

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MARIA JOSE XAVIER

ESTUDO SISTEMÁTICO COM COMPLEXOS DE INCLUSÃO  
A BASE DE CICLODEXTRINAS NO CONTROLE DE  
INTERFERENTES QUÍMICO-AMBIENTAIS: UMA  
METODOLOGIA TEÓRICA.

São Cristóvão  
Sergipe – Brasil  
2009

ESTUDO SISTEMÁTICO COM COMPLEXOS DE INCLUSÃO  
A BASE DE CICLODEXTRINAS NO CONTROLE DE  
INTERFERENTES QUÍMICO-AMBIENTAIS: UMA  
METODOLOGIA TEÓRICA.

MARIA JOSE XAVIER

Dissertação apresentada ao Núcleo de  
Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Sergipe, como  
um dos requisitos para a obtenção do  
título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Nivan Bezerra da Costa Jr.

São Cristóvão  
Sergipe – Brasil

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

X3e      Xavier, Maria Jose  
Estudo sistemático com complexos de inclusão a base de ciclodextrinas no controle de interferentes químico-ambientais : uma metodologia teórica / Maria Jose Xavier. – São Cristóvão, 2009.  
111 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2009.

Orientador: Prof. Dr. Nivan Bezerra da Costa Jr.

1. Ciclodextrinas. 2. Esteroides. 3. Cálculo - RMS. 4. Hormônios – Naturais e sintéticos. I. Título.

CDU 547-3

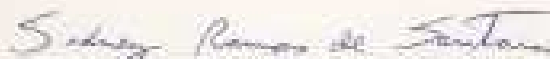
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da Dissertação  
de Mestrado de Maria José Xavier apresentada ao  
Núcleo de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Sergipe, em 13/11/2009.



Prof. Dr. Myran Bezerra da Costa Junior  
DQI, UFS



Prof. Dr. Sidney Ramos de Santana  
Departamento de Química, UFPB



Prof. Dr. Ricardo Oliveira Freire  
DQI, UFS

“A mente que se abre a uma nova idéia, jamais retorna ao seu tamanho original”  
(Albert Einstein)

A minha família, e especialmente aos meus pais,  
pelo apoio incondicional que sempre me dedicaram.

## AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, pela força sempre e tudo que a vida tem me proporcionado. Acredito numa coisa: “tudo acontece no momento certo!!”.

Agradeço a minha família, meu refúgio e porto seguro, especialmente aos meus pais, de quem constantemente tenho incondicional suporte e incentivo sempre. Toda essa caminhada não teria sido possível sem a ajuda de vocês.

Aos meus sobrinhos: Tamires, Lucas e Maria Luiza, em quem procuro superar as dificuldades nos momentos de bagunça “boa” e tantas brincadeiras em casa. Aprendo valiosas lições com vocês a cada dia. Ter vocês por perto me faz ver que as coisas mais simples são as mais importantes. Como é bom ser criança!! Amo vocês!

Quero agradecer ao meu orientador, o prof<sup>o</sup> Dr. Nivan Bezerra Jr., por me oferecer sua orientação e amizade, por sempre ter me dado a liberdade de possuir minhas próprias idéias, enquanto me dava valiosas sugestões nas muitas vezes em que eu não enxergava com clareza para seguir em frente. Sou grata pelos conselhos sobre profissão e por compartilhar de suas idéias e conhecimentos sobre ciência. Agradeço por sempre estar disposto a responder meus questionamentos e ter sido não somente um orientador, mas também um amigo que levarei pela vida.

Quero também demonstrar minha gratidão a todos os excepcionais professores pesquisadores com quem tive a oportunidade de interagir durante o tempo em que trabalhei com pesquisa, desde a iniciação científica até o mestrado: prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Iara Gimenez, Prof<sup>o</sup> Dr. Luis Eduardo Almeida e a prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ledjane Barreto.

Aos técnicos de laboratório do DQI/UFS: D. Ednalva, D. Elisa, Ismael e Ricardo, pelo suporte que sempre me dedicaram, especialmente, quando ministrei aulas pelo estágio de docência durante o mestrado.

Gostaria de agradecer a todos os amigos que fizeram dessa longa jornada acadêmica, de graduação e pós-graduação na UFS (DQI e DEQ), muito mais divertida e proveitosa diariamente, especialmente aos amigos do laboratório de Química Teórica, Química de Materiais e QUIBIOM: Júlio, Cristiane, R Andrade, Kellynha, Grazy, Danilo, Diogo Thiaguinho e Silvanio (Piquenô) e Elias Barros. Valeu pessoas!

Tenho um agradecimento especial aos amigos de estudos, trabalho e de todas as horas e que serão de sempre: Danielle Barros, Débora (“minha amiga particular!”), Leandro Porfírio, Linda (“eu sou assim!”), Silvinha, Moacir, Denisson, Jorginho, Sandrinha, Luciano Santos, Edivânia, Marcus, Márcia Leite, Yuri “bebê”, Michelle, Adriana, Jéssica e Vivi. Saudades de tantos momentos de muita descontração e convivência fraternal.

Agradeço imensamente aos meus mais recentes amigos e companheiros diários no trabalho: Luiz Bispo, Adriana Marinho, Briza Campos e Iataanderson, pelo apoio, suporte e sem dúvida pela sensibilidade de entender minhas ausências nessa reta final. Muito obrigada!

Aos que fazem a empresa SERGLAB, pelo profissionalismo, confiança e parceria no que é preciso. Agradeço a oportunidade de trabalhar com vocês e para vocês.

Finalmente, gostaria de agradecer, de modo geral, a todas as pessoas com quem tive o privilégio de trabalhar e desfrutar da amizade, especialmente, Marcelo Leite, pelo constante encorajamento, mesmo de longe, por seu contagiado entusiasmo em trabalhar com pesquisa e ciência, o que realmente me ajudou muitas vezes quando eu não me sentia segura sobre meu trabalho e a vida acadêmica.

Ao CNPq pela bolsa concedida e ao NPGQ pelo suporte financeiro através do PROAP.

## RESUMO DO CURRICULUM VITAE

Outubro/2009

### DADOS PESSOAIS

**Nome:** Maria José Xavier

**Nome em citações bibliográficas:** XAVIER, M. J.,

**e\_mail:** mariaxavier\_quimica@hotmail.com

### FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

- 2007 - 2009** Mestrado em Química.  
Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil  
Título: ESTUDO SISTEMÁTICO COM COMPLEXOS DE INCLUSÃO A BASE DE CICLODEXTRINAS NO CONTROLE DE INTERFERENTES QUÍMICO-AMBIENTAIS: UMA METODOLOGIA TEÓRICA.  
Ano de obtenção: 2009.  
Orientador: Prof. Dr. Nivan Bezerra da Costa Jr.  
Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).
- 2004 - 2006** Graduação em Química (Licenciatura).  
Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.

### FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

- 2007 - 2007** Curso de curta duração: MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS EM BIOFÍSICA MOLECULAR. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.
- 2007 - 2007** Curso de curta duração: COLÓQUIO INTERNACIONAL EDUCAÇÃO CONTEMPORANEIDADE". Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.
- 2006 - 2006** Curso de curta duração: WORKSHOP DE ANÁLISE QUÍMICA DE ESPECIAÇÃO. Sociedade Brasileira de Química, SBQ, São Paulo, Brasil.
- 2006 - 2006** Curso de curta duração: NANOTECNOLOGIA MOLECULAR. Sociedade Brasileira de Química, SBQ, São Paulo, Brasil.
- 2006 - 2006** Curso de curta duração: QUÍMICA FORENSE. Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Florianópolis, Brasil.
- 2006 - 2006** Curso de curta duração: VIDROS: PROPRIEDADES E APLICAÇÕES. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.
- 2005 - 2005** Curso de curta duração: QUÍMICA SUPRAMOLECULAR\_UMA VISÃO INTERDISCIPLINAR. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.
- 2005 - 2005** Curso de curta duração: ANÁLISE TÉRMICA (TEORIA). Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.

|                    |                                                                                                                                               |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2005 - 2005</b> | Curso de curta duração: MODELAGEM MOLECULAR NO PLANEJAMENTO DE DROGAS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.           |
| <b>2005 - 2005</b> | Curso de curta duração: MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO CELULAR. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.                        |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: QUÍMICA DE AROMAS E FRAGÂNCIAS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.                          |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: SIMULAÇÃO E OBTENÇÃO DE UM COMPOSTO LANTANÍDEOS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.         |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: MÁQUINAS MOLECULARES. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.                                    |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS EM QUÍMICA QUÂNTICA. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.               |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: SUBSTÂNCIAS HÚMICAS AQUÁTICAS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.                           |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS POR HPLC: FUNDAMENTOS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.        |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: QUÍMICA SUPRAMOLECULAR. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.                                  |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: PRINCÍPIOS E APLICAÇÕES DAS TÉCNICAS DE XPS e XAS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.       |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: ELETROQUÍMICA DE FÁRMACOS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.                               |
| <b>2004 - 2004</b> | Curso de curta duração: APLICAÇÃO DE ENZIMAS E MICROORG. NA SÍNTESE DE FÁRMACOS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil. |
| <b>2003 - 2003</b> | Curso de curta duração: AÇÃO DE OXIDANTES DE CAROTENÓIDES E FLAVONÓIDES. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.         |
| <b>2003 - 2003</b> | Curso de curta duração: CÉLULAS COMBUSTÍVEIS. Universidade Federal de Sergipe, UFS, São Cristóvão, Brasil.                                    |

## **ATUAÇÃO PROFISSIONAL**

### **1. Universidade Federal de Sergipe - UFS**

## VÍNCULO INSTITUCIONAL

|             |                                                                                                                                          |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2008        | Vínculo: Professor (Disciplina: Físico-Química). Enquadramento funcional: Estágio Docente Voluntário, Carga horária: 4. Regime: Parcial. |
| 2007 - 2009 | Vínculo: Bolsista CNPq. Enquadramento funcional: Aluna de Mestrado, Carga horária: 20. Regime: Dedicação Exclusiva (DE).                 |
| 2004 - 2006 | Vínculo: Estudante, Enquadramento funcional: Bolsista de Iniciação Científica, Carga horária: 20. Regime: Dedicação Exclusiva (DE).      |

## ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

|             |                                                                                                                                                                                               |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2007 - 2009 | Atividade técnico-científica: Projeto de Mestrado, Departamento de Química, Laboratório de Química Computacional ( <i>Bolsista de Mestrado</i> ).                                             |
| 2004 - 2006 | Pesquisa e Desenvolvimento, Departamento de Química, Laboratório de Síntese e Caracterização de Materiais e Laboratório de Química Computacional ( <i>Bolsista de Iniciação Científica</i> ). |

## PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA (Artigos completos publicados em periódicos)

1. MATOS, C. R. S., XAVIER, M. J., BARRETO, L. S., COSTA JR, N. B., GIMENEZ, I. F., **Principal Component Analysis of X-Ray Diffraction Patterns to Yield Morphological Classification of Brucite Particles.** Analytical Chemistry (Washington). , v.79, p.2091 - 2095, 2007.

## APRESENTAÇÃO DE TRABALHO

1. XAVIER, M. J., COSTA JR., N. B., FREIRE, R. O., GIMENEZ, I. F., **Os Métodos Semiempíricos Fornecem Boas Geometrias para Complexos de Inclusão com Ciclodextrinas?**, (Simpósio Brasileiro de Química Teórica – Poços de Caldas/MG - 2009).
2. XAVIER, M. J., NASCIMENTO, C. C., GIMENEZ, I. F., BARRETO, L. S., COSTA JR, N., B., **Computer Modeling of Bischofite – Magnesium Dichloride Hexahydrate**, (ICDIM2008 – 16th International Conference on Defects in Insulating Materials – Aracajú/SE - 2008).
3. XAVIER, M. J., GIMENEZ, I. F., COSTA JR., N. B., SANTOS, M. L., BARRETO, L. S., **Crescimento de Cristais E Modelagem da Estrutura de Carnalitas e Taquidritas (Minerais Evaporíticos com Estruturas de Sais Duplos) com Diferenças Composicionais.**, 2006. (Reunião da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência – Florianópolis/SC - 2006).
4. XAVIER, M. J., GIMENEZ, I. F., COSTA JR, N. B., SANTOS, M. L., BARRETO, L. S., **Modelagem Computacional de Sais Hidratados: Construção de um Modelo de Potenciais Interatômicos por Derivação Empírica.** 2006. (Reunião da Sociedade Brasileira de Química – SBQ – Águas de Lindóia/SP - 2006).

## RESUMO

Um dos grandes problemas ambientais em discussão está relacionado ao fato de hormônios naturais e sintéticos estarem sendo freqüentemente encontrados em efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) e águas naturais, bem como o fato de os tratamentos convencionais não serem eficientes em remover tais substâncias. Estas substâncias são uma categoria recente de poluentes ambientais que interferem no funcionamento do sistema endócrino humano e de animais, estando relacionadas com o aparecimento de diversos tipos de câncer e disfunções nestes organismos vivos. Na tentativa de contribuir para resolver este problema, propomos um estudo, a partir de uma metodologia teórica, com ciclodextrinas (CDs), moléculas hábeis para formar complexos de inclusão com muitas substâncias orgânicas pouco solúveis em meio aquoso, pois, acreditamos que as CDs são agentes complexantes promissores para tal tarefa. Assim, neste trabalho estudamos a complexação dos 4 esteróides mais comuns encontrados nas ETEs, com 14  $\beta$ CDs diferentes escolhidas a critério, a fim de determinar uma CD mais promissora para a remoção destes esteróides do meio ambiente. Inicialmente, procuramos identificar um método semiempírico capaz de melhor descrever a estrutura cristalográfica de vários compostos de inclusão a base de CDs, para numa segunda etapa aplicá-lo no estudo da formação de complexos de inclusão com os esteróides, investigando dois modos de inclusão: *in* e *out*. Os cálculos iniciais apontaram o método PM3 como o melhor método na descrição estrutural deste tipo de sistema. Já os resultados dos estudos de complexação com os esteróides sugerem que, no geral, o arranjo estrutural energeticamente mais favorável corresponde ao arranjo *out*. Uma análise das interações mais significativas para a estabilidade dos complexos mostra que, as LHs e as interações dipolo-dipolo têm uma contribuição pequena para a estabilização dos complexos, por outro lado, a hidrofobicidade dos substituintes nos esteróides, se mostrou fundamental para decidir o modo de inclusão mais favorável com que o esteróide entra na cavidade da CD. E finalmente, os resultados mostram que de modo geral, todas as CDs investigadas, teoricamente, possuem comportamento semelhante entre si, na inclusão dos esteróides estudados.

**Palavras Chave:** Métodos semiempírico, ciclodextrinas, perturbadores endócrinos, esteróides, cálculos de RMS.

## ABSTRACT

One of the major environmental problems under discussion is related to the fact that natural and synthetic hormones have been frequently found in effluent from Wastewater Treatment Sewage (TSE) and natural waters, as well as the fact that conventional treatments are not effective in removing these substances. These substances are one recent class of environmental contaminants that interfere with the functioning of the human endocrine system and are related to occurrence of several types of cancer. In the attempt to solve this problem, we propose a study, from a theoretical approach, with cyclodextrins (CDs) molecules, that can be able to form inclusion complexes with many organic substances, poorly soluble in water, thus we believe that CDs are complexing agents promising for this task. In this work we studied the complexation of four steroid drugs commonly found in Wastewaters, with fourteen  $\beta$ CDs chosen, under different criterion to determine one CD more promising for the removal these steroids from the environment. Initially, we propose us to identify a semiempirical method can be better in describe the crystal structure of many compounds on the inclusion of CDs. On a second step applying a study about the formation of inclusion complexes with steroids, investigating two inclusion modes: *in* and *out*. The initial calculations indicated the PM3 method as the best method in the structural description of this type of system. Since the results of the complexation with steroids suggest that, in general, the structural orientation energetically more favorable corresponds to *out* arrangement. An analysis about the interactions more significant to the stability of the complex shows that the LH and the interactions dipole-dipole has a small contribution to the stabilization of the complexes, on the other hand, the hydrophobicity of the substituents on steroids rings, has been pointed as a crucial force to decide how's more stable the steroid enters towards the cavity of the CD. And finally, the results show that in general, all the CDs investigated, theoretically, have similar behavior among themselves.

**Keywords:** semiempirical methods, cyclodextrins, endocrine disruptors, steroids, calculation of RMS.

## **LISTA DE ESQUEMAS E EQUAÇÕES**

|                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Esquema 1</b> - Representação esquemática de dois resíduos glucose em CD's com a respectiva numeração dos átomos.....                                                                                                   | 10 |
| <b>Esquema 2</b> - Representação em formato de cone truncado em CD's, e suas faces primária e secundária em <b>(a)</b> . Representação geral: $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ -CD, quando $n=1, 2$ e $3$ em <b>(b)</b> ..... | 10 |
| <b>Equação 1:</b> Cálculo do RMS ( <i>Raiz quadrática média</i> ) para cada CD.....                                                                                                                                        | 25 |
| <b>Equação 2:</b> Cálculo do RMS ( <i>Raiz quadrática média</i> ) para cada CV.....                                                                                                                                        | 25 |
| <b>Equação 3:</b> Cálculo do RMS ( <i>Raiz quadrática média</i> ) para cada CX.....                                                                                                                                        | 25 |
| <b>Equação 4:</b> Cálculo do Desvio nos centróides ( $D_{ctr}$ ): diferença nas distâncias entre os centróides calculados e experimentais, para cada complexo.....                                                         | 26 |
| <b>Equação 5:</b> Cálculo do Desvio médio nos centróides ( $RMS_{ctr}$ ).....                                                                                                                                              | 27 |
| <b>Equação 6:</b> Cálculo da Energia da reação de complexação ( $\Delta H_{comp.}$ ).....                                                                                                                                  | 45 |
| <b>Equação 7:</b> Cálculo das Energias de Inclusão dos complexos: CD/E.....                                                                                                                                                | 50 |
| <b>Equação 8:</b> Cálculo da energia de interação entre os momentos de dipolares da molécula de CD ( $p_{CD}$ ) e do Esteróide ( $p_E$ ) a uma distância $r$ .....                                                         | 60 |

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 3.1** - Estruturas químicas propostas de Ciclodextrinas, natural e modificadas, com sua respectiva numeração representativa.....29

**Tabela 4.1** - Energias experimentais e calculadas para os complexos em diferentes meios reacionais e temperaturas. Os valores estão em KJ/mol.....47

**Tabela 4.2** - Comparação entre propriedades calculadas e obtidas experimentalmente para os complexos CD/Esteróide nos arranjos *in* e *out*.....54

**Tabela 4.3** - Coeficiente de partição dos anéis C e D para os 4 esteróides, com seus respectivos percentuais de maior estabilidade correspondente ao arranjo *out*, dos 56 complexos de inclusão estudados.....67

### **TABELAS DO APÊNDICE**

**Tabela 1A-** Comparação entre o RMS médio ( $\overline{RMS}$ ) nas coordenadas e centróides de cada complexo em  $\alpha$ -CD's e  $\beta$ -CD's, com o respectivo método utilizado.....81

**Tabela 2A** - Comparação entre RMS nas coordenadas e os desvios nos centróides (Dctr) de cada complexo com  $\alpha$ -CD's e o respectivo método utilizado.....82

