para o cálculo da propriedade.

A rotação específica se mostra uma propriedade adequada para investigações em estudos conformacionais, pois se mostra sensível às alterações conformacionais de modo necessário a validar o estudo conformacional realizado.

7. APÊNDICE

Tabela I – Mapa dos diedros

Geometria Inicial	Geometria Final	φ naftil final	ΔE (kcal/mol)
3636	3636	11,81	0,00
3636	3636	15,58	0,01
3636	3636	200,01	0,69
3636	3636	198,74	0,70
3636	3636	244,11	1,42
3636	3636	101,78	1,50
3111	3111	15,59	3,13
3336	3336	200,99	3,64
3336	3336	15,38	3,65
6636	6636	326,74	3,80
6636	6636	330	3,83
6636	6636	330,04	3,84
3111	3111	203,1	3,90
3111	3111	203,39	3,90
3161	3161	203,23	3,90
3111	3111	201,11	3,91
6636	6636	132,67	3,95
6636	6636	100,02	3,96
6336	6636	100	3,98
6636	6636	101,13	3,99
3611	3611	19	3,99
3611	3611	14,63	4,00
3113	3113	15,22	4,25
3336	3336	202,86	4,37
3166	3166	19,77	4,38
3336	3336	200	4,42
3336	3336	200,03	4,43
3166	3166	145,89	4,54
3111	3111	110,41	4,59
3611	3611	197,85	4,71
3611	3611	200,06	4,71
3111	3111	343	4,74
3613	3613	18,19	4,91
3613	3613	13,41	4,91
3113	3113	203,53	5,02
3113	3113	202	5,02
3166	3166	202,11	5,11

3166	3166	215,05	5,15
3611	3611	100	5,36
3611	3611	249,66	5,37
3613	3613	201	5,61
3613	3613	200,15	5,61
3613	3613	198,08	5,62
3113	3113	100	5,70
3336	3336	104	5,77
3113	3113	328,1	5,81
3166	3166	103,02	5,82
3166	3166	250,1	5,87
6111	6111	255	5,98
6111	6111	250,85	5,99
6111	6111	109,72	6,00
6111	6111	100	6,02
6111	6111	105,71	6,02
6111	6111	255,31	6,02
3613	3613	106,1	6,18
3163	3163	147,12	6,28
3163	3163	19,81	6,29
3113	3113	148,69	6,33
6336	6336	104,63	6,44
6336	6336	323,01	6,44
6336	6336	330,11	6,44
6336	6336	106,17	6,46
6336	6336	107,15	6,86
3161	3161	22,1	6,91
3163	3163	202,09	7,04
3163	3163	200,09	7,05
6113	6113	100	7,07
3161	3161	201	7,67
3161	3161	210,1	7,67
3163	3163	107,1	7,82
3163	3163	328,1	7,96
3161	3161	330	8,54
3161	3161	122,11	8,55

Tabela II- valores das cargas (u.a.) na superfície aparente de cargas, das esferas centradas nos átomos indicados