**Tabela 3A** - Comparação entre RMS nas coordenadas e os desvios nos centróides (Dctr) de cada complexo com  $\beta$ -CD's e o respectivo método utilizado.....83

|                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 4A</b> - Energias de Inclusão ( $\Delta_f H$ ) calculadas nos arranjos <i>in</i> e <i>out</i> , para os complexos de inclusão formados, com os valores corrigidos para a CD8..... | 83 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 5A</b> - Energias da Interação dipolo-dipolo ( $E_{\text{dip-dip}}$ ) calculadas para as configurações <i>in</i> e <i>out</i> dos complexos de inclusão formados entre as ciclodextrinas e os Esteróides estudados..... | 86 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.1</b> - Sistema Endócrino Humano.....                                                                                                                   | 4  |
| <b>Figura 1.2</b> - Disfunções endócrinas: a) resposta natural, b) efeito agonista, c) efeito antagonista.....                                                      | 5  |
| <b>Figura 3.1</b> - Estruturas dos Esteróides Estradiol (A), Estriol (B), Estrona (C) e Etinilestradiol (D).....                                                    | 30 |
| <b>Figura 3.2</b> - Representação dos dois possíveis modos de inclusão <i>in/out</i> , para o esqueleto da molécula do esteróide dentro da cavidade da CD.....      | 31 |
| <b>Figura 4.1</b> - RMS <sub>CX</sub> médio nas coordenadas de $\alpha$ -CDs e $\beta$ -CDs.....                                                                    | 34 |
| <b>Figura 4.2</b> - RMS <sub>ctr</sub> médio nos centróides $\alpha$ -CDs e $\beta$ -CDs.....                                                                       | 35 |
| <b>Figura 4.3</b> - RMS nas coordenadas da CD em $\alpha$ -CDs.....                                                                                                 | 37 |
| <b>Figura 4.4</b> - RMS nas coordenadas do CV em $\alpha$ -CDs.....                                                                                                 | 37 |
| <b>Figura 4.5</b> - RMS nas coordenadas da CD em $\beta$ -CDs.....                                                                                                  | 38 |
| <b>Figura 4.6</b> - RMS nas coordenadas dos CVs em $\beta$ -CDs.....                                                                                                | 38 |
| <b>Figura 4.7</b> - Superposição entre as estruturas de raio-X (RX) e calculadas na $\alpha$ -CD BAJJAX.a_CD: (a)=RX/AM1 e (b)=RX/RM1, (c)=RX/PM6 e (d)=RX/PM3..... | 40 |
| <b>Figura 4.8</b> - Representação das LHs inter e intramolecular entre o RX e PM6.....                                                                              | 42 |
| <b>Figura 4.9</b> - Representação das LHs inter e intramolecular entre o RX e AM1.....                                                                              | 42 |
| <b>Figura 4.10</b> - Representação das LHs inter/intramolecular entre o RX e RM1.....                                                                               | 43 |
| <b>Figura 4.11</b> - Representação das LHs inter/intramolecular entre o RX e PM3.....                                                                               | 43 |

|                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 4.12</b> - DESVIOS nos centróides (CD/CV) calculados para $\alpha$ -CDs.....                                                                                                               | 45 |
| <b>Figura 4.13</b> – DESVIOS nos centróides (CD/CV) calculados para $\beta$ -CDs.....                                                                                                                | 45 |
| <b>Figura 4.14</b> - Comparação entre as energias obtidas de cálculos em fase gasosa (THERMO) com os respectivos valores experimentais.....                                                          | 48 |
| <b>Figura 4.15</b> - Comparação entre as energias obtidas de cálculos em meio aquoso (COSMO) com os respectivos valores experimentais.....                                                           | 49 |
| <b>Figura 4.16</b> - Comparação entre os melhores resultados de energia dos cálculos em meio aquoso (figura 4.14) e fase gasosa (figura 4.15), com os resultados experimentais.....                  | 50 |
| <b>Figura 4.17</b> - Entalpias de Inclusão ( $\Delta_i H$ ) calculadas nos arranjos <i>in</i> e <i>out</i> , para os complexos de inclusão formados com os Esteróides estudados.....                 | 52 |
| <b>Figura 4.18</b> - Estrutura química para o esqueleto básica da molécula de esteróides, com a respectiva nomenclatura de A a D.....                                                                | 56 |
| <b>Figura 4.19</b> - Representação das estruturas para o Estradiol (a) e do Estriol (b).....                                                                                                         | 57 |
| <b>Figura 4.20</b> - Representação estrutural para a Estrona (c) e o Etinilestradiol (d).....                                                                                                        | 57 |
| <b>Figura 4.21</b> - Geometrias otimizadas no nível PM3 para o complexo de inclusão com a 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8) e o Estradiol no arranjo <i>in</i> (esquerda) e <i>out</i> (direita)..... | 58 |
| <b>Figura 4.22</b> - Geometrias otimizadas no nível PM3 para o complexo de inclusão com 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8) e o Estrona nos arranjos <i>in</i> (esquerda) e <i>out</i> (direita).....   | 59 |

|                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 4.23</b> - Geometrias otimizadas no nível PM3 para o complexo de inclusão com 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8) e o Estriol nos arranjos <i>in</i> (esquerda) e <i>out</i> (direita).....       | 60 |
| <b>Figura 4.24</b> - Geometrias otimizadas no nível PM3 para o complexo de inclusão com 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8) e o Etinestradiol nos arranjos <i>in</i> (esquerda) e <i>out</i> (direita)..... | 60 |
| <b>Figura 4.25</b> - Energias da Interação dipolo-dipolo ( $E_{dip-dip}$ ) calculadas para as configurações <i>in</i> e <i>out</i> dos complexos de inclusão formados com os Esteróides estudados.....   | 63 |
| <b>Figura 4.26</b> – Estruturas de cada Esteróide separadas para o cálculo do logP: anéis C e D (a-d) de cada esteróide, separadamente; anéis A e B (e), comum a todos os esteróides.....                | 66 |
| <b>Figura 4.27</b> - Energias de Inclusão ( $\Delta_i H$ ) calculadas nos arranjos <i>in</i> e <i>out</i> , após correção da estrutura de mínimo para a 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD, (CD(8)).....         | 69 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS, NOMENCLATURAS E SIGLAS**

|                  |   |                                                            |
|------------------|---|------------------------------------------------------------|
| $\alpha$ -CD     | - | alfa ciclodextrina.                                        |
| Å                | - | Angstron.                                                  |
| <i>ab initio</i> | - | método <i>ab initio</i> .                                  |
| AM1              | - | (do inglês: <i>Austin Model 1</i> ).                       |
| $\beta$ -CD      | - | beta ciclodextrina.                                        |
| CD               | - | Ciclodextrina.                                             |
| CD/E             | - | Ciclodextrina/Esteróide.                                   |
| CD 1             | - | 2-OHetil_C2                                                |
| CD 2             | - | 2-OHetil_C6                                                |
| CD 3             | - | 3-OHpropil-C2                                              |
| CD4              | - | 3-OHpropil-C6                                              |
| CD5              | - | 3-mono-O-metil $\beta$ CD                                  |
| CD6              | - | 2-OHpropil_C2                                              |
| CD7              | - | 2-OHpropil_C6                                              |
| CD8              | - | 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD                                 |
| CD9              | - | 2,6di-O-propanoil $\beta$ CD                               |
| CD10             | - | 2,6,3tri-O-metil $\beta$ CD                                |
| CD11             | - | 2,6-di-O-etil $\beta$ CD                                   |
| CD12             | - | 2,6-di-O-metil $\beta$ CD                                  |
| CD13             | - | $\beta$ CD                                                 |
| CD14             | - | $\beta$ CD-triptofano                                      |
| CCSD             | - | (do inglês: <i>Cambridge Crystallographic Data Base</i> ). |

|                           |   |                                                                    |
|---------------------------|---|--------------------------------------------------------------------|
| CNDO                      | - | (do inglês: <i>Complete Neglect of Differential Overlap</i> ).     |
| CV                        | - | Convidado.                                                         |
| CX                        | - | Complexo.                                                          |
| DFT                       | - | Teoria do Funcional de Densidade.                                  |
| DRX                       | - | Difração de Raios-X.                                               |
| $\Delta_f H^{\text{exp}}$ | - | Entalpia experimental.                                             |
| $\Delta_f G^{\text{exp}}$ | - | Energia de Gibbs de inclusão.                                      |
| $\Delta_f H$              | - | Entalpia de Inclusão (calculada).                                  |
| $\Delta_f H$              | - | Entalpia de Formação.                                              |
| E                         | - | Esteróide.                                                         |
| E1                        | - | Estradiol.                                                         |
| E2                        | - | Estrona.                                                           |
| E3                        | - | Etinilestradiol.                                                   |
| E4                        | - | Estriol.                                                           |
| $E_{\text{dip-dip}}$      | - | Energias da interação dipolo-dipolo.                               |
| ESP                       | - | (do inglês <i>Electrostatic Surface Potential</i> )                |
| ETEs                      | - | Estações de Tratamento de Esgoto.                                  |
| EUA                       | - | Estados Unidos da América.                                         |
| $\gamma$ -CD              | - | Gama-Ciclodextrina.                                                |
| HAAs                      | - | Agentes Hormonalmente Ativos.                                      |
| HF                        | - | Hartree-Fock.                                                      |
| HFRH                      | - | Hartree-Fock-Roothaan-Hall.                                        |
| HPAs                      | - | Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos.                           |
| <i>in</i>                 | - | Arranjo <i>in</i> .                                                |
| INDO                      | - | (do inglês: <i>Intermediate Neglect of Differential Overlap</i> ). |

|                 |   |                                                                     |
|-----------------|---|---------------------------------------------------------------------|
| INDO/S          | - | <i>Spectroscopy</i> INDO.                                           |
| IV              | - | Infra Vermelho.                                                     |
| $k_0/k_{10}$    | - | Fator de retenção.                                                  |
| $K_a$           | - | Constante de associação.                                            |
| LH              | - | Ligações de Hidrogênio                                              |
| $L.mol^{-1}$    | - | Litro por mol.                                                      |
| logP            | - | Coeficiente de partição octanol/água.                               |
| MEV             | - | Microscopia Eletrônica de Varredura.                                |
| mM              | - | Milimolar.                                                          |
| MM              | - | Mecânica Molecular ( <i>do inglês: Molecular Mechanics</i> ).       |
| MM3             | - | Mecânica Molecular 3 ( <i>do inglês: Molecular Mechanics 3</i> ).   |
| MD              | - | Dinâmica Molecular ( <i>do inglês: Molecular Dynamics</i> ).        |
| MC              | - | Monte Carlo.                                                        |
| MNDO            | - | ( <i>do inglês: Modified Neglect of Diatomic Overlap</i> ).         |
| NNDO            | - | ( <i>do inglês: Neglect of Nonbonded Differential Overlap</i> ).    |
| OH              | - | grupo hidroxila                                                     |
| out             | - | Arranjo out.                                                        |
| PDDG            | - | ( <i>do inglês: Pairwise Distance Directed Gaussian</i> ).          |
| PM3             | - | ( <i>do inglês: Parametric Method 3</i> ).                          |
| PM5             | - | ( <i>do inglês: Parametric Method 5</i> ).                          |
| PM6             | - | ( <i>do inglês: Parametric Method 6</i> ).                          |
| $p_{1,R}$       | - | Projeção do dipolo da molécula de CD na direção do vetor R;         |
| $p_{2,E}$       | - | Projeção do dipolo da molécula de esteróide (E) na direção do vetor |
| $p_1 \cdot p_2$ | - | Produto interno entre os dipolos na CD e E.                         |
| QM              | - | Mecânica Quântica ( <i>do inglês: Quantum Mechanics</i> ).          |

|                    |   |                                                                   |
|--------------------|---|-------------------------------------------------------------------|
| QSAR               | - | <i>(do inglês: Quantitative Structure-Activity Relationship).</i> |
| r                  | - | Distância cm-cm.                                                  |
| R                  | - | Direção do vetor R.                                               |
| RM1                | - | <i>(do inglês: Recife Model 1).</i>                               |
| RMN                | - | Ressonância Magnética Nuclear.                                    |
| RMS                | - | <i>(do inglês: Root Mean Square).</i>                             |
| RMS <sub>CD</sub>  | - | Raiz média quadrática na ciclodextrina.                           |
| RMS <sub>CV</sub>  | - | Raiz média quadrática no convidado.                               |
| RMS <sub>CX</sub>  | - | Raiz média quadrática no complexo.                                |
| RMS <sub>ctr</sub> | - | Raiz média quadrática nos centróides.                             |
| RX                 | - | Raio-X.                                                           |
| STOs               | - | <i>(do inglês: Slater type orbitals).</i>                         |

## SUMÁRIO

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| RESUMO.....                                        | i   |
| ABSTRACT.....                                      | ii  |
| LISTA DE ESQUEMAS E EQUAÇÕES.....                  | iii |
| LISTA DE TABELAS.....                              | iv  |
| LISTA DE FIGURAS.....                              | vi  |
| LISTA DE ABREVIATURAS, NOMENCLATURAS E SIGLAS..... | ix  |

### CAPITULO 1

#### 1- INTRODUÇÃO

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. Interferência de Perturbadores Endócrinos no Meio Ambiente.....               | 1  |
| 1.2. Extensão da Problemática.....                                                 | 3  |
| 1.3. O Sistema Endócrino.....                                                      | 4  |
| 1.4. Características dos Perturbadores Endócrinos abordados nesse<br>trabalho..... | 6  |
| 1.5. Ciclodextrinas.....                                                           | 9  |
| 1.6. A Química computacional e as ciclodextrinas.....                              | 12 |
| 1.7. Descrição estrutural dos complexos de inclusão a base de CD's.....            | 13 |
| 1.8. Fundamentação teórica dos métodos semiempíricos utilizados.....               | 15 |

### CAPITULO 2

#### 2- OBJETIVOS

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 2.1. Objetivo Geral.....        | 21 |
| 2.2. Objetivos Específicos..... | 21 |

## CAPITULO 3

### 3- METODOLOGIA TEÓRICA

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1. Considerações Iniciais.....                                                                                       | 23 |
| 3.2. Determinação do Melhor Método.....                                                                                | 24 |
| 3.2.1. Seleção das estruturas dos complexos no CCSD.....                                                               | 24 |
| 3.2.2. Modelagem computacional das estruturas dos complexos de CD<br>selecionados.....                                 | 24 |
| 3.2.3. Tratamento estatístico para uma comparação sistemática dos<br>parâmetros estruturais.....                       | 25 |
| 3.2.4. Cálculo do Erro médio na distância entre os centróides<br>$\overline{RMS}_{ctr}$ .....                          | 26 |
| 3.3. Estudos de formação de complexos de inclusão com CDs e os Interferentes<br>Químico-Ambientais comuns em ETes..... | 28 |
| 3.3.1. Seleção das estruturas de $\beta$ CDs.....                                                                      | 28 |
| 3.3.2. Formação dos complexos de inclusão com os esteróides estudados<br>neste trabalho.....                           | 31 |

## CAPITULO 4

### 4- RESULTADOS E DISCUSSÕES

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 4.1. Determinação do melhor método..... | 33 |
|-----------------------------------------|----|

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.1. Análise do RMS médio ( $\overline{RMS}$ ).....                                                    | 33 |
| 4.1.2. Análise do RMS nas coordenadas.....                                                               | 36 |
| 4.1.3. Análise do RMS nos centróides.....                                                                | 44 |
| 4.1.4. Análise estrutural e energética em diferentes condições reacionais.....                           | 46 |
| 4.2. Formação dos Complexos com os Esteróides Estudados.....                                             | 51 |
| 4.2.1. Análise Estrutural e Energética.....                                                              | 51 |
| 4.2.2. Análise das Ligações de Hidrogênio (LH) nos complexos com a CD8 (2,6-di-O-acetil $\beta$ CD)..... | 58 |
| 4.2.3. Análise do cálculo de energia da interação dipolo-dipolo ( $E_{dip-dip}$ ).....                   | 61 |
| 4.2.4. Análise do Efeito Hidrofóbico ( $\log P$ ).....                                                   | 64 |
| 4.2.5. Ciclodextrina CD8 (2,6-di-O-acetil $\beta$ CD) como melhor proposta: Explicação.....              | 68 |
| <br><b>CAPITULO 5</b>                                                                                    |    |
| 5- CONCLUSÕES.....                                                                                       | 70 |
| <br><b>CAPITULO 6</b>                                                                                    |    |
| 6- PERSPECTIVAS FUTURAS.....                                                                             | 72 |
| <br>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                                                      | 73 |
| APÊNDICE.....                                                                                            | 80 |

# **CAPITULO 1**

## **INTRODUÇÃO**

### **1.1. INTERFERÊNCIA DOS PERTURBADORES ENDÓCRINOS NO MEIO AMBIENTE.**

Um dos principais debates científicos internacionais da última década diz respeito à presença no meio ambiente de um grupo específico de compostos químicos caracterizados pela capacidade de simular ou alterar a atividade hormonal do organismo humano e de animais.

As substâncias denominadas interferentes endócrinos ou ainda perturbadores endócrinos são uma categoria recente de poluentes ambientais que interferem nas funções do sistema endócrino. Essas substâncias são encontradas no meio ambiente em concentrações da ordem de  $\mu\text{g L}^{-1}$  e  $\text{ng L}^{-1}$  e são suspeitas de causarem efeitos adversos à saúde humana e animal. Alguns efeitos citados na literatura, tais como diminuição na eclosão de ovos de pássaros, peixes e tartarugas; feminização de peixes machos; problemas no sistema reprodutivo em peixes, répteis, pássaros e mamíferos e, alterações no sistema imunológico de mamíferos marinhos, têm sido associados à exposição de espécies de animais aos desreguladores endócrinos. Em alguns casos esses efeitos podem conduzir ao declínio da população. Em seres humanos esses efeitos incluem a redução da quantidade de esperma, o aumento da incidência de câncer de mama, de testículo e de próstata e, a endometriose [1].

A estes compostos denominados genericamente de perturbadores endócrinos ou agentes hormonalmente ativos (HAAs), a quem atribui-se a capacidade de perturbar o sistema endócrino simulando a ação de hormônios naturais, inibindo-os ou alterando as funções regulares normais dos sistemas imunológico, nervoso e endócrino. Possivelmente, o desenvolvimento de algumas doenças como câncer de mama e de próstata, desenvolvimento sexual anormal, redução de fertilidade masculina, alteração de glândulas tireóides, supressão de imunidade e efeitos neurocomportamentais, também possa ser induzido por tais compostos. Adicionalmente a estes efeitos prejudiciais sobre a saúde humana, eles podem perturbar também funções endócrinas de espécies da vida aquática e de animais silvestres, provocando, desde o desenvolvimento anormal da função tireóide em pássaros e peixes, até a diminuição da fertilidade e alterações sexuais e imunológicas em crustáceos, peixes, pássaros, répteis e mamíferos [2].

Várias são as substâncias que possuem a capacidade de afetar o sistema endócrino, tais como, substâncias sintéticas (alquilfenóis, pesticidas, ftalatos, policlorados de bifenilas, bisfenol A, substâncias farmacêuticas, entre outras) e substâncias naturais (estrogênios naturais e fitoestrogênios) [3].

Cientificamente, o impacto dessas substâncias perturbadoras endócrinas sobre a saúde humana ainda não está, totalmente, esclarecidas, pois os seus efeitos necessitam de longo prazo para se manifestarem, porém, com relação aos impactos sobre a vida aquática, nas concentrações encontradas nos esgotos sanitários, e em estações de tratamento, já são conhecidas.

## **1.2.EXTENSÃO DA PROBLEMÁTICA.**

Embora alguns estudos científicos já ter relatado, a ocorrência no meio ambiente de algumas substâncias classificadas como perturbadores endócrinos, as pesquisas nesta área começaram a ser intensificadas, principalmente em países europeus, como Alemanha, Holanda, Suíça e Espanha, e também nos EUA, visando não apenas a determinação analítica dos mesmos nos mais variados compartimentos ambientais e a identificação de suas principais fontes, como também buscando desenvolver procedimentos analíticos que permitissem avaliar os mecanismos de ação destas substâncias no sistema endócrino de animais, incluindo os seres humanos [4,5].

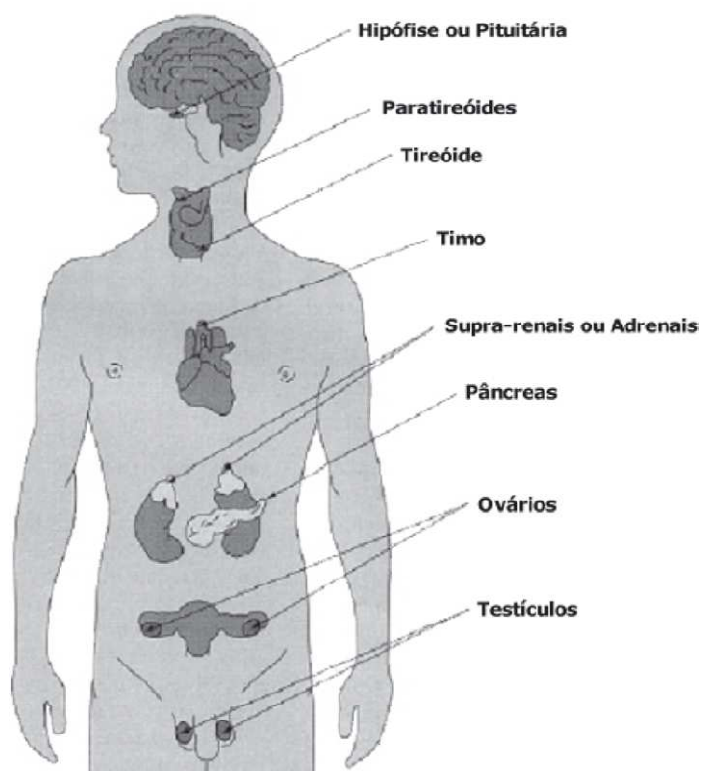
No Brasil, é importante comentar que este tema ainda é pouco abordado, portanto, não há recomendações a respeito de padrões de qualidade e nem mesmo fornecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Dessa forma, a idéia de estabelecer um rigoroso controle do que é lançado nos corpos d'água e de um monitoramento contínuo dos mananciais de abastecimento torna-se essencial para a preservação ambiental e da saúde humana e, portanto, deve ser enfatizada.