sítios/ conformêros	3636_ 12,12 °	3111_ 356,71 °	3111_ 10,59 °	3636_ 201,14 °	3636_ 244,11 °	3611_ 12,05 °	3161_ 197,33 °	3611_ 199,25 °	3111_ 197,48 °	3336_ 10,50 °	3613_ 11,76 °	3166_ 10,80 °	3166_ 135,70 °	3336_ 200,32 °	3636_ 122,45 °	3111_ 130,40 °	3113_ 10,72 °	6636_ 130,47 °	6636_ 323,34 °
O2	0,099	0,113	0,113	0,098	0,099	0,126	0,112	0,127	0,110	0,095	0,126	0,112	0,112	0,092	0,092	0,131	0,113	0,09	0,098
O3	0,104	0,1	0,101	0,105	0,104	0,137	0,1	0,136	0,101	0,104	0,134	0,087	0,088	0,105	0,105	0,1	0,099	0,104	0,103
O4	0,128	0,101	0,100	0,128	0,128	0,096	0,102	0,097	0,101	0,128	0,106	0,126	0,126	0,128	0,129	0,102	0,110	0,128	0,128
H2	-0,087	-0,074	-0,074	-0,083	-0,02	-0,077	-0,073	-0,075	-0,106	-0,106	-0,077	-0,074	-0,075	-0,105	-0,085	-0,074	-0,075	-0,072	-0,079
H3	-0,083	-0,084	-0,084	-0,083	-0,08	-0,074	-0,085	-0,075	-0,084	-0,082	-0,075	-0,108	-0,108	-0,081	-0,083	-0,085	-0,086	-0,082	-0,083
H4	-0,079	-0,111	-0,112	-0,079	-0,02	-0,112	-0,102	-0,112	-0,111	-0,080	-0,107	-0,08	-0,081	-0,08	-0,079	-0,11	-0,105	-0,079	-0,078

Tabela III – Tabela com os valores de energia em solução dos confômeros selecionados após a microssolvatação.

Confômero	φ_{naftil}	G eletrostática(u.a.)	G_{solv} final(u.a.)	ΔG_{solv} final(kca/mol)	$p_i(\%)$	$[\alpha]D$ ($^{\circ}/\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3)$)
3636_12,12 $^{\circ}$	13,92 $^{\circ}$	-1073,164389	-1072,870987	0,47	10,73	-31,39
3636_201,14 $^{\circ}$	199,10 $^{\circ}$	-1073,163181	-1072,870446	0,81	6,05	-122,1
3636_244,11 $^{\circ}$	conformação não convergida					
3636_122,45 $^{\circ}$	128,43 $^{\circ}$	-1073,162454	-1072,870245	0,93	4,88	145,71
3111_10,59 $^{\circ}$	13,09 $^{\circ}$	-1073,162676	-1072,870066	1,04	4,04	-13,98
3336_200,32 $^{\circ}$	199,76 $^{\circ}$	-1073,160335	-1072,867478	2,67	0,26	-49,03
3336_10,50 $^{\circ}$	11,64 $^{\circ}$	-1073,161648	-1072,868315	2,14	0,63	-50,32
6636_323,34 $^{\circ}$	325,26 $^{\circ}$	-1073,158017	-1072,865251	4,07	0,02	-95,74
3111_197,48 $^{\circ}$	204,22 $^{\circ}$	-1073,16091	-1072,86771	2,52	0,33	-123,52
	198,69 $^{\circ}$	-1073,164043	-1072,87146	0,17	17,71	-154,94
3161_197,33 $^{\circ}$	201,15 $^{\circ}$	-1073,161454	-1072,868427	2,07	0,71	-159,84
6636_130,47 $^{\circ}$	128,74 $^{\circ}$	-1073,157844	-1072,862964	5,50	0,00	110,88
3611_12,05 $^{\circ}$	13,73 $^{\circ}$	-1073,164183	-1072,867003	2,97	0,16	-11,26
3113_10,72 $^{\circ}$	9,84 $^{\circ}$	-1073,16311	-1072,868645	1,94	0,90	-56,77
3166_135,70 $^{\circ}$	196,25 $^{\circ}$	-1073,160582	-1072,866929	3,01	0,14	-91,9
3166_10,80 $^{\circ}$	11,87 $^{\circ}$	-1073,161864	-1072,868145	2,25	0,53	-54,08
3111_130,40 $^{\circ}$	122,27 $^{\circ}$	-1073,162793	-1072,869803	1,21	4,04	-13,98
3611_199,25 $^{\circ}$	198,17 $^{\circ}$	-1073,167206	-1072,87173	0,00	23,59	-12,85
3111_356,71 $^{\circ}$	341,21 $^{\circ}$	-1073,162627	-1072,871511	0,14	18,70	-20,96
3613_11,76 $^{\circ}$	14,01 $^{\circ}$	-1073,162216	-1072,870576	0,72	6,94	16,56

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ <http://revistaepoca.globo.com/Revista/Epoca/0,,EMI73435-15257,00.html>, consultado em 19/01/2015.

² http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=N46O8_aHhyCmeUe0VyK7YfjrtZ17qbXNAPizKU0WdhrqgtCX8NhHQxXJHLnH1gZTvzRFNfNCrXxEP4njfW9Q, consultado em 11/08/2015.

³ http://www2.iq.usp.br/docente/nadja/Metabolismo_glicogenio.pdf, consultado em 11/08/2015.

⁴ Parmanhan, B. R.; Farias P. P.; Corrêa, A. G. A importância crescente dos carboidratos em química medicinal Nogueira C. M.;* *Rev. Virtual Quim.*, 2009, 1 (2), 149-159.

⁵ <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/images/543chairglucose.gif> , acessado em 12/12/2014.

⁶ <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/350/Carey5th/Ch25/ch25-3-3.html>, acessado em 17/01/2015.

⁷ Rao, V. S. R.; Qasba, P. K.; Baslaji, P. V.; Chandrasekaran, R. Conformation of Carbohydrates; Harwood Academic: Amsterdam, 1998.

⁸ Schnupf, U.; Willett, J. I.; Momany, F. Dftmd studies of glucose and epimers: anomeric ratios, rotamer populations and hydration energies. *Carbohydr. Res.* 2010, 345, 503-511, citado por Andrade, R. R.; Silva, C. O. . *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2011, 8, 239-248.

⁹ Roslund, M. U.; Tähtinen, P.; Niemitcz, M. ; Sjöholm, R. Complete assignments of the ¹H and ¹³C chemical shifts and JH,H coupling constants in NMR spectra of D-glucopyranose and all D-glucopyranosyl-D-glucopyranosides. *Carbohydr. Res.* 2008, 343, 101-112.

¹⁰ Zhu, Y.; Zajicek, J.; Serianni, A. S. Acyclic forms of [¹⁻¹³C] aldohexoses in aqueous solution: quantification by ¹³C NMR and deuterium isotope effects on tautomeric equilibria. *J.Org. Chem.* 2001, 66, 6244-6251.

¹¹ Molteni, C.; Parrinello, M. Condensed matter effects on the structure of crystalline glucose. *Chem. Phys. Lett.* 1997, 275, 409-413, citado por Andrade, R. R.; Silva, C. O. . Mini-Reviews in Organic Chemistry, 2011, 8, 239-248.

¹² Siegbahn, Anna et al. Synthesis, conformation and biology of naphthoxylosides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Center For Analysis And Synthesis, Chemical Center, Lund University, Po Box 124, Se-221 00 Lund, Sweden, p.4114-4126, 10 maio 2011.

¹³ <http://bemfalar.com/significado/neovascularizacao.html>, consultado em 19/12/2014.

¹⁴ <http://www.organic.lu.se/people/ulf%20ellervik/ellervikresearchgroup/Research.html>, consultado em 19/12/2015.

¹⁵ Wormald, M. R.; Petrescu, A. J.; Pao, Y-L; Glithero, A.; Elliott, T.; Dwek, R. A. Conformational studies of oligosaccharides and glycopeptides: complementarity of NMR, X-ray crystallography and molecular modelling. *Chem. Rev.* 2002, 102, 371-386.

¹⁶ Molteni, C.; Parrinello, M. Condensed matter effects on the structure of crystalline glucose. *Chem. Phys. Lett.* 1997, 275, 409-413.

¹⁷ Andrade, R. R.; Silva, C. O. Specific rotation as a property to validate monosaccharide conformations. *Carbohydr. Res.* 2012, 350, 62-67.

¹⁸ França, B. A. ; Silva, C. O. . Specific rotation of monosaccharides: a global property bringing local information. *Physical Chemistry Chemical Physics.* 2014, 16, 13096-13102.