Os efluentes de ETEs são importantes fontes de lançamento de substâncias estrogênicas no ambiente aquático, sendo os estrogênios naturais - estradiol e estrona - e o sintético - etinilestradiol os responsáveis pela maior parte da atividade estrogênica detectada em efluentes de ETE no Reino Unido [6].

Na Alemanha, Suécia e Reino Unido, a atividade estrogênica também foi detectada em efluentes de ETEs e novamente, aos estrogênios estrona, estradiol e etinilestradiol foi dada atenção especial, já que são diariamente e continuamente excretados nos esgotos e do mesmo modo também não são completamente removidos nas ETEs [7]. Com isso, são lançados continuamente nos sistemas aquáticos e podem ser encontrados nas águas superficiais, muitas vezes usadas como suprimento de água potável. Como os processos convencionais de tratamento de água não removem totalmente esses micropoluentes, um risco constante é imposto aos humanos e às espécies animais [8].

### 1.3. O SISTEMA ENDÓCRINO.

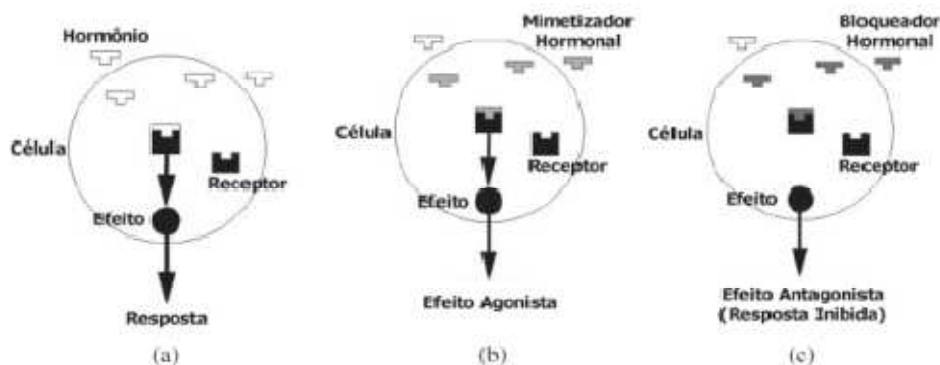
Na figura 1.1, está apresentado uma representação do sistema endócrino humano, o qual é constituído por um conjunto de glândulas localizadas em diferentes áreas do corpo, como a tireóide, as gônadas e as glândulas supra-renais, e pelos hormônios por elas sintetizados, tais como a tiroxina, os estrogênios e progestagênios, a testosterona e a adrenalina.



**Figura 1.1** - Sistema Endócrino, retirado da ref. [9].

No sistema endócrino, um receptor hormonal possui elevada sensibilidade e afinidade por um hormônio específico, produzido no organismo. Por isso, concentrações extremamente baixas de um determinado hormônio geram um efeito, produzindo uma resposta natural (Figura 1.2a). Entretanto, estes receptores hormonais também podem se ligar a outras substâncias químicas. Isso explica o porquê de determinados interferentes endócrinos presentes no organismo, mesmo em baixíssimas concentrações, serem capazes de gerar um efeito, provocando conseqüentemente uma resposta [9].

Os perturbadores endócrinos podem interferir no funcionamento do sistema endócrino, mimetizando hormônios naturais, estimulando a formação de mais receptores hormonais, bloqueando sítios receptores em uma célula, acelerando a síntese e a secreção de hormônios naturais, desativando enzimas responsáveis pela secreção de hormônios e/ou destruindo a habilidade dos hormônios em interagir com os receptores celulares [10].



**Figura 1.2** - Disfunções endócrinas: a) resposta natural, b) efeito agonista, c) efeito antagonista retirado da ref. [9].

- Efeito agonista: uma molécula hormonal liga-se a um receptor provocando uma resposta que terá um efeito biológico.
- Efeito antagonista: um hormônio liga-se ao receptor bloqueando a ação agonista do outro.

Resumindo, a interferência ou alteração das funções endócrinas pode estar associada a interferências na síntese, ligação, ação, secreção, transporte ou eliminação dos hormônios naturais dos organismos, desencadeando, assim, uma nova resposta hormonal. Uma substância, ao mimetizar a ação de um hormônio endócrino, desencadeia um estímulo falso. Sendo esse fenômeno designado efeito agonista (Figura 1.2a).

#### **1.4. CARACTERÍSTICAS DOS PERTURBADORES ENDÓCRINOS ABORDADOS NESSE TRABALHO.**

Os perturbadores endócrinos compreendem uma grande classe de substâncias de diferentes estruturas químicas, na qual estão incluídos os hormônios sintéticos e naturais, substâncias naturais e uma grande quantidade de outras substâncias sintéticas.

Neste contexto, uma classe de substâncias que podem alterar o funcionamento do sistema endócrino, são os Estrogênios também chamados esteróides sexuais. Os estrogênios apresentam em sua estrutura um grupo fenólico e em alguns casos um grupo hidroxila alifático, são os principais responsáveis pelo crescimento e pela reprodução de espécies animais, incluindo os seres humanos, seus derivados sintéticos são bastante empregados como contraceptivos (etinilestradiol), são ainda administrados no controle dos sintomas que envolvem a menopausa, distúrbios fisiológicos e no tratamento do câncer de próstata e de mama. Neste trabalho, a partir daqui, chamaremos estes Estrogênios de esteróides sexuais ou mais resumidamente, esteróides.

Os estrogênios são sintetizados pelo ovário e pela placenta e, em pequenas quantidades, pelos testículos e pelo córtex da supra renal. Como qualquer outro esteróide, a substância de partida para a síntese de estrógenos é o colesterol. Existe três estrogênios endógenos (produzido pelo próprio organismo) principais nos humanos: estradiol, estriol e estrona. O estradiol é o estrógeno endógeno mais potente e o principal estrógeno secretado pelo ovário [11].

O esteróide natural estradiol é, principalmente, secretado pelas mulheres por meio da urina, aumentado durante a gestação, períodos férteis e os tratamentos de reposição hormonal. O etinilestradiol é um estrogênio sintético usado como contraceptivo oral, e sua maior aplicação médica tem sido no desenvolvimento de pílulas contraceptivas, que contêm de 30 a 50 µg de etinilestradiol por pílula [12]. Estes compostos foram escolhidos, respectivamente, pelo maior potencial de risco aos seres vivos e pelo elevado valor encontrado das concentrações em ETEs.

Os efluentes domésticos são a fonte mais comum de contaminação ambiental por hormônios (estrogênios naturais e sintéticos). Isto porque a remoção desses compostos nos tratamentos biológicos de esgotos ocorre em níveis não suficientes para a proteção da vida aquática, e com potenciais riscos para saúde humana. Dessa forma é importante buscar soluções que sejam eficientes na remoção de perturbadores endócrinos, ajustáveis a sistemas em operação, com baixo custo e flexibilidade [13,14].

Durante as últimas décadas, muitas dessas substâncias classificadas como perturbadores endócrinos estão sendo frequentemente encontradas em efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) e águas naturais [15]. Neste sentido, os processos de tratamento convencionais de água nas ETEs, são ineficientes para a remoção destas substâncias [16] com isso, estas substâncias são lançadas continuamente nos sistemas aquáticos e podem ser encontrados nas águas superficiais, sedimentos e matéria orgânica em suspensão [17].

Nas ETEs, as águas residuais passam por diferentes tipos e níveis de tratamento. Entre estes, o tratamento biológico é bastante indicado. O resultado deste processo é um “bolo biológico”, ou seja, um resíduo rico em matéria orgânica denominado de lodo de esgoto ou biomassa, o qual tem sido destinado a diversos fins. Portanto, o lodo de esgoto é um resíduo insolúvel, rico em nutrientes e matéria orgânica, resultante do tratamento de águas residuais com a finalidade de torná-las menos poluída possível, e permitir seu retorno ao meio ambiente, sem que sejam agentes de poluição significantes [18].

Outro ponto importante é que o armazenamento e o descarte final desse lodo se constituem também num problema ambiental, uma vez que este pode apresentar uma série de contaminantes, como Perturbadores Endócrinos altamente hidrofóbicos os quais podem ocasionar sérios problemas aos seres humanos e animais [19]. Dessa forma, toda e qualquer discussão envolvendo uso de materiais contendo possíveis substâncias tóxicas ao meio ambiente aos seres vivos deve ser embasada em resultados de pesquisa e assim, definir o destino dessas substâncias e o risco de sua entrada na cadeia alimentar [20].

Na tentativa de retirar contaminantes orgânicos do solo tem-se utilizado agentes complexantes, os quais encapsulam substâncias pouco solúveis em água, possibilitando assim sua remoção do sítio poluído. As ciclodextrinas (CDs) têm sido usadas para tal fim, uma vez que são macrociclos com superfície externa hidrofílica e uma cavidade central hidrofóbica. As CDs são hábeis para formar complexos de inclusão com muitas substâncias orgânicas pouco solúveis em meio aquoso [21], e devido a sua baixa toxicidade e biodisponibilidade, além do baixo coeficiente de sorção na fase sólida em diversos valores de pH, são em geral, preferidas sobre inúmeros surfactantes [22]

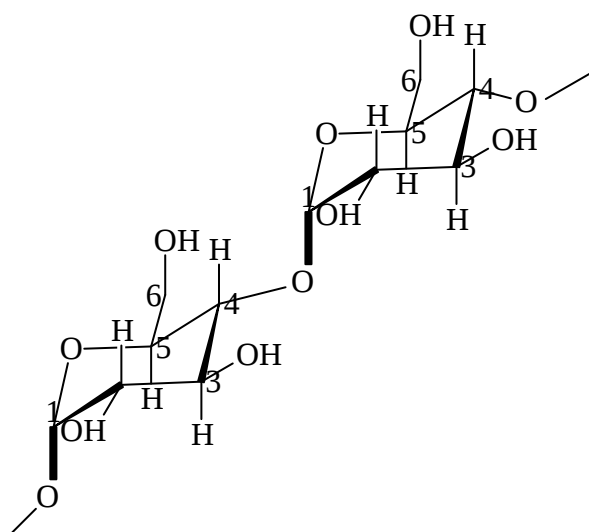
Apesar dos estudos intensos nas últimas décadas com CDs e seus complexos, ainda hoje sua caracterização constitui uma etapa delicada no processo de síntese e há muito pouco conhecimento sobre a cavidade hidrofóbica das CDs. A fraca interação entre hóspede e hospedeiro representa uma característica intrínseca deste sistema molecular, a qual dificulta a utilização de algumas técnicas analíticas aplicadas à solução.

Nesse contexto, a química computacional vem contribuindo de forma significativa para a determinação de estruturas e propriedades físico-químicas de CDs e seus complexos de inclusão, utilizando principalmente métodos de mecânica molecular e semiempíricos [22,23].

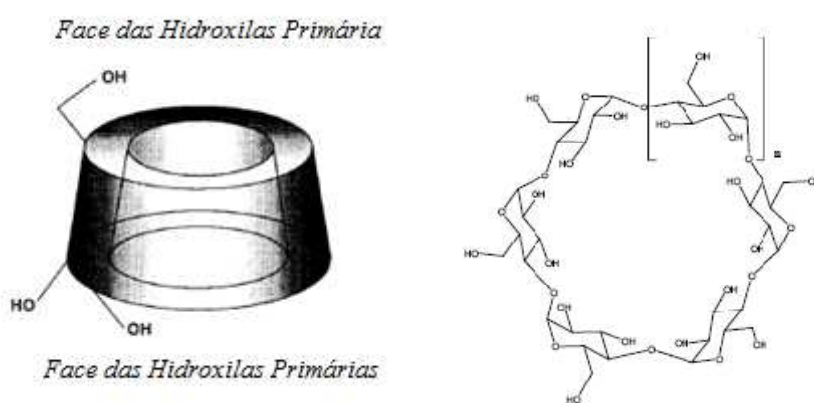
## 1.5. AS CICLODEXTRINAS.

Quando o amido é degradado por um tipo especial de amilases chamadas *glucanotransferases*, uma família de oligosacarídeos ciclicamente fechados é obtida. Os mais comuns são compostos de seis a oito unidades  $\alpha$ -glucose (monômeros), unidas por ligações glicosídicas  $\alpha$ -(1-4) (Figura 1.3), e são chamadas  $\alpha$ ,- $\beta$ ,- $\gamma$ -ciclodextrinas ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD) [24], respectivamente.

Uma consequência estrutural dessas ligações glicosídicas  $\alpha$ -(1-4), é a formação de uma molécula num formato semicircular tipo cone truncado (Figura 1.4a), garantindo a esta molécula uma cavidade de dimensões apropriadas (o que depende do número de unidades glucose Figura 1.4b), com grupos hidroxil em suas unidades de  $\alpha$ -glucose. Os chamados grupos hidroxil primários (grupos hidroximetil:  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ) situam-se na abertura mais estreita deste cone, enquanto os grupos hidroxil secundários situam-se na abertura mais larga (Figura 1.4a). Uma característica importante destes grupos hidroxil é seu caráter hidrofílico, promovendo a solubilização das CDs em meio aquoso [25,26].



**Esquema 1-** Representação esquemática de dois resíduos glucose das ciclodextrinas com a respectiva numeração em seus átomos.



**Esquema 2** - Representação do formato de cone truncado (figura à esquerda) em ciclodextrinas, com suas faces primária e secundária [27]. Representação geral para  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -CD [28], quando  $n=1$ , 2 e 3, respectivamente, (figura à direita).

O fato de possuir uma cavidade faz das CDs (Figura 2b), objeto de estudo atrativo na área de compostos de inclusão conhecida por “Química hospedeiro-convidado”. As CDs possuem em sua cavidade interna um ambiente hidrofóbico (apolar), resultado de uma cavidade formada principalmente por grupos CH dos anéis e seus oxigênios glicosídicos. Tal arranjo molecular faz com o cone apresente uma superfície exterior relativamente hidrofílica, devido às hidroxilas, e uma cavidade relativamente hidrofóbica, principalmente em razão da pouca polaridade das ligações CH.

Por todas estas particularidades, as ciclodextrinas são muito empregadas na formação de complexos de inclusão supramoleculares com moléculas pouco polares por suas semelhanças químicas, como resultado das forças de interação fracas. Isto resulta as CDs alta habilidade de reconhecimento molecular com uma ampla variedade de compostos, desde íons inorgânicos polares a moléculas orgânicas apolares, e espécies organo-metálicos, as quais entram parcialmente ou inteiramente dentro da cavidade relativamente hidrofóbica das CDs [29-31].

Esta habilidade da molécula de CD (molécula “hospedeira”) acomodar outras moléculas orgânicas (“convidado”) leva a formação de complexos de inclusão não-covalentes, o que pode resultar na proteção da molécula incluída contra oxidação, UV, luz visível, podendo ainda melhorar sua solubilidade em solução aquosa ou bio-disponibilidade [32].

Os estudos com complexos de inclusão a base de CDs estão principalmente direcionados a investigar aspectos relacionados as possíveis orientações do convidado no processo de inclusão, determinar sua geometria e estrutura tridimensional, além dos aspectos termodinâmicos e cinéticos da formação destes complexos, a partir de diferentes técnicas experimentais como difração de raios-X, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), espectroscopia RMN, análise térmica, métodos eletroquímicos, dicroísmo circular, fluorescência, IV, e assim por diante [33-37].

Por outro lado, técnicas de modelagem molecular para o estudo de CDs, limitada até bem pouco tempo devido ao tamanho e flexibilidade de tais moléculas, ou mesmo porque frequentemente são estudadas experimentalmente em meio aquoso,

representava um desafio para os métodos computacionais e impunha restrições no uso de aproximações teóricas. Contudo, nos últimos anos o uso da mecânica quântica (QM) e mecânica molecular (MM) vem sendo apontada como uma ferramenta poderosa na investigação da estrutura tridimensional no estudo da geometria de complexação com uma variedade de moléculas [38].

## 1.6. A QUÍMICA COMPUTACIONAL E AS CICLODEXTRINAS.

Experimentos computacionais são ferramentas valiosas e ocupam uma posição única entre os regimes tradicionais da teoria e dos experimentos em laboratório. As simulações computacionais podem (virtualmente) dispor de acessos a condições extremas que não seriam facilmente reproduzidas num laboratório real [39].

Neste contexto, existem dois grupos de métodos que podem ser definidos para os diversos tipos de simulação de sistemas químicos: aqueles que utilizam técnicas clássicas (Mecânica Clássica), onde nenhuma inclusão explícita de funções de onda é feita, como, Mecânica Molecular (MM), Dinâmica Molecular (MD) e Monte Carlo (MC), e os métodos quânticos que buscam resolver a equação de *Schrodinger*, direta ou indiretamente, como a Teoria Funcional de Densidade (DFT), os métodos *ab initio* (Hartree-Fock, etc.), e os métodos semiempíricos (ex: AM1 (*Austin Model 1*), PM3 (*Parametric Method 3*), PM6 (*Parametric Method 6*) e RM1 (*Recife Model 1*), etc.).

A química das CDs tem atraído muito interesse no meio científico como resultado da sua vasta aplicabilidade industrial. Neste sentido, nas últimas décadas a Modelagem Molecular tem se tornado popular e de grande valia como suporte a trabalhos experimentais, na medida em que fornece entendimento a aspectos relevantes quanto a estrutura e propriedades destes sistemas.

Estudos teóricos incluindo modelagem molecular em fase gasosa e em meio aquoso, como cálculos *ab initio*, DFT, estudos de *Docking* via mecânica molecular (MMD), vem sendo apresentados para a investigação dos modos de inclusão de moléculas convidadas em direção a cavidade das CDs, tendo mostrado diferentes

orientações preferidas no processo de inclusão, com bom acordo entre resultados experimentais e os cálculos realizados [40-42].

Neste sentido, trabalhos recentes têm mostrado que tais modos de inclusão podem ser atribuídos a forças dirigentes incluindo forças de van der Waals, efeitos hidrofóbicos, efeitos eletrônicos, fatores estéricos e interações dipolo-dipolo que governam o processo de complexação, sendo de extrema importância na química das CDs. Essas forças têm sido extensivamente estudadas teoricamente por cálculos com Mecânica Quântica (QM) ou Mecânica Molecular (MM). Tais resultados mostram que este processo é geralmente acompanhado por mudanças conformacionais nos anéis glicosídicos das CDs [43-45].

Outros aspectos relevantes quanto à descrição de parâmetros experimentais na elucidação estrutural de tais complexos, levando em conta ainda as condições em que o estudo é promovido, também vem sendo apresentados a partir de considerações teóricas. Aspectos quanto, ligações de hidrogênio e mudanças conformacionais em meio anidro [46], ou em meio onde moléculas de água são explícitas (cálculos com MD ou MC) [47], mostram a importância quanto ao entendimento do comportamento destes sistemas sob todas as condições experimentais possíveis, sejam por cálculos onde a solvatação é considerada (meio contínuo ou discreto), ou mesmo em estudos em fase gasosa

## **1.7. DESCRIÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO A BASE DE CDS.**

Outro aspecto relevante ao estudo das CDs é quanto à descrição energética e estrutural de sua química hospedeiro-convidado. Neste sentido, vários métodos computacionais quânticos (semiempíricos, *ab initio* e *DFT*) e clássicos (*MM*, *MD* e *MC*) são utilizados atualmente.

Por muito tempo, as conformações de CDs e estrutura dos seus complexos de inclusão eram estudadas quase que exclusivamente por métodos de mecânica molecular (*MM*) [48]. A preferência por este método era justificada, simplesmente, pelo fato de as

interações intermoleculares nos complexos de inclusão com CDs serem tratadas explicitamente, determinando a habilidade das moléculas convidadas penetrarem dentro da sua cavidade, além do fato de necessitarem de menos tempo computacional em sistemas considerados grandes, como é o caso. Contudo, nos últimos anos, tem-se observado que é cada vez maior o uso de métodos quânticos em substituição aos métodos por Mecânica Molecular.

Cálculos *ab initio* quanto ao estudo da energia e estrutura são ainda apontados por muitos como sendo “impossíveis”, dependendo do tamanho do sistema hospedeiro-convidado [49], neste sentido, a escolha por métodos também quânticos, como os métodos semiempíricos ainda é a solução.

Os métodos semiempíricos têm sido recentemente apontados como sendo poderosos no estudo de sistemas supramoleculares, bem como, para complexos de inclusão a base de ciclodextrinas, sendo bastante empregados na otimização de geometria e análises conformacionais e energéticas [50]. Alguns trabalhos comparando os métodos PM3 e AM1, em termos energéticos, tem mostrado que o método semiempírico PM3, apresenta particular ênfase na correta descrição das ligações de hidrogênio, pela melhor descrição das interações entre átomos não-ligados e como já se sabe é uma característica importante e comum em  $\beta$ -CDs. [51-55].

De modo geral, resultados com estas metodologias mostram sempre uma indefinição na escolha destes métodos, tanto para cálculos de energia, quanto em cálculos estruturais [56-61]. Deste modo, uma definição quanto ao método teórico que melhor descreve as estruturas para os complexos a base de CDs se torna necessário. Neste contexto, procuramos aqui desenvolver um estudo sistemático comparativo quanto ao método semiempírico capaz de descrever a estrutura, no que se refere a geometria e energia de mínimo, dos complexos de inclusão a base de ciclodextrinas ( $\alpha$ - e  $\beta$ -CDs), naturais e funcionalizadas, através de uma análise comparativa entre dados cristalográficos obtidos por difração de raios-X (DRX), e aqueles obtidos através de cálculos quânticos, tanto por aqueles já bem utilizados na literatura – AM1 e PM3 – quanto com dois recentes métodos, PM6 e RM1.

## 1.8. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA DOS MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS UTILIZADOS:

O grande interesse das técnicas usadas pelos químicos sejam elas teóricas ou experimentais, é torná-las aplicáveis a um numero grande de sistemas, sejam eles moléculas pequenas a macromoléculas como as enzimas, a sistemas periódicos. Os métodos de cálculo de propriedades moleculares não estão excluídos desta perspectiva. Métodos *ab initio* e algumas técnicas baseadas na teoria do funcional densidade (DFT) estão restritos a moléculas de médio a pequeno porte, pois o grande problema é o custo computacional. Os métodos semiempíricos têm sido desenvolvidos no intuito de permitir aos químicos migrarem para sistemas cada vez maiores, com um custo computacional aceitável no desenvolvimento dos trabalhos. Dentre os semiempíricos os métodos fundamentados na aproximação NDDO – *Neglect of Diatomic Differential Overlap* tem se destacado.

O primeiro dos métodos semiempírico esquematizado no formalismo NDDO foi introduzido em 1977 com o desenvolvimento do MNDO – *Modified Neglect of Diatomic Overlap* [62]. Esforços têm sido feito, no sentido de aprimorar os métodos baseado nesse formalismo o que tem levado a métodos mais avançados como AM1 (*Austin Model 1*) [63], PM3 (*Parametric Method 3*) [64], PDDG/MNDO (*Pairwise Distance Directed Gaussian/Modified Neglect of Diatomic Overlap*) [65], PDDG/PM3 [66], RM1 (*Recife Model 1*) [67], PM5 (*Parametric Method 5*) e PM6 (*Parametric Method 6*) [68], entre outros. No entanto, numa combinação do aumento da capacidade de processamento dos computadores, e devido à crença de sua limitada exatidão para reproduzir vários observáveis, estes métodos tem sido deslocados de sua região de aplicação pelos métodos *ab initio* e principalmente pelos métodos que usam a teoria do funcional da densidade (DFT).

Por outro lado, com o surgimento dos métodos híbridos [69], e o desenvolvimento de métodos de escalonamento verdadeiramente linear do tipo MOZYME [70] e LocalSCF (*Local-Self-consistent-Field*) [71], os métodos semiempíricos baseados na aproximação NDDO estão se deslocando para áreas antes ocupada quase que exclusivamente pelos métodos de campo de força como modelagem por dinâmica molecular ou Monte Carlo. De fato isto já vem acontecendo. Num estudo recente foi realizado uma investigação de *clusters* de metanol (CH<sub>3</sub>OH)<sub>n</sub>, com n variando de 2 a 20. Onde o grupo metil foi tratado com um método semiempírico e o grupo OH com métodos *ab initio* e DFT. O resultado mostrou uma excelente maneira de reduzir o custo computacional. As propriedades calculadas usando o método híbrido mostraram que o resultado é comparável à de um cálculo de alto nível [72]. Possivelmente em vista disso, o desenvolvimento de métodos semiempíricos cada vez mais exatos vem adquirindo um novo e vigoroso impulso motivador.

## Os métodos NDDO

O custo computacional do método *ab initio* mais simples, o método Hartree-Fock (HF), é ainda hoje alto para muitas moléculas orgânicas e biológicas de interesse químico, apesar de toda a evolução computacional observada nas últimas décadas. O método HF não considera a correlação eletrônica. Os métodos neste nível de aproximação apresentam erros nos cálculos das energias moleculares comparáveis com os calores de atomização, o que os torna inaptos para predizerem a existência de moléculas [73]. Isto, realmente, sugere que a vida para os químicos teóricos nos anos 60-70 era bem difícil. Nesse período, iniciou-se o desenvolvimento dos métodos semiempíricos derivados da aproximação Hartree-Fock-Roothaan-Hall (HFRH). Estes procuram reduzir o custo computacional para possibilitar a sua aplicação a moléculas fora do alcance dos cálculos *ab initio* e para o cálculo de uma série de moléculas como nos estudos de QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) e, além disso, muito deles buscam introduzir energia de correlação com o intuito de resolver uma dificuldade inerente ao método HF.

O grande custo computacional do método HFRH surge da necessidade de calcular inúmeras integrais de 2-elétrons, quando este formalismo é aplicado a sistemas contendo muitos elétrons. Os métodos semiempíricos reduzem o número de integrais drasticamente usando o fato que muitas dessas integrais são de pequena magnitude, especialmente as de recobrimento entre orbitais centrados em átomos diferentes e entre orbitais diferentes centrados no mesmo átomo, considerando explicitamente apenas os elétrons da camada de valência e utilizando, em geral, um conjunto de base mínima formada por funções do tipo Slater (STOs - *Slater type orbitals*). As integrais não desprezadas são interpretadas fisicamente, sendo então substituídas por parâmetros obtidos por ajustes numéricos ou derivados, no geral, de resultados experimentais. O número de integrais desprezadas, as expressões usadas no cálculo das diversas parcelas integrais necessárias e por fim os procedimentos de parametrização definem a diferença entre os vários métodos semiempíricos. O surgimento destes métodos teve grande impacto devido à perspectiva de se poder, em princípio, tratar sistema de interesse químico [74].

Os métodos semiempíricos mais utilizados atualmente usam basicamente dois níveis de aproximação, em ordem decrescente do número de integrais desprezadas: INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) e NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*). Os métodos que usam a aproximação INDO têm objetivos diferentes dos métodos que usam a aproximação NDDO. O método semiempírico INDO/S (*Spectroscopy INDO*) é uma re-parametrização do método INDO e tem como objetivo, por consequência de sua parametrização calcular propriedades espectroscópicas tais como: estados excitados, espectros de absorção, forças de oscilador, entre outras. Já nos métodos que têm como base a metodologia NDDO, em sua grande maioria, a parametrização tem como alvo obter calores de formação, geometrias, momento de dipolo, potencial de ionização, dentre outras propriedades do estado fundamental.

O método MNDO é o precursor dos métodos que utilizam a aproximação NDDO. Para solucionar os problemas de seus antecessores, no arcabouço do MNDO, as propriedades, as integrais de dois elétrons e um centro (onde cada centro pode ser um núcleo, mas não necessariamente), são derivadas de dados experimentais e outras são interpretadas como a energia de interação entre duas densidades de carga, classicamente podem ser estimadas por uma expansão de multipolos e, por fim todos os parâmetros são monoatômicos, o que facilitou a parametrização para um conjunto maior de átomos. Este método possibilitou a correção de muitos dos problemas que seus antecessores apresentavam. Cálculos de propriedades termodinâmicas e mecanismos de reação passaram a ser preditos com certo êxito. No entanto, este ainda continha algumas falhas que eram consideradas graves, como, por exemplo, a dificuldade - quase impossibilidade - de descrever ligações de hidrogênio. Esta descrição é de grande importância para a maioria dos processos biológicos. Além disso, o MNDO prever uma alta instabilidade para as moléculas com impedimentos estéricos, enquanto estabiliza demasiadamente anéis pequenos, ou ainda porque as energias de ativação eram tendenciosamente superestimadas [75,76].

Os inúmeros cálculos efetuados com o MNDO sugerem que a principal fonte das falhas apresentadas por este método surgiu da tendência de superestimar a repulsão entre os átomos. Dewar e colaboradores adicionaram à função de repulsão nuclear MNDO, um conjunto de duas ou quatro gaussianas esféricas para cada átomo no intuito de diminuir, o tanto quanto possível, a repulsão na distância de van der Waals. Esta modificação aumentou o número de parâmetros e o novo modelo foi completamente re-parametrizado. O resultado foi um novo método denominado AM1 [63].

Os erros do AM1 eram bem menores que os do MNDO. Com essas funções Gaussianas foi possível então descrever, entre outras coisas, ligações de hidrogênio para alguns casos importantes em sistemas biológicos. Apesar disso, havia erros remanescentes que poderiam ser atribuídos a uma parametrização incompleta. O problema das técnicas de parametrização é que o que se busca é um mínimo global na hipersuperfície de parâmetros, uma superfície de dezenas de dimensões. Normalmente, o que se encontra é um mínimo local aceitável. Entretanto, a procura do mínimo global

que faça sentido químico é um objetivo permanente do desenvolvimento destes métodos. Assim, Stewart aprimorou a técnica de parametrização e publicou o método PM3, o qual apresentava erros menores que o AM1, principalmente para as entalpias de formação.

Os dois métodos eram idênticos, exceto é claro, quanto ao conjunto de parâmetros. O método PM3 difere do método AM1 principalmente em relação ao tipo de parametrização realizada. Neste método, todos os parâmetros são ajustados simultaneamente de forma a reproduzir dados experimentais, enquanto no AM1 alguns parâmetros são derivados diretamente de dados experimentais, e outros são determinados até que o resultado encontrado seja satisfatório, sempre baseados na intuição química [77]. Mais recentemente, o programa MOPAC2002 disponibilizou o método PM5, uma expansão do PM3. No folheto de divulgação, Stewart demonstra que este método, prever calor de formação com maior exatidão do que os outros semiempíricos. Porém, o uso tem mostrado que propriedades geométricas de muitos sistemas químicos, como comprimento de ligação e ângulos diedros, são descritos inapropriadamente [78]. Possivelmente, um dos motivos da não publicação do método.

Partindo da idéia de que uma etapa essencial para definir o sucesso de um método semiempírico é sua parametrização, Rocha e colaboradores desenvolveram o RM1, como uma re-parametrização do AM1, já que nenhuma modificação foi feita na estrutura do método. Uma análise estatística mostrou que o RM1 é dentre os métodos NDDO o mais exato. No entanto, mais, recentemente Stewart lançou o método PM6, como o RM1 é mais um método derivado do MNDO, no entanto o PM6 diferente do RM1 na idéia, uma vez que ele mexe na estrutura do modelo ao propor uma nova formulação matemática para a repulsão átomo-átomo. Neste método o número de gaussianas esféricas na função de repulsão caroço-caroço, para cada átomo, foi diminuída para apenas uma, porém para compensar a falta das outras gaussianas e até para melhorar a exatidão foram inseridos parâmetros diatômicos na função de repulsão e a equação de repulsão caroço-caroço foi substituída por um conjunto de quatro equações: (i) para os pares: N-H e O-H; (ii) para o par C-C; (iii) para o par Si-O e (iv) para todos os outros pares restantes [79].

No presente trabalho, a inclusão dos esteróides: Estradiol, Estrona, Etinilestradiol e Estriol com CD, seguindo duas possíveis orientações, ou modos de inclusão foram investigadas por simulação computacional para cálculos de estabilidade na formação destes complexos. Sendo assim, as energias de inclusão ( $\Delta I H$ ) foram obtidas empregando o melhor método semiempírico obtido para este estudo.

## CAPITULO 2

### OBJETIVOS

#### 2.1. Objetivo Geral:

Determinar o melhor método semiempírico na reprodução de estruturas cristalinas numa série de complexos de inclusão a base de ciclodextrinas (originais e funcionalizadas), e em seguida, promover uma série de cálculos, utilizando o melhor método, em complexos de inclusão formados entre diferentes CDs e alguns Perturbadores Endócrinos comuns em estações de tratamento de esgotos (ETEs), para assim propor a melhor CD na remoção destes perturbadores endócrinos do ambiente.

#### 2.2. Objetivos Específicos:

Montar um banco de dados com estruturas cristalográficas de complexos de inclusão a base de ciclodextrinas, originais e funcionalizadas, a partir do CCSD (*Cambridge Crystallographic Structural Database*) [80].

Construir todas as estruturas dos complexos a partir dos dados de raio-X e em seguida, promover a completa otimização das geometrias, sem qualquer restrição de simetria, para todos os complexos pelos diferentes métodos semiempíricos (AM1, PM3, PM6 e RM1).

Escrever um algoritmo na linguagem de programação Fortran90 capaz de promover uma comparação precisa e sistemática destes parâmetros, aplicando para isto um tratamento estatístico.

Comparar, quantitativamente, propriedades experimentais como energia e dados estruturais, com aqueles obtidos da simulação e decidir qual o melhor método semiempírico na descrição de complexos de inclusão com CDs.

Investigar a superfície de energia potencial dos complexos de inclusão CD/Esteróides em busca do mínimo global com a metodologia MM3.

Calcular, utilizando o melhor método, a energia de inclusão de complexos com diferentes ciclodextrinas e alguns Perturbadores Endócrinos comuns em ETes.

Avaliar, através de cálculos da energia de ligação, qual é a melhor CD para a remoção dos perturbadores endócrinos estudados neste trabalho.

Verificar, de forma preliminar, quais as forças dirigentes que contribui para a estabilização do complexo com os Perturbadores Endócrinos estudados, no processo de inclusão.

## CAPITULO 3

### METODOLOGIA TEÓRICA

#### 3.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Este trabalho foi desenvolvido em duas etapas: numa proposta inicial foi promover um estudo sistemático, através de cálculos semiempíricos de uma série de complexos de inclusão formados com CDs ( $\alpha$ 's e  $\beta$ 's), naturais e funcionalizados, disponíveis no banco de dados do *CCSD*, e a partir daí foi proposto “o melhor método” semiempírico para a descrição das estruturas que melhor representam a estrutura experimental deste tipo de sistema. Numa segunda etapa, também a partir de uma metodologia teórica, o “melhor método” foi utilizado em cálculos com vários complexos de inclusão formados entre 14 diferentes CDs e 4 perturbadores endócrinos comuns em ETEs, previamente escolhidos.

Cada etapa mencionada anteriormente está descrita, detalhadamente, nos itens seguintes.

## 3.2. DETERMINAÇÃO DO MELHOR MÉTODO.

### 3.2.1 Seleção das estruturas dos complexos no CCSD.

Com base na nossa proposta, foi então realizado um levantamento das estruturas cristalográficas de vários compostos de inclusão a base de CDs disponíveis no banco de dados de estrutura cristalográfica do CCSD (*Cambridge Crystallographic Structural Database*).

Dentre as estruturas disponíveis, utilizamos no trabalho apenas as estruturas cristalográficas de alta qualidade, ou seja, com um fator  $R < 0,5\%$  (resolução), e que não apresentam desordem, bem como, aquelas estruturas que continham átomos cujos parâmetros estão disponíveis para todos os métodos semiempírico empregados (AM1, PM3, PM6 e RM1).

No total, dentre todas as estruturas cristalográficas para complexos de CDs existentes neste banco de dados, foram selecionadas 13 estruturas para  $\alpha$ -CDs e 29 para  $\beta$ -CDs, entre CDs naturais e funcionalizadas.

### 3.2.2 Modelagem Computacional da série de complexos com CDs selecionados.

Todos os cálculos de otimização das geometrias foram realizados em fase gasosa (vácuo), com o programa MOPAC2007 [81]. As geometrias iniciais para os complexos de  $\alpha$ -CDs e  $\beta$ -CDs foram construídas a partir dos dados cristalográficos da estrutura experimental, disponíveis no CCSD (*Cambridge Crystallographic Structure Database*). Todas as moléculas de água de hidratação foram excluídas dos cristais, procedimento comum adotado na literatura.

Inicialmente, o hospedeiro (CD) e convidado foram separados nos arquivo de entrada para o cálculo, onde foi garantido que em cada complexo fosse mantido o

primeiro átomo na posição “0,0,0”, o segundo na posição “x,0,0” e o terceiro na posição “x,y,0” das coordenadas cartesianas, no sentido de impedir que a estrutura calculada translate ou gire em torno de qualquer eixo. Esta estratégia é justificada pela necessidade de se garantir a exata comparação das coordenadas atômicas e da distância entre os centróides dos complexos, individualmente. Todas as outras posições atômicas ficaram livres para variar durante o cálculo.

Na seqüência, foi promovida a otimização das estruturas de partida para cada complexo, pelos métodos AM1, PM3, PM6 e RM1, sem qualquer restrição de simetria, para investigação de sua eficiência na reprodução destas estruturas experimentais. Vale lembrar que os métodos semiempíricos foram parametrizados para reproduzir estruturas cristalográficas, sendo assim, o efeito de empacotamento é considerado nos cálculos.

### 3.2.3 Tratamento Estatístico para uma comparação sistemática dos parâmetros estruturais.

Como uma medida da exatidão na previsão da geometria molecular, nós usamos a raiz quadrática média, RMS (*do inglês: Root Mean Square*), para cada ciclodextrina (CD), convidado (CV) e complexo (CX), definidas como:

$$RMS_{CD} = \sqrt{\sum_{i,j} \frac{(r_i - r_j)^2}{3N_{CD}}} \quad (1)$$

$$RMS_{CV} = \sqrt{\sum_{i,j} \frac{(r_i - r_j)^2}{3N_{CV}}} \quad (2)$$

$$RMS_{CX} = \sqrt{\sum_{i,j} \frac{(r_i - r_j)^2}{3N_{CX}}} \quad (3)$$

onde,  $r_i$ ,  $r_j$  são as componentes das coordenadas cartesianas atômicas de cada átomo na estrutura experimental e simulada, respectivamente, e  $3N_{CD}$ ,  $3N_{CV}$ ,  $3N_{CX}$  são o número de coordenadas de todos os átomos na CD, convidado e complexo, respectivamente, nas três coordenadas atômicas.

Observando as equações de (1) a (3), fica evidente a semelhança com a equação do desvio padrão. Neste contexto, as equações acima exprimem a variação das coordenadas calculadas em relação às coordenadas experimentais. Isto quer dizer que quanto menor o valor RMS mais próximo está o resultado calculado do experimental.

No entanto, a simples observação do comportamento dos RMS de cada complexo não é um modo quantitativo para esclarecer qual o melhor método semiempírico, uma vez que para um determinado complexo pode-se ter um método como o melhor, e para outro complexo um método diferente. Portanto, definimos como uma medida do erro do método a média dos RMSs de todos os complexos ( $\overline{RMS}_{CX}$ ) e assim, o método de menor erro será considerado o melhor método para o sistema estudado.

#### 3.2.4 Cálculo do erro médio na distância entre os centróides $\overline{RMS}_{ctr}$

Uma propriedade interessante para complexos de inclusão é a distância entre os centróides do hospedeiro (CD) e convidado (CV). Tal propriedade é uma medida da entrada do convidado na cavidade da CD, assim, neste trabalho calculamos o desvio nos centróides (diferença nas distâncias entre os centróides calculados e experimentais,  $D_{ctr}$ ), para cada complexo, individualmente, segundo a equação:

$$D_{ctr} = dctr_R - dctr_C \quad (4)$$

onde,  $\mathbf{dct}_R$  e  $\mathbf{dct}_C$  são as distâncias entre os centróides para estrutura experimental e calculada, respectivamente. Sendo que, valores positivos de  $D_{ctr}$  significa que a distância entre os centróides experimental é maior que a calculada e vice-versa.

No intuito de quantificar qual o método que melhor reproduz a estrutura experimental, em relação à descrição dos centróides, usamos como uma medida do erro do método, a raiz quadrática da média dos desvios ao quadrado para os centróides, ou simplesmente desvio médio, definida como:

$$\overline{RMS}_{ctr} = \sqrt{\frac{\sum (D_{ctr})^2}{N}} \quad (5)$$

onde  $N$  é o número de complexos e o somatório está sobre todos as estruturas estudadas.

### **3.3. ESTUDOS DE FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE CDs COM OS INTERFERENTES QUIMICO-AMBIETAIS ESCOLHIDOS.**

#### **3.3.1 Seleção das estruturas de $\beta$ -CDs.**

Inicialmente, foram escolhidas 14 CDs diferentes, incluindo a  $\beta$ -CD original, e outras 13 CDs modificadas, onde o critério de escolha foi exatamente CDs comumente utilizadas em trabalhos experimentais de estudos de formação de complexos de inclusão com outras moléculas convidadas. Vale considerar aqui que moléculas de  $\alpha$ -CDs não foram estudadas neste trabalho por possuírem um diâmetro de cavidade consideravelmente reduzido para acomodar as moléculas de esteróides selecionados.

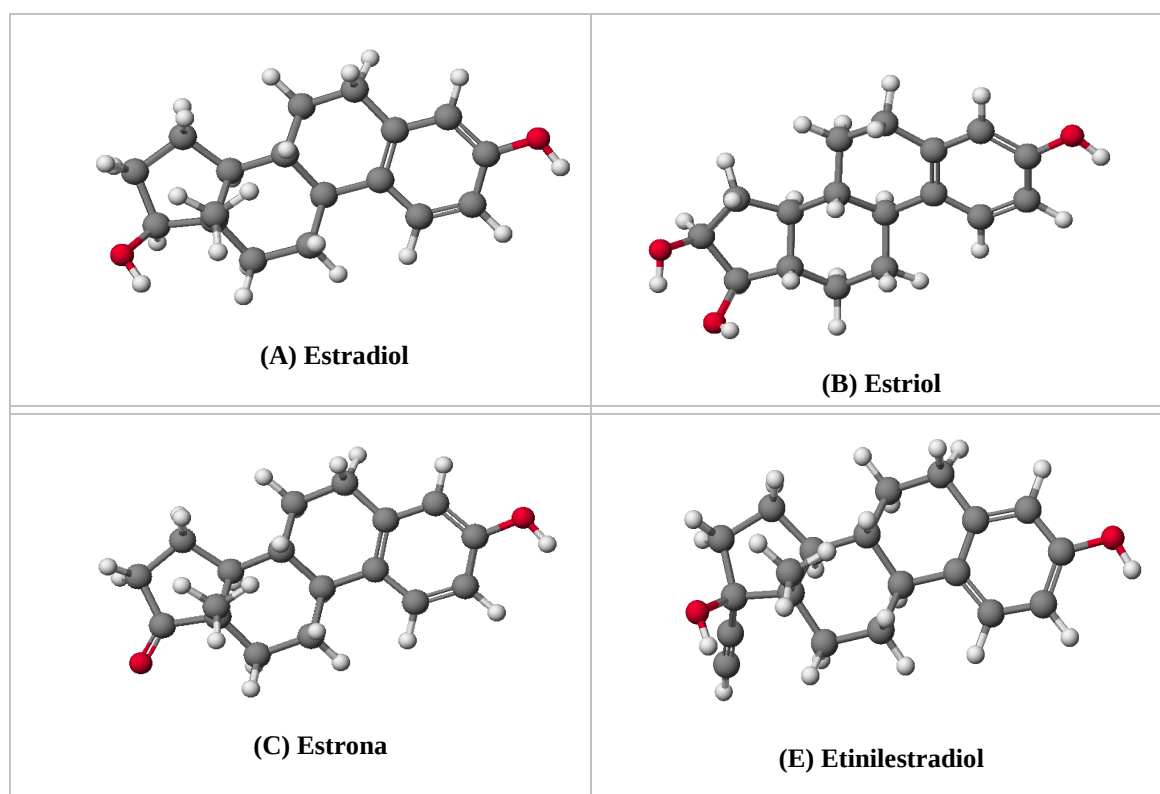
As estruturas de partida das  $\beta$ -CDs selecionadas para avaliar a formação dos complexos de inclusão com os esteróides escolhidos foram construídas a partir de estruturas propostas na referência [82], com mais algumas outras substituições que nos permitiram melhor manipulação na montagem dos complexos. Tais substituições foram feitas nas hidroxilas primárias e secundárias, a partir dos grupos R como mostrados na tabela 3.1.

**Tabela 3.1** - Estruturas químicas propostas de Ciclodextrinas, natural e modificadas, com sua respectiva numeração representativa. (Adaptado da ref. [82]).

| Nome                 | n° (CD) | R <sub>1</sub>                                      | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub>                                      |
|----------------------|---------|-----------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------|
| 2-OHetil_C2          | (1)     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                 | H                | H                                                   |
| 2-OHetil_C6          | (2)     | H                                                   | H                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                 |
| 3-OHpropil-C2        | (3)     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | H                | H                                                   |
| 3-OHpropil-C6        | (4)     | H                                                   | H                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH |
| 3-mono-O-metilβCD    | (5)     | H                                                   | -CH <sub>3</sub> | H                                                   |
| 2-OHpropil_C2        | (6)     | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>              | H                | H                                                   |
| 2-OHpropil_C6        | (7)     | H                                                   | H                | -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>              |
| 2,6-di-O-acetilβCD   | (8)     | -C=O(CH <sub>3</sub> )                              | H                | -C=O(CH <sub>3</sub> )                              |
| 2,6di-O-propanoilβCD | (9)     | -(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )C=O              | H                | -(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )C=O              |
| 2,6,3tri-O-metilβCD  | (10)    | -CH <sub>3</sub>                                    | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>                                    |
| 2,6-di-O-etilβCD     | (11)    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                    | H                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                    |
| 2,6-di-O-metilβCD    | (12)    | -CH <sub>3</sub>                                    | H                | -CH <sub>3</sub>                                    |
| βCD                  | (13)    | H                                                   | H                | H                                                   |
| βCD-triptofano       | (14)    | H                                                   | H                | triptofano                                          |

OBS: N = 7, representando as unidades glicose presentes nas β-CDs. Substituições feitas com R1 no C2; R2 no C3 e R3 no C6.

Posteriormente, uma busca da superfície potencial foi realizada no nível de cálculo MM3, com todas as  $\beta$ -CDs selecionadas (13  $\beta$ -CDs modificadas e a  $\beta$ -CD original) e os Esteróides: estradiol, estriol, estrona e etinilestradiol, (Figura 3.1), no sentido de determinar o mínimo de energia. Posteriormente, todas as estruturas foram completamente otimizadas em fase gasosa, utilizando o melhor método semiempírico, previamente determinado em nossos estudos iniciais, sem qualquer restrição imposta.

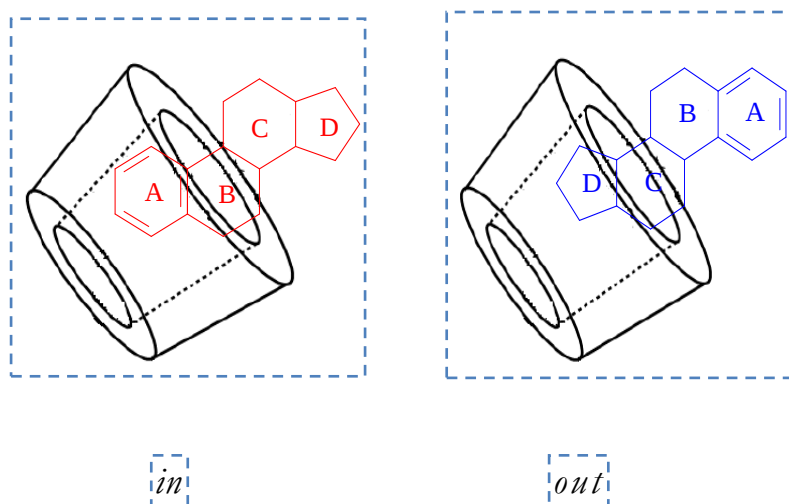


**Figura 3.1** - Estruturas dos Esteróides Estradiol (A), Estriol (B), Estrona (C) e Etinilestradiol (D), visualizadas no programa *CAChe WorkSystem Pro Version 6.0* [83].

### 3.3.2 Formação dos complexos de inclusão com os esteróides escolhidos.

Uma vez tendo as estruturas para  $\beta$ -CDs e Esteróides escolhidos, os respectivos complexos de inclusão foram então construídos a partir de sua abertura mais larga (borda secundária), e em seguida otimizados com o campo de força MM3, sem nenhuma restrição de cálculo.

Com isto, dois modos de inclusão, *in/out*, foram então investigados para formação de cada complexo: (i) inclusão do tipo hospedeiro/convidado-*in*, com o anel benzênico dentro da cavidade; (ii) inclusão do tipo hospedeiro/convidado-*out*, com o anel benzênico fora da cavidade) (figura 3.2), e as energias de inclusão ( $\Delta_f H$ ) foram então obtidas para um posterior análise da estabilidade estrutural dos complexos formados.



**Figura 3.2** - Representação dos dois possíveis modos de inclusão *in/out*, para o esqueleto da molécula do esteróide dentro da cavidade da CD.

Este processo de otimização inicial foi realizado com cálculos de mecânica molecular (MM), pois o mesmo é recomendado devido à rapidez dos cálculos. Além disso, o objetivo de tal procedimento foi simplesmente o de se tentar obter uma geometria de partida razoável para os cálculos semiempíricos de maior custo computacional.

Durante o cálculo de MM realizado com o campo de força MM3, todos os átomos são movidos durante a minimização de energia, e os termos de energia são incluídos para as seguintes interações: deformação de ligação, ângulo de ligação, ângulo de diedro, deformação de ligação, interações de van der Waals, eletrostáticas e ligações de hidrogênio.

Todos os cálculos por MM foram realizados através do programa computacional CAChe Worksystem Pro 6.01. Os cálculos semiempíricos foram realizados através do programa MOPAC2007.

## CAPITULO 4

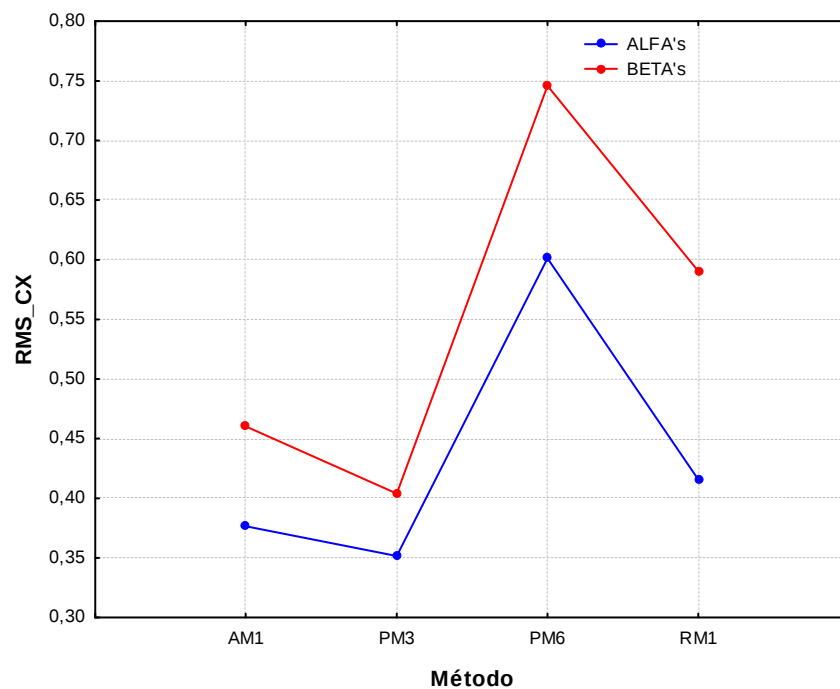
### RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 4.1 DETERMINAÇÃO DO MELHOR MÉTODO.

##### 4.1.1 Análise do RMS médio ( $\overline{RMS}$ ).

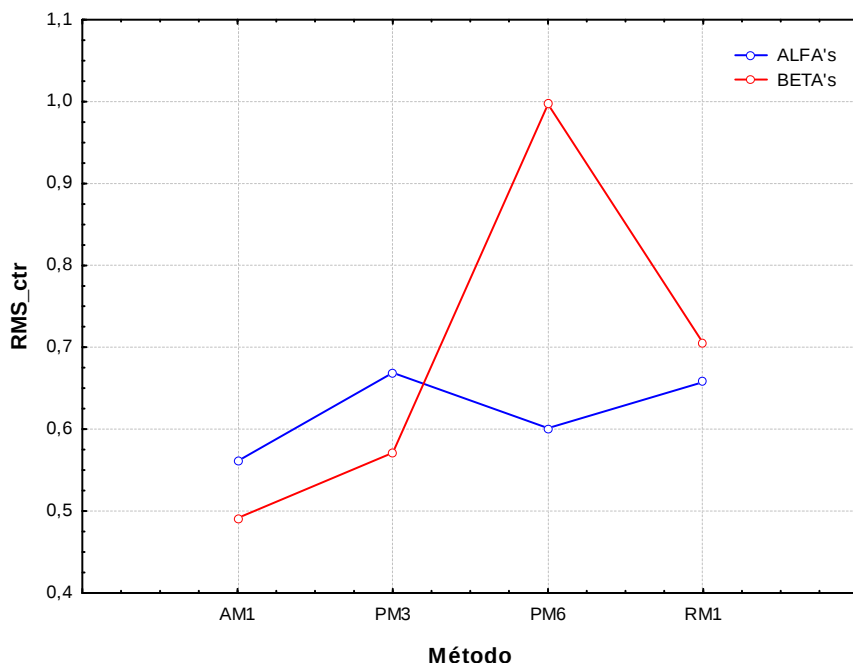
Nas tabelas 1A, 2A e 3A do Apêndice, estão apresentados, respectivamente, o RMS médio nos complexos ( $\overline{RMS}_{CX}$ ) e centróides ( $\overline{RMS}_{ctr}$ ), além dos valores de RMS nas coordenadas das ciclodextrinas ( $RMS_{CD}$ ), convidados ( $RMS_{CV}$ ) e complexos ( $RMS_{CX}$ ), e dos desvios nos centróides ( $D_{ctr}$ ) para cada uma das estruturas de CDs estudadas, com os quatro métodos semiempíricos utilizados neste trabalho.

A figura 4.1 mostra como os valores de RMS médio nos complexos ( $\overline{RMS}_{CX}$ ) variam com os métodos. De modo geral, nota-se que o comportamento do  $\overline{RMS}_{CX}$  é semelhante, tanto para o conjunto de  $\alpha$ -CDs como para o conjunto de  $\beta$ -CDs. O PM3 é o método que apresenta os menores valores de  $\overline{RMS}$ , seguido de perto pelo AM1 e o método mais recente, PM6, apresenta o maior valor para ambos os conjuntos de CDs.



**Figura 4.1** -  $RMS_{CX}$  médio nas coordenadas de  $\alpha$ -CDs e  $\beta$ -CDs.

Analisando a figura 4.2, para o RMS médio nos centróides ( $\overline{RMS}_{ctr}$ ), é possível notar uma mudança significativa no perfil dos gráficos de  $\alpha$ -CDs e  $\beta$ -CDs. Os métodos PM3 e AM1 apresentam os menores valores de  $\overline{RMS}_{ctr}$  para  $\beta$ -CDs, com o maior valor para o PM6. Enquanto que para  $\alpha$ -CDs, o PM3 e PM6 invertem suas posições, aparecendo o PM6 com o segundo menor valor de  $\overline{RMS}_{ctr}$  e o PM3 com o maior valor. O RM1 aparece sempre com o terceiro menor valor de  $\overline{RMS}_{CX}$  e  $\overline{RMS}_{ctr}$  para  $\alpha$ -CDs e  $\beta$ -CDs.



**Figura 4.2** - RMS<sub>ctr</sub> médio nos centróides de  $\alpha$ -CDs e  $\beta$ -CDs.

Apesar do resultado do  $\overline{RMS}_{CX}$  (figura 4.1) sugerir que o PM3 é o método que apresenta as geometrias, em média, mais próximas dos dados de raios-X para os sistemas CDs, a figura 4.2 sugere que o AM1 é o método que apresenta o melhor resultado para a distância entre os centróides (hospedeiro/convidado) comparado com os dados experimentais.

Observando o perfil dos gráficos nas figuras 4.1 e 4.2 nota-se, claramente, que o método PM6 aparece como o pior método na descrição das geometrias dos complexos (maior  $\overline{RMS}_{CX}$ ) em  $\alpha$ -CDs e  $\beta$ -CDs, e no desvio médio nos centróides – hospedeiro/convidado – (maior  $\overline{RMS}_{ctr}$ ) em  $\beta$ -CDs. Uma possível justificativa para um erro maior na descrição dos centróides em  $\beta$ -CDs, pode ser devido ao tamanho do sistema. A cavidade de  $\alpha$ 's e  $\beta$ -CDs possui diferentes diâmetros, tendo a  $\beta$ -CD aproximadamente 6.6 Å e a  $\alpha$ -CD ~5.2 Å. Esta característica pode resultar numa maior liberdade de movimento ao convidado dentro da cavidade da  $\beta$ -CD, em relação a cavidade da  $\alpha$ -CD, no entanto, isto não justificaria uma mudança de comportamento

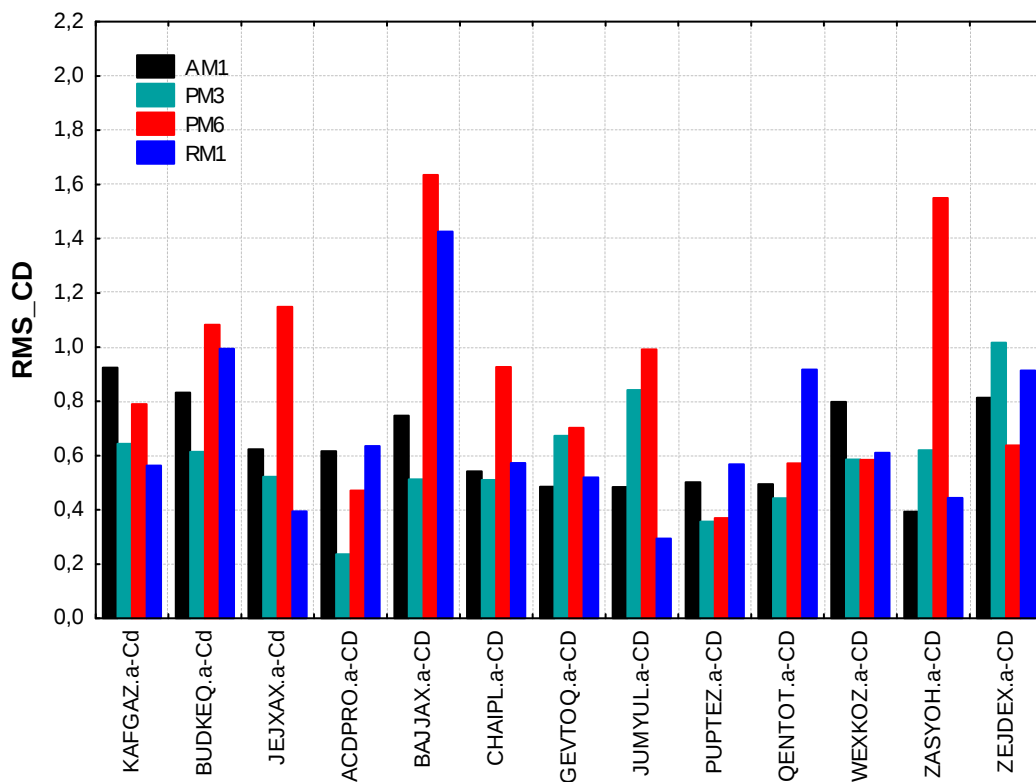
apenas para o método PM6 em relação a  $\alpha$ - e  $\beta$ -CDs. Outra possível explicação pode vir da parametrização do método PM6, talvez numa deficiência em descrever interações fracas (predominante em CDs).

Sendo assim, analisando o desempenho de cada método semiempírico, quanto a descrição das coordenadas e centróides de complexos com CDs, em comparação com a estrutura experimental, tem-se o método PM3 como o melhor método em descrever as coordenadas, enquanto o AM1 se mostra mais eficiente no cálculo das distâncias entre os centróides. Porém, uma análise mais detalhada em relação ao RMS em coordenadas e centróides pode ser útil para verificar o quanto CDs e convidados, separadamente, contribuem para a descrição dos complexos.

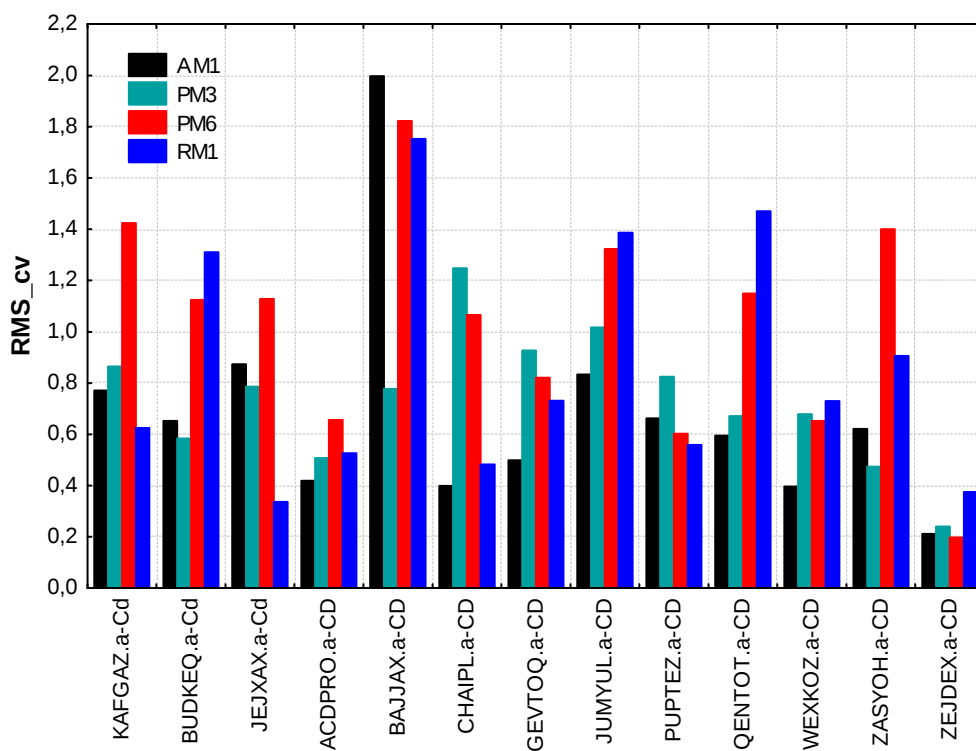
#### **4.1.2 Analisando o RMS nas coordenadas.**

Analisando as figuras 4.3, 4.4, 4.5 e 4.6, podemos notar que para algumas estruturas dos complexos de inclusão estudados, tanto em  $\alpha$ -CDs quanto em  $\beta$ -CDs, os valores de RMS para as coordenadas em CDs e CVs são maiores em um método em relação a outro, e que no geral, o método PM6 e RM1 apresentam os maiores valores.

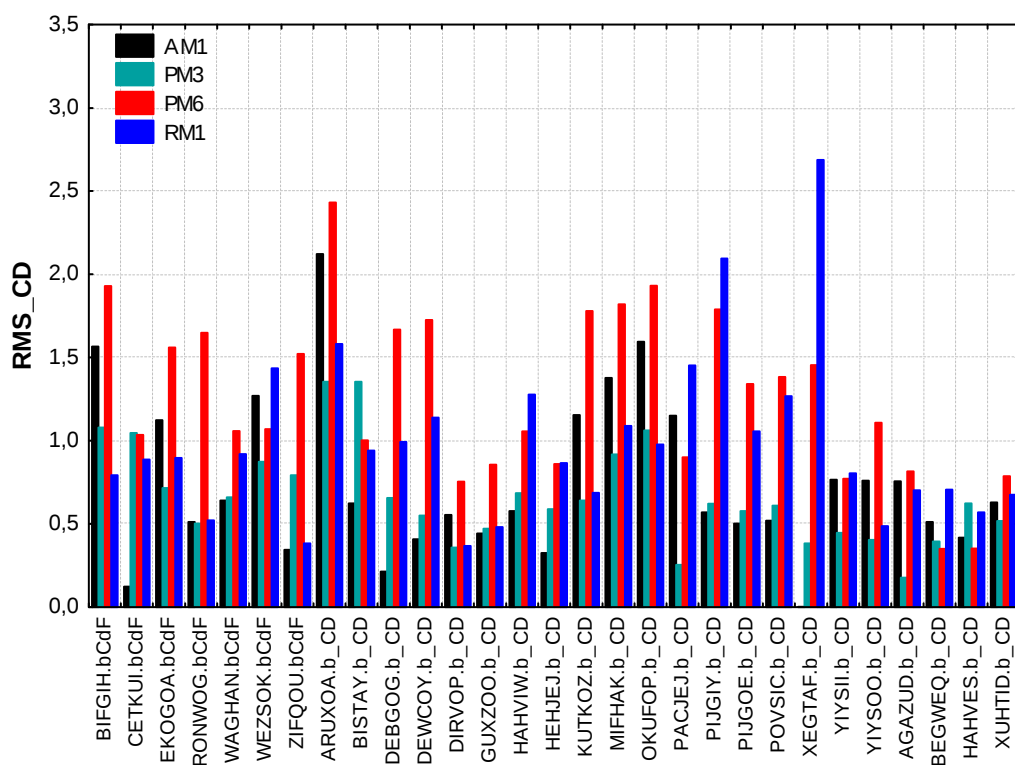
Observando as escalas dos gráficos abaixo, pode-se notar ainda que os valores de RMS são maiores nos convidados que nas CDs, tanto em  $\alpha$ -CDs quanto em  $\beta$ -CDs, o que é um indicativo de que a maior contribuição para o erro na descrição dos sistemas vem dos convidados, em cada complexo.



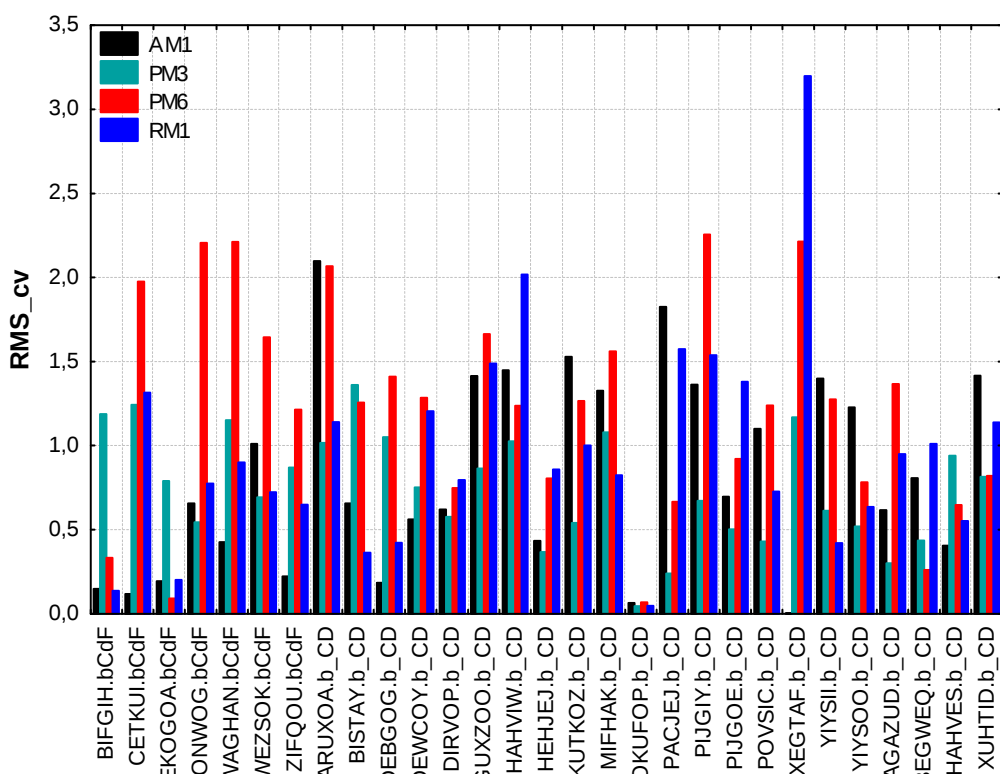
**Figura 4.3** - RMS nas coordenadas das CDs em  $\alpha$ -CDs.



**Figura 4.4** - RMS nas coordenadas dos CVs em  $\alpha$ -CDs.



**Figura 4.5** - RMS nas coordenadas das CDs em  $\beta$ -CDs.



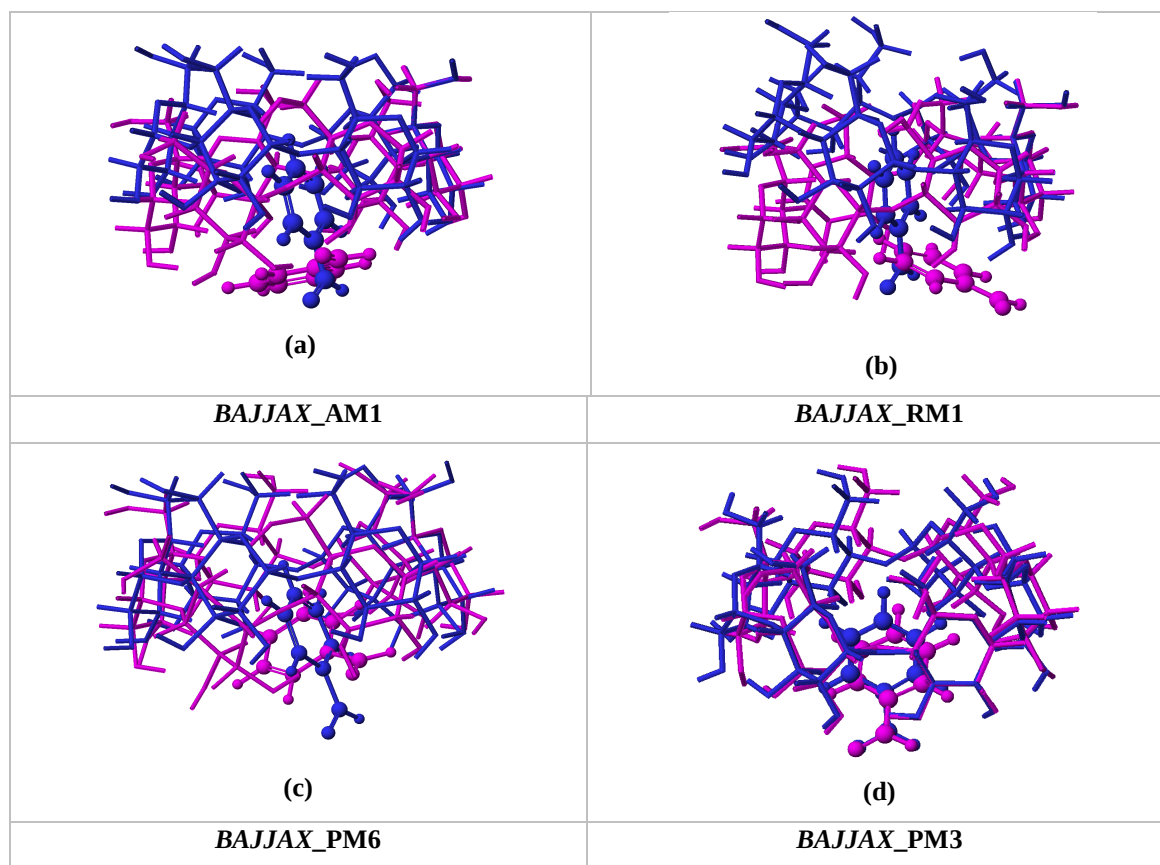
**Figura 4.6** - RMS nas coordenadas dos CVs em  $\beta$ -CDs.

Sendo assim, a visualização das estruturas com os maiores e os menores valores de RMS em cada grupo (CDs e CVs), pode permitir explicar o que provavelmente contribuiu para que os valores de RMS nas coordenadas fossem maiores num método que em outro. Tomando como exemplo a estrutura *BAJJAX* (código do banco de dados do *CCSD*), figuras 4.3 e 4.4, para os métodos RM1 e PM6, os valores de RMS\_CD calculados nesta estrutura foram os maiores, e para o RMS\_CV, além destes, o AM1 também aparece com um erro grande.

Nas figuras 4.7(a), 4.7(b), e 4.7(c), estão visualizadas as estruturas para o complexo de inclusão com  $\alpha$ -CD, *BAJJAX.a\_CD* (maiores RMS nas coordenadas de CDs e CVs), mostrando uma comparação com a superposição das estruturas de Raio-X e aquelas calculadas pelos métodos AM1, RM1 e PM6, respectivamente.

Observando a figura 4.7(d), está visualizada a superposição desta mesma estrutura (*BAJJAX.a\_CD*), agora para o método PM3, onde apresentou um valor de RMS nas coordenadas bem menor, em comparação aos outros três métodos (AM1, RM1 e PM6).

As estruturas em azul são correspondentes as estruturas de Raio-X e em rosa aqueles calculados com os diferentes métodos. Tais visualizações estão orientadas numa tentativa de melhor apresentar as diferenças entre cada comparação, e foram feitas no programa *CAChe Worksystem Pro 6.01*.



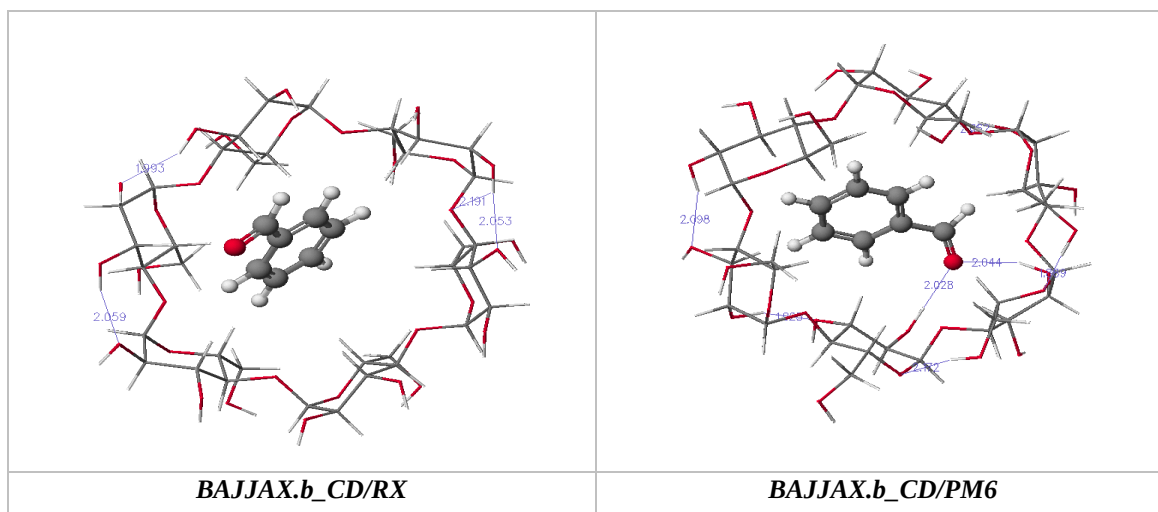
**Figura 4.7** - Superposição entre as estruturas de raio-X (*RX*) e calculadas na  $\alpha$ -CD *BAJJAX.a\_CD*: (a)=*RX/AM1* e (b)=*RX/RM1*, (c)=*RX/PM6* e (d)=*RX/PM3*.

Uma possível explicação para os maiores valores de RMS nas coordenadas dos CVs, pode vir do movimento do convidado dentro da cavidade da CD. Observando as figuras 4.7(a) e 4.7(b), referentes ao método AM1 e RM1, respectivamente, nota-se que o convidado, além de sair da cavidade, aparentemente sofreu rotação durante a simulação. Já com o método PM6, figura 4.7(c), o convidado entrou ainda mais na cavidade, característica que aparece de forma peculiar com o método PM6, em todos os 42 complexos calculados. O mesmo não é observado em nenhum dos outros três métodos estudados (AM1, PM3 e RM1).

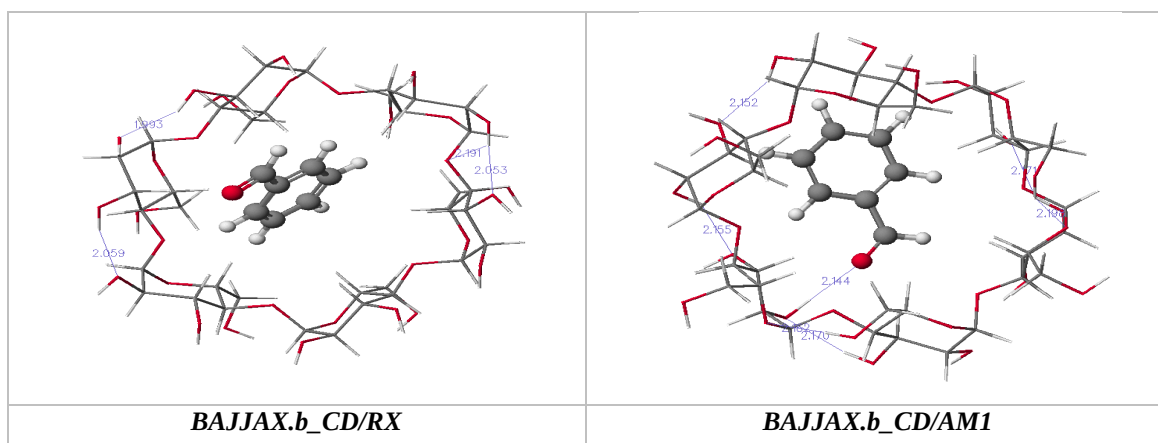
Na figura 4.7(d) está visualizada a estrutura deste mesmo complexo referente ao cálculo com o método PM3, demonstrando assim que os menores valores de RMS correspondem exatamente ao menor erro na descrição da estrutura e, conseqüentemente, à melhor reprodução da estrutura experimental deste complexo.

Uma análise mais criteriosa desta estrutura (*BAJJAX.a\_CD*) pode ser feita a partir da visualização das ligações de hidrogênio (LH), inter e intramoleculares. Observando as figuras 4.8, 4.9, 4.10 e 4.11, podemos dizer que o PM6 parece estimar LH mais fortemente, na medida em que apresenta duas LH-inter (CD/CV), enquanto o AM1 somente uma LH-inter. Outro fato interessante é que as estruturas calculadas com o método PM3 não apresentam LH-inter, e isto é observado em 100% dos complexos estudados com este método. Já as estruturas calculadas com o RM1 (figura 4.10) não apresentam LH, seja ela intra ou intermolecular, e tal efeito também ocorre em 100% das estruturas calculadas com este método, isto nos permite sugerir que o RM1 não responde bem na descrição destas interações.

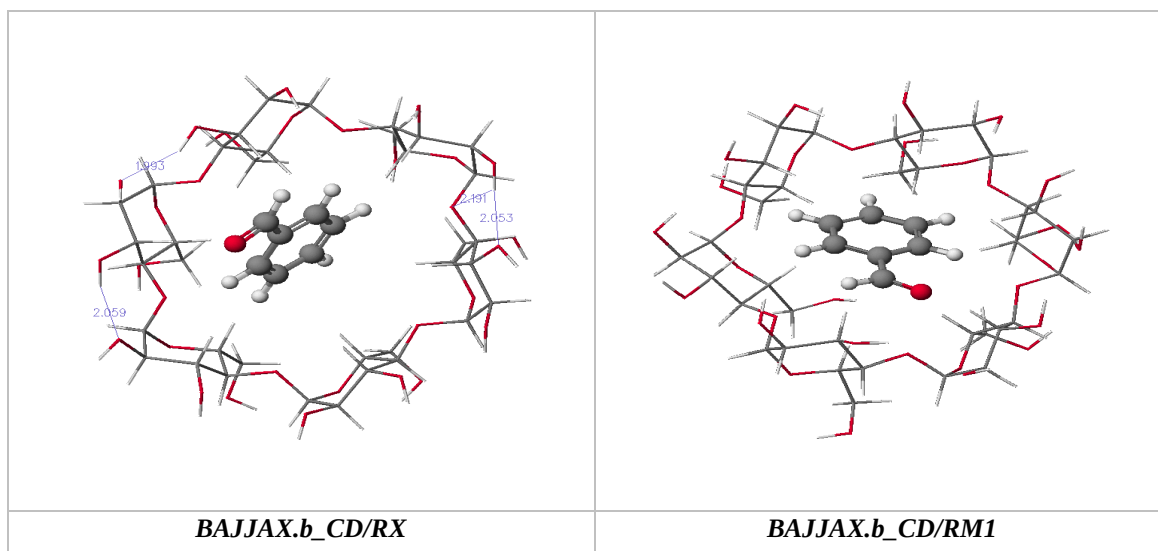
Outra observação importante é que as LH formadas entre a CD e o CV (LH-inter), para o PM6 (figura 4.8) e AM1 (figura 4.9) e PM3 (figura 4.11) são formadas com as hidroxilas secundárias, na entrada mais larga da cavidade da CD. Além disso, os métodos PM3, AM1 e PM6 descrevem bem as LH-intramoleculares, sendo estas LH amarradas ao formato circular da CD, o que está de acordo com a estrutura experimental. Isso faz também do PM3 o método que melhor descreve a estrutura de raio-X, no que diz respeito as LH.



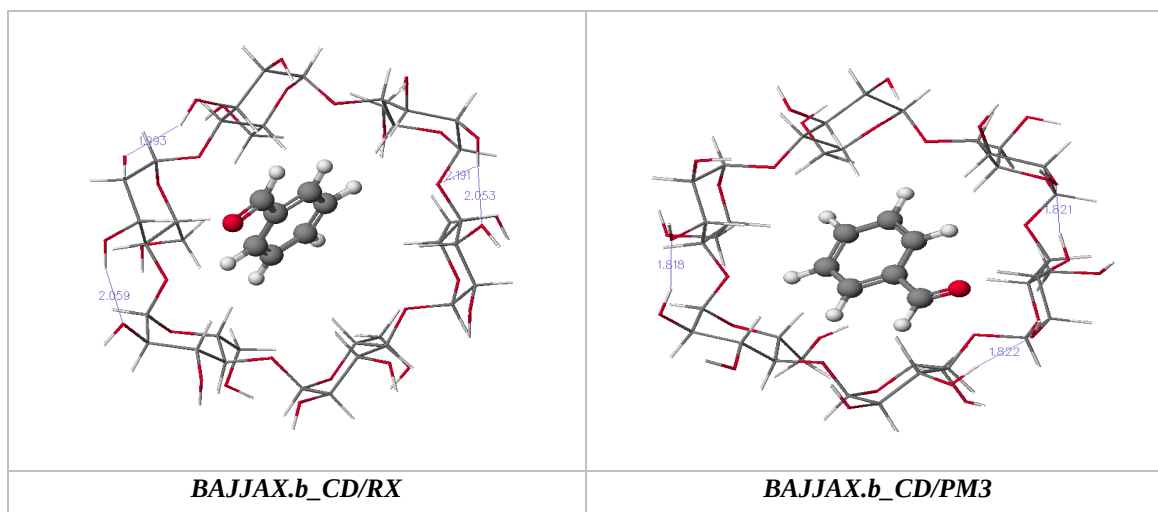
**Figura 4.8** - Representação das ligações de hidrogênio inter e intramolecular entre o **RX** e **PM6**. Visualizações obtidas no programa *CAChe Worksystem Pro 6.01*.



**Figura 4.9** - Representação das ligações de hidrogênio inter e intramolecular entre o **RX** e **AM1**. Visualizações obtidas no programa *CAChe Worksystem Pro 6.01*.



**Figura 4.10** - Representação das ligações de hidrogênio inter/intramolecular entre o **RX** e **RM1**. Visualizações obtidas no programa *CAChe Worksystem Pro 6.01*.



**Figura 4.11** - Representação das ligações de hidrogênio inter/intramolecular entre o **RX** e **PM3**. Visualizações obtidas no programa *CAChe Worksystem Pro 6.01*.

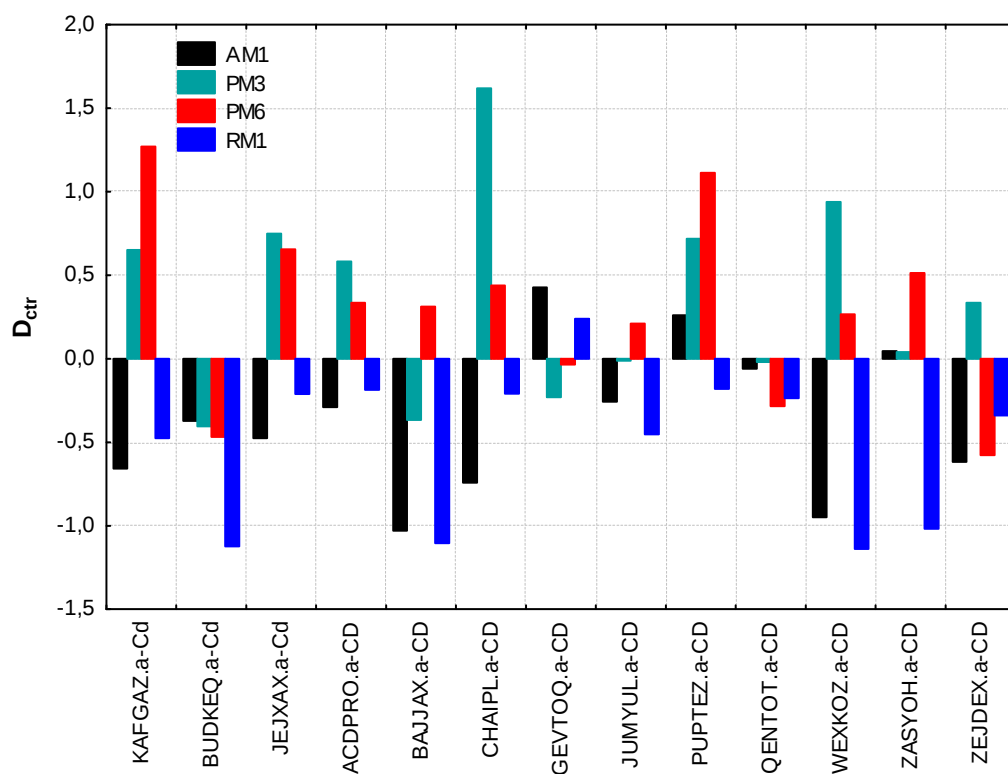
As LH formadas poderiam ser um fator decisivo sobre a movimentação do CV dentro da cavidade. O fato de o PM6 (figura 4.8), mostrar duas LH-intra, poderia justificar a entrada do CV ainda mais na cavidade da CD. No entanto, com o AM1 (figura 4.9), o CV sai da cavidade, mesmo tendo apresentando uma LH-intra. Sendo assim, aparentemente os motivos da movimentação do CV ou da CD nos complexos são diferentes. Portanto, nenhuma relação entre a saída ou entrada do CV dentro da CD é encontrada com as LH descritas por cada método.

Vale lembrar que todos os cálculos foram realizados em fase gasosa, portanto, os efeitos do solvente não são considerados, sendo assim, havendo água explicitamente tais interações intermoleculares que aparecem nas figuras acima poderiam não ocorrer ou ocorrer de formas distintas das apresentadas aqui.

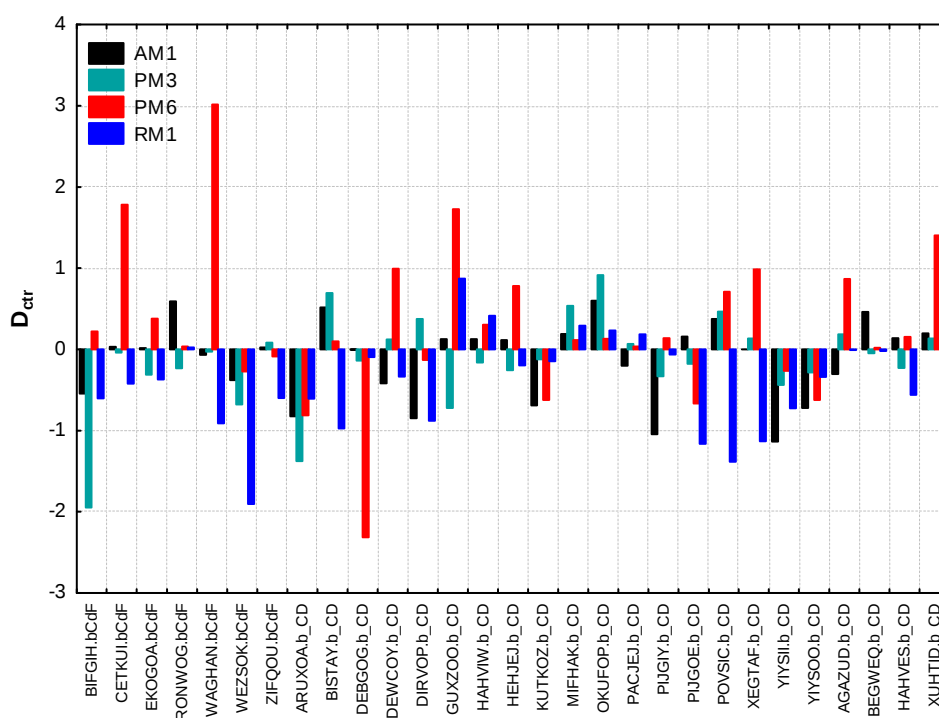
#### **4.1.3 Analisando o RMS nos centróides.**

O movimento aparente em CDs e CVs no complexo pode ser melhor analisado em relação aos centróides calculados (figuras 4.12 e 4.13). Uma observação importante é que tal movimento pode ocorrer em apenas uma destas ou em ambas as moléculas, simultaneamente, fazendo com que as diferenças nos centróides não se modifiquem muito, quando este movimento se dá na mesma direção.

Observando a figura 4.12, que representa o erro na descrição do centróide em  $\alpha$ -CDs, nota-se que de modo geral, o PM6 e PM3 apresentam desvios positivos, enquanto que o RM1 e AM1, desvios negativos. De fato os resultados mostram que 70% dos complexos apresentam valores positivos para o PM6, aproximadamente 60% para o PM3, enquanto AM1 e RM1 apresentam apenas entre 25 e 15% dos complexos com valores positivos. Tal resultado sugere que os métodos PM6 e PM3 tendem a favorecer a entrada do convidado na cavidade, enquanto RM1 e AM1 tendem a favorecer a saída do convidado.



**Figura 4.12** - DESVIOS nos centróides (CD/CV) calculados para  $\alpha$ -CDs.



**Figura 4.13** – DESVIOS nos centróides (CD/CV) calculados para  $\beta$ -CDs.

Já nos sistemas com  $\beta$ -CDs, como mostrado na figura 4.13, o método PM6 também apresenta, aproximadamente, 70% com desvios positivos, enquanto AM1 e PM3 ficam próximos de 50%. O RM1 fica apenas nas proximidades de 20% dos desvios positivos. Desta forma, em  $\beta$ -CDs, o PM6 e RM1 tendem a fornecer resultados que sugerem a entrada e a saída da cavidade, respectivamente, tal como nos sistemas com  $\alpha$ -CDs. Por outro lado, o AM1 e PM3 apresentaram desvios positivos e negativos aproximadamente iguais, não compartilhando assim de desvios sistemáticos.

#### **4.1.4 Análise energética/estrutural sob diferentes condições reacionais, utilizando simulação computacional.**

O cálculo da entalpia da reação de complexação para cada método semiempírico (AM1, PM3, PM6 e RM1) foi feito em meios reacionais e condições diferentes, através de metodologias teóricas como COSMO (cálculo em meio aquoso onde utiliza a constante dielétrica da água: EPS=78,4) e THERMO (cálculo em fase gasosa, padrão de propriedades termodinâmicas).

Os resultados mostrados na tabela 4.1 refere-se as energias de reação de complexação (ou de ligação) calculadas, além dos valores de energias experimentais disponíveis na literatura (dentro os complexos estudados), nos diferentes meios reacionais e condições de pH e temperatura (298K e 303 K).

Assim, a energia da reação de complexação ( $\Delta H_{\text{comp.}}$ ) pode ser calculada pela diferença entre a energia de formação do complexo ( $\Delta H_{\text{f (comp)}}$ ) e a soma de ambos os padrões (CV e CD), em suas respectivas geometria de equilíbrio. Abaixo está a equação para a obtenção dos valores de entalpia.

$$\Delta H_{\text{compl.}} = \Delta_{\text{f}} H (\text{compl.}) - [\Delta_{\text{f}} H(\text{CD}) + \Delta_{\text{f}} H(\text{CV})] \quad (6)$$

Na tabela 4.1, está apresentada uma comparação dos resultados de energias calculados com os quatro métodos semiempíricos estudados, apenas para aqueles complexos que dispunha de valores experimentais na literatura, ou seja, em 4  $\alpha$ -CDs e 4  $\beta$ -CDs, da série de 42 complexos estudados. Numa primeira análise nota-se que a maioria dos valores de energias calculados são bem diferentes dos experimentais.

**Tabela 4.1** – Comparação entre as energias calculadas e seus respectivos valores experimentais nas diferentes condições de reação. Os valores estão em KJ/mol.

| ESTRUTURAS<br>Ref. code* | $\Delta H$ (kJ/mol)**<br>Experimental | $\Delta H$ (kJ/mol) Calculado |        |        |        |        |        |        |        |
|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                          |                                       | COSMO                         |        |        |        | THERMO |        |        |        |
|                          |                                       | AM1                           | PM3    | PM6    | RM1    | AM1    | PM3    | PM6    | RM1    |
| CHAIPL <sup>a</sup>      | -26,30                                | 16,08                         | 288,75 | -14,24 | -22,25 | 6,43   | 5,83   | -34,02 | 24,30  |
| GEVTOQ <sup>b</sup>      | -10,0 $\pm$ 1,0                       | -74,01                        | -72,01 | -25,82 | -44,81 | -9,17  | -20,58 | -31,75 | 1,98   |
| PUPTEZ <sup>a</sup>      | -16,20                                | -26,23                        | -53,80 | -0,88  | -91,71 | -8,74  | -25,91 | -29,04 | -4,60  |
| WEXKOZ <sup>b</sup>      | -20,1 $\pm$ 0,2                       | 6,39                          | -9,72  | 23,80  | -31,12 | -5,98  | -26,64 | -18,10 | -5,26  |
| DEBGOG <sup>c</sup>      | -13,80                                | -37,53                        | -40,97 | -12,22 | -55,34 | -22,25 | -51,27 | -18,25 | 33,79  |
| KUTKOZ <sup>d</sup>      | -10,00                                | -90,29                        | 119,09 | -67,43 | -99,15 | -23,35 | -47,12 | -54,67 | -2,33  |
| POVSIC <sup>e</sup>      | -4,4 $\pm$ 0,2                        | -29,02                        | -95,13 | -46,56 | -39,28 | -29,14 | -55,88 | -41,95 | -10,23 |
| YIYSOO <sup>d</sup>      | -15,00                                | 16,19                         | -50,48 | 153,69 | -2,76  | -18,97 | -44,79 | -59,51 | -4,97  |

\*Complexos calculados para valores de  $\Delta H$  experimentais por diferentes técnicas (calorimetria, potenciometria, UV).

\*\* Valores de  $\Delta H$  experimental retirados da ref. [Rekharsky, M. V., Inoue, Y., Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins [84].

<sup>a</sup>  $\Delta H$  obtido a 298 K em H<sub>2</sub>O.

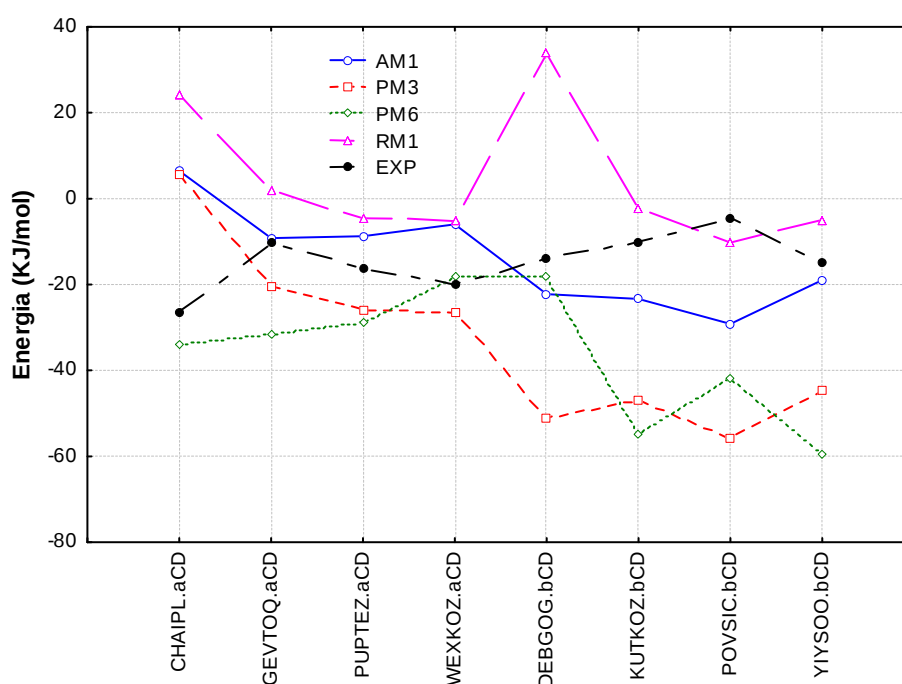
<sup>b</sup>  $\Delta H$  obtido a 298 K em H<sub>2</sub>O (pH 3.8 - 4.5).

<sup>c</sup>  $\Delta H$  obtido a 303 K em H<sub>2</sub>O.

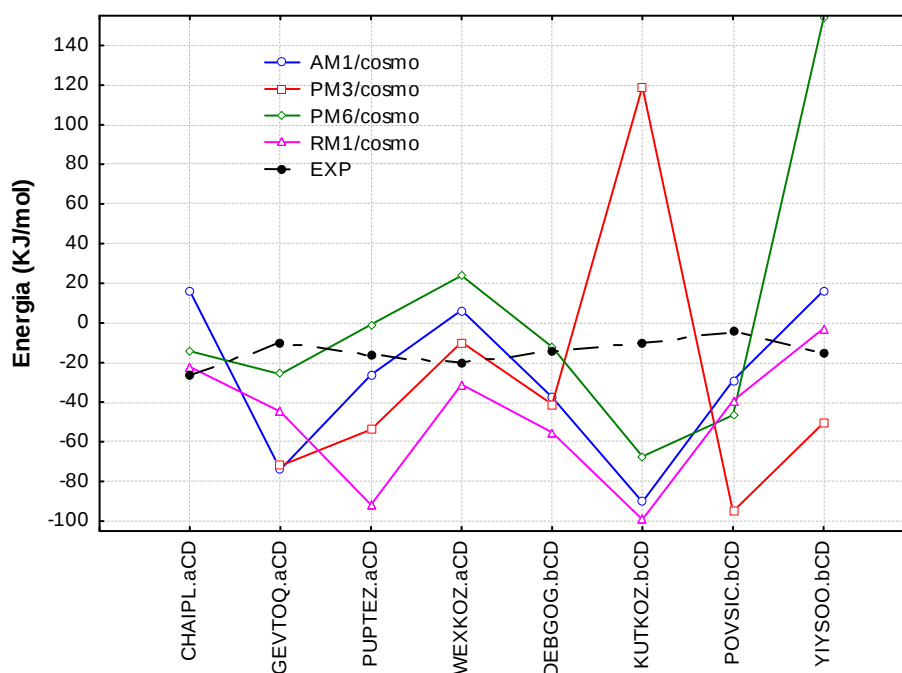
<sup>d</sup>  $\Delta H$  obtido a 298 K em H<sub>2</sub>O (0.1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 0.5M NaSO<sub>4</sub>).

<sup>e</sup>  $\Delta H$  obtido a 298 K em H<sub>2</sub>O (pH ~ 6.9).

Colocando graficamente os valores da tabela acima, é possível analisar mais significativamente tais resultados. Observando as figuras 4.14 e 4.15, nota-se até valores positivos em alguns complexos, tanto nos cálculos em fase gasosa, quanto em meio aquoso, o que indica geometrias menos estáveis adotadas pelos complexos, com ou sem a presença de água no meio reacional.



**Figura 4.14** - Comparação entre as energias obtidas de cálculos em fase gasosa (THERMO) com os respectivos valores experimentais.

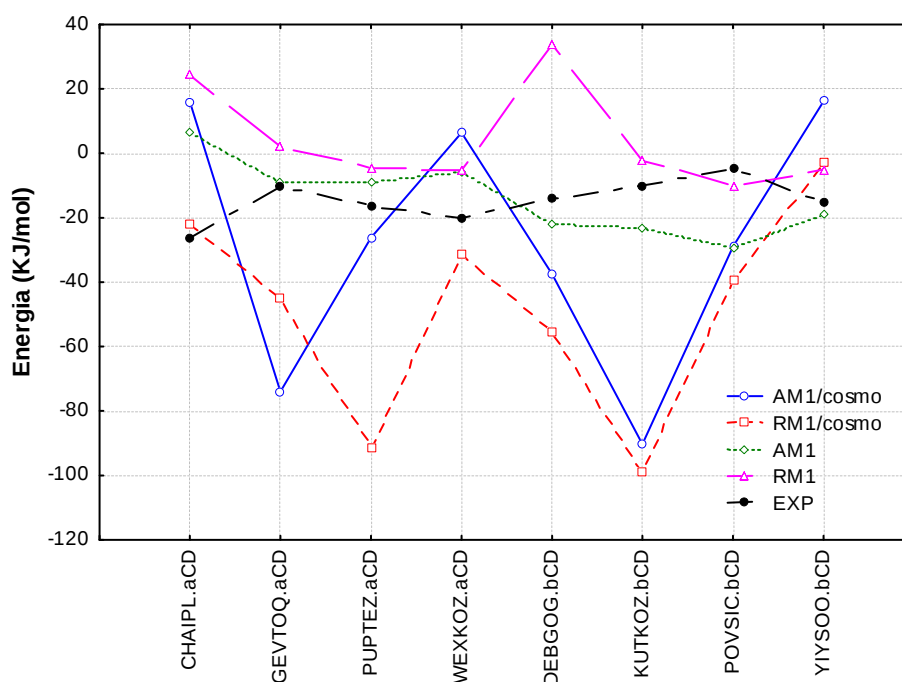


**Figura 4.15** - Comparação entre as energias obtidas de cálculos em meio aquoso (COSMO) com os respectivos valores experimentais.

No entanto, fazendo uma comparação entre as diferentes condições estudadas (fase gasosa e meio aquoso), dá pra se ter uma melhor comparação entre os resultados de energia obtidos para os diferentes métodos. Observando as figuras 4.14 e 4.15, é possível até sugerir que, de modo geral, nestes complexos, os métodos AM1 e RM1 fornecem energias de reação em cada complexo, mais satisfatórias em relação aos valores experimentais, tanto em fase gasosa (figura 4.14), quanto em meio aquoso (figura 4.15).

Na figura 4.16, é feito uma comparação entre os melhores métodos, nas diferentes condições estudadas (fase gasosa e meio aquoso) apresentados nas figuras 4.14 e 4.15, onde pode-se sugerir que exatamente os métodos AM1 e RM1 em fase gasosa, dão a melhor descrição da energia estrutural nos complexos estudados.

Este resultado talvez sugira que o efeito explícito do solvente não seja importante, ou simplesmente, não contribui significativamente para a energia de estabilização do sistema ( $\Delta H_{comp.}$ ), mesmo levando-se em consideração as condições experimentais.



**Figura 4.16** - Comparação entre os melhores resultados de energia dos cálculos em meio aquoso (figura 4.14) e fase gasosa (figura 4.15), com os resultados experimentais.

Todos os resultados apresentados demonstram que comparações com resultados experimentais é importante para se investigar a exatidão com que os métodos teóricos são capazes de fornecer a estes dados, mediante as resoluções das funções de onda presentes nas metodologias teóricas.

A partir daqui, podemos utilizar os resultados da proposta do melhor método, obtidos em fase gasosa com os cálculos estruturais e de energia (THERMO) nos diferentes sistemas de  $\alpha$  e  $\beta$ -CDs, como proposição para através de uma metodologia teórica investigar o comportamento sistemático destes sistemas complexados com diferentes perturbadores endócrinos comuns em estações de tratamento de esgotos em termos de estabilidade e valores energéticos, também em fase gasosa. Essa se tornou, portanto, mais uma proposta de estudo na sequência do nosso trabalho.

## 4.2 FORMAÇÃO DOS COMPLEXOS COM OS ESTERÓIDES ESTUDADOS.

### 4.2.1 Cálculo da Energia de Inclusão: Análise Estrutural.

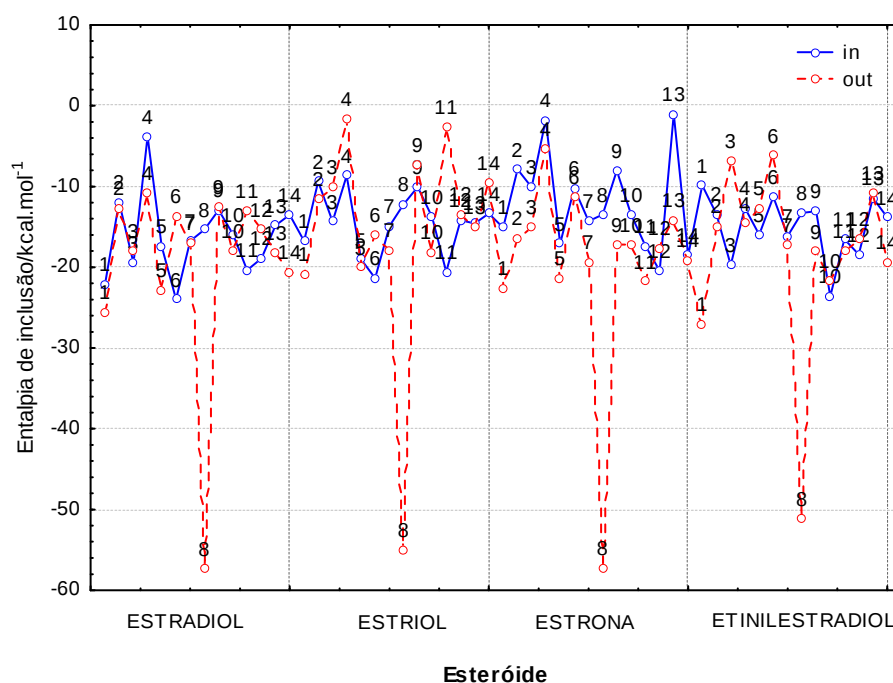
Para os cálculos dos complexos de inclusão hospedeiro/convidado, usamos 4 esteróides (Estradiol, Estrona, Etinilestradiol, Estriol) como convidados, e como hospedeiros a  $\beta$ -CD original e mais 13  $\beta$ -CDs modificadas. Duas possíveis orientações ou modos de inclusão foram considerados no processo de inclusão de cada convidado. A estes modos de inclusão denominamos “arranjo *in* e *out*”. Para cada complexo, nestes dois arranjos resultantes, as Energias de Inclusão ( $E_{\text{dip-dip}}$ ) dos 56 complexos formados, foram calculadas utilizando o Hamiltoniano PM3. Estes resultados estão apresentados na figura 4.17 e os respectivos dados de Energia para cada complexo estão apresentados na tabela 4A do Apêndice.

As energias de estabilização ou simplesmente energia de Inclusão ( $\Delta_I H$ ) foram obtidas pela diferença entre a energia de inclusão do complexo (CD/E), e a soma das energias do Esteróide livre e da CD livre, conforme equação abaixo:

$$\Delta_I H = (\Delta_f H_{\text{CD/E}}) - (\Delta_f H_{\text{E}} + \Delta_f H_{\text{CD}}) \quad (7)$$

Os valores de entalpia de inclusão ( $\Delta_I H$ ) refletem a estabilidade do complexo (CD/Esteróide), sendo assim, quanto menor o  $\Delta_I H$ , mais estável é o complexo. Observando a figura 4.17 nota-se que em todos os 56 complexos estudados os valores de  $\Delta_I H$  foram negativos, o que em termos de entalpia evidencia estabilidade do complexo.

A figura 4.17, mostra claramente que os complexos formados com a CD(8), a 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD, são os que apresentam  $\Delta_f H$ , significativamente, mais baixas dentre todos os complexos de inclusão, formados entre os esteróides e CDs estudados. Nestes estudos, em fase gasosa, a 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD apresenta um valor de  $\Delta_f H$  de -57,31 kcal/mol no complexo de inclusão formado com o Estradiol, de -57,20 kcal/mol com a Estrona, de -55,06 kcal/mol com o Estriol e -51,11 kcal/mol com o Etinilestradiol.



**Figura 4.17** - Entalpias de Inclusão ( $\Delta_f H$ ) calculadas nos arranjos *in* e *out*, para os complexos de inclusão formados com os Esteróides estudados.

Ainda a partir da figura 4.17, o valor médio das entalpias de inclusão ( $\Delta_f H$ ) ficou entorno de -16,0 kcal.mol<sup>-1</sup>, (excetuando-se os valores de  $\Delta_f H$  para os complexos de inclusão com CD(8)).

De um modo geral, os resultados apresentados na figura 4.17 mostram que, em valores energéticos, os complexos de inclusão formados com 13 das 14 CDs, apresentam valores de  $\Delta_I H$  num intervalo entre 0 e -30 kcal/mol, para os dois arranjos *in/out*.

Os cálculos sugerem que, no geral, o arranjo estrutural energeticamente mais favorável corresponde ao arranjo *out* (figura 4.17). De fato, tal arranjo ocorre para aproximadamente 93% dos complexos formados com o Estradiol, 64% com a Estrona, 57% com o Etinilestradiol e 50% com o Estriol.

Nossos resultados mostraram ainda que apenas para os complexos formados com a CD(12), a 2,6-di-O-metil $\beta$ CD, a configuração mais estável foi o arranjo *in*, para todos os esteróides estudados.

Por outro lado, na tabela 4.2 apresentamos resultados obtidos experimentalmente, disponíveis na literatura, para alguns dos complexos CD/Esteróides estudados neste trabalho. Tais resultados são referentes à Entalpia de inclusão  $\Delta_I H^{\text{exp}}$  e energia de Gibbs de inclusão,  $\Delta_I G^{\text{exp}}$ , obtidas experimentalmente [85], numa mistura metanol/água, além da constante de associação  $K_a$ , em  $\text{L.mol}^{-1}$  [86], e da razão entre os fatores de retenção,  $k_0/k_{10}$  [87], obtidos a temperatura de 60°C e 0°C.

**Tabela 4.2** - Comparação entre propriedades calculadas e obtidas experimentalmente para os complexos CD/Esteróide nos arranjos *in* e *out*.

| Ciclodextrina | Esteróide | $\Delta_I H$<br><i>in</i> | $\Delta_I H$<br><i>out</i> | $k_0/k_{10}$ | $\Delta_I G^{ex}$ | $\Delta_I H^{ex}$ | $K_a$ |
|---------------|-----------|---------------------------|----------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------|
| 2-OHpropilC2  | E1        | -23,97                    | -13,64                     | 1,41(3,01)   | -                 | -                 | 112   |
|               | E2        | -10,22                    | -11,18                     | -            | -                 | -                 | 64    |
|               | -         | -                         | -                          | -            | -                 | -                 | -     |
|               | E4        | -21,35                    | -15,94                     | 1,25(2,04)   | -                 | -                 | -     |
| 2-OHpropilC6  | E1        | -16,74                    | -16,91                     | -            | -                 | -                 | -     |
|               | E2        | -14,28                    | -19,31                     | 1,28(1,98)   | -                 | -                 | -     |
|               | -         | -                         | -                          | -            | -                 | -                 | -     |
|               | E4        | -14,88                    | -17,85                     | -            | -                 | -                 | -     |
| $\beta$ CD    | E1        | -14,81                    | -18,18                     | 1,28(10,26)  | -15,6             | -37,2             | -     |
|               | E2        | -1,01                     | -14,16                     | 1,23(5,92)   | -14,4             | -33,5             | -     |
|               | E3        | -14,56                    | -15,03                     | 1,22(2,64)   | -15,4             | -35,6             | -     |
|               | E4        | -11,42                    | -10,76                     | -            | -14,5             | -33,1             | -     |

Os códigos E1, E2, E3 e E4 mostrados na tabela 4.2, refere-se aos Esteróides: Estradiol, Estrona, Etinilestradiol e Estriol, respectivamente.  $\Delta_I H$ ,  $\Delta_I H^{exp}$ ,  $\Delta_I G^{exp}$  estão em kcal.mol<sup>-1</sup>;  $K_a$  em L.mol<sup>-1</sup>; e a razão entre os fatores de retenção  $k_0/k_{10}$  representam as duas temperaturas, 60°C e 0°C, além disso,  $k_0$  significa sem a CD, já o  $k_{10}$  significa 10mM da CD. Os valores para  $k_0/k_{10}$  entre parêntesis, mostrados na tabela 4.1, refere-se à temperatura de 0°C. Tal razão está diretamente relacionada com o número de mols do soluto presente na fase móvel, e pode ser usada como uma medida da intensidade da interação hospedeiro/convidado, quanto maior a razão maior a intensidade de interação.

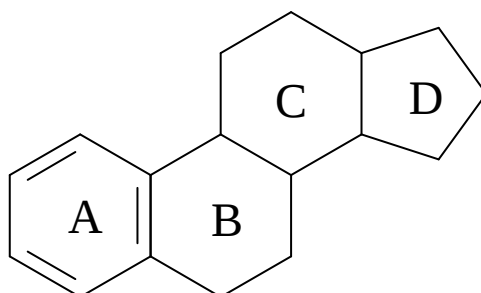
Observando a tabela 4.2, podemos notar que todos os dados experimentais (últimas quatro colunas) demonstram uma maior interação das CDs (seja original ou modificada), com o Estradiol (E1), do que com a Estrona (E2). Estes resultados estão qualitativamente de acordo com os nossos resultados calculados, na medida em que, a

maior interação  $\beta$ CD/Estradiol é para o arranjo *out* com  $\Delta_f H$  calculado de  $-18,18 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , enquanto a interação com a Estrona (E2), para o mesmo arranjo, é de  $-14,16 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Tal resultado se repete para a CD substituída 2-OHpropil, onde a interação mais forte é para o Estradiol (E1) com  $-23,97 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , e a interação com a Estrona (E2) é de  $-19,31 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

Comparando o  $\Delta_f H$  calculado com o  $\Delta_f H$  experimental ( $\Delta_f H^{\text{exp}}$ ) da tabela 4.2, nota-se que há uma inversão na posição para os complexos de  $\beta$ CD com Estriol (E4) e com o Etinilestradiol (E3), onde o resultado experimental apresenta o Etinilestradiol (E3) com a segunda maior interação, e o Estriol (E4) com a menor intensidade de interação dentre os quatro esteróides estudados. Os cálculos com o método semiempírico PM3 sugere o inverso para o Etinilestradiol (E3).

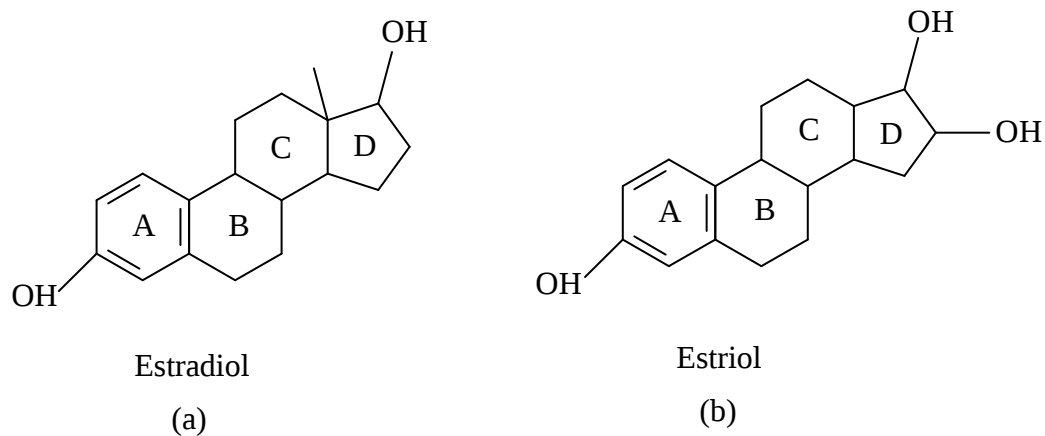
Deste modo, ainda a partir da tabela 4.2, é possível relacionar, de forma qualitativa, os dados experimentais dos fatores de retenção a  $0^\circ\text{C}$  e  $60^\circ\text{C}$  para os complexos com a  $\beta$ CD, com a intensidade de interação discutida acima. Desta análise, nota-se que os fatores de retenção na temperatura mais alta ( $60^\circ\text{C}$ ), estão de acordo com a entalpia experimental ( $\Delta_f H^{\text{exp}}$ ), enquanto que na temperatura mais baixa ( $0^\circ\text{C}$ ), os dados estão em acordo com as entalpias calculadas ( $\Delta_f H$ ). Sendo assim, quanto maior o fator de retenção, maior a intensidade de interação CD/Esteróide. O mesmo comportamento ocorre quando comparamos os dados para 2-OHpropil. Para o complexo formado com a Estrona (E2) a  $60^\circ\text{C}$ , a intensidade de interação é mais forte do que a interação com o Estriol, no entanto, a  $0^\circ\text{C}$  a ordem se inverte, tais resultados indicam que os nossos cálculos concordam qualitativamente bem com os dados experimentais a baixa temperatura, mas é sempre bom tomar decisões tendo em vistas que os erros médios do PM3 para moléculas orgânicas é na faixa de  $5,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  [83].

A partir daí, uma análise estrutural de cada esteróide se torna importante. A figura 4.18 representa a estrutura química do esqueleto básico de uma molécula de esteróide, sendo os anéis A, B, C e D idênticos para os quatro esteróides estudados.

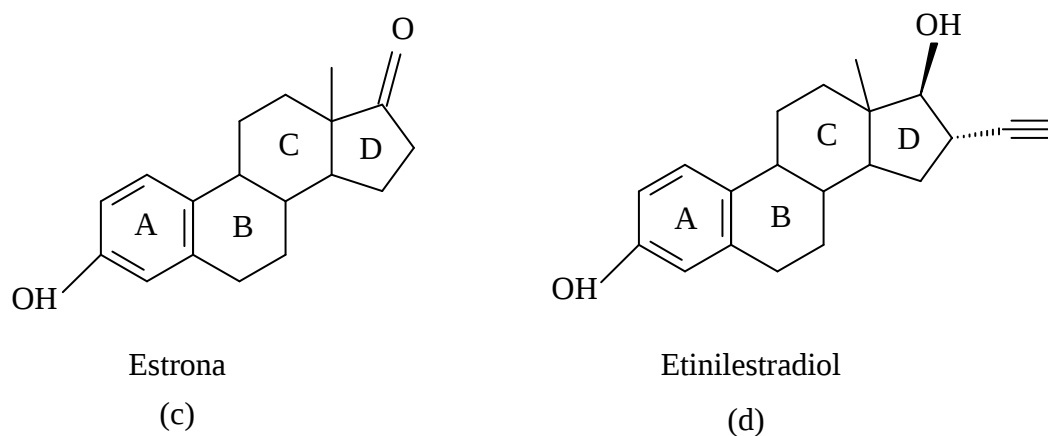


**Figura 4.18** – Estrutura química para o esqueleto básica da molécula de esteróides