¹⁹ Kirkwood, John G.. The Dielectric Polarization of Polar Liquids*. *Journal Of Chemical Physics*, Baker Laboratory, Cornell University, Ithaca, New York, p.911-919, 6 out. 1939.

²⁰ Applequist, Jon; Carl, James R.; Fung, Kwok-kueng. Atom dipole interaction model for molecular polarizability. Application to polyatomic molecules and determination of atom polarizabilities. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, n. 9, p.2952-2960, maio 1972. American Chemical Society (ACS). DOI: 10.1021/ja00764a010.

²¹ Polavarapu, P.L.;Ewig,C.S. *Ab initio* computed molecular-structures and energies of the conformers of glucose. *J. Comput.Chem.* 1992, 13, 1255–1261.

²² Sedláč, M. Large-Scale Supramolecular Structure in Solutions of Low Molar Mass Compounds and Mixtures of Liquids: I. Light Scattering Characterization. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, n. 9, p. 4329-4338, 2006.

-
- ²³Morgon, N. H., Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. Livraria da Física, 2007.
- ²⁴ Kohn, W.; Sham, L. J.. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, California, v. 140, p.1133-1138, 21 jun. 1965.
- ²⁵ Becke, A. D.. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada, v. 38, n. 6, p.3098-3100, 1 set. 1988. American Physical Society (APS)
- ²⁶Cammi, R.; Tomasi, J. Remarks on the use of the apparent surface-charges (ASC) methods in solvation problems-iterative versus matrix-inversion procedures and the renormalization of the apparent charges. *J. Comp. Chem.*, 1995, 16, 1449.
- ²⁷Cances, E.; Tomasi, B. Mennucci And J.. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *The Journal Of Chemical Physics*, Cermics, Ecole Nationale Des Ponts Et Chaussées, 6 & 8 Avenue Blaise Pascal, Cité Descartes, 77455 Champs-sur-marne Cedex 2, France, p.3032-3041, 22 maio 1997.
- ²⁸Mennucci, B; Cancès, E; Tomasi, J. Evaluation of solvent effects in isotropic and anisotropic dielectrics and in ionic solutions with a unified integral equation method: theoretical bases, computational implementation, and numerical applications. *J. Phys. Chem.*, 1997, 101, 10506.
- ²⁹Amovilli, C.; Barone, V.; Cammi, R.; Cossi, M.; Mennucci, B.; Pomelli, C. S.; Tomasi J. *Journal Advanced Quantum Chemistry*, 1998, 32, 227.
- ³⁰Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews*, 2005, 105, 2999.
- ³¹Andrade, Renato R.; Silva, Clarissa O. da. On the Route of the Determination of Monosaccharides Conformations. *Mini-reviews In Organic Chemistry*, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Br 465, Km 47 - Seropédica, Rio de Janeiro, Brazil, p.239-248, 2011.
- ³² Csonka, G.I. Proper basis set for quantum mechanical studies of potential energy surfaces of carbohydrates. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2002, 584,1-4;
- ³³ Csonka, G.I., French, A. D., Johnson, G. P., Stortz, C. A. J. *Chem. Theory Comp.*, 2009, 5, 679-692.
- ³⁴ Goulart, P. N. Conformações mais estáveis da naftil xilose. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia, Fisicoquímica) – UFRRJ, RJ.
- ³⁵ Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J. Calculation of optical rotation using density functional theory. *J. Phys. Chem. A*, 2001, 105, 5356.

³⁶ 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.

³⁷ Bochevarov, Art D. et al. Jaguar: A High-Performance Quantum Chemistry Software Program with Strengths in Life and Materials Sciences. *International Journal Of Quantum Chemistry*, 120 West 45th St, 17th Floor, New York, New York., p.2110-2142, 2013.

³⁸ Comunicação pessoal com Göran Widmalm
<http://www.organ.su.se/gw/doku.php?id=home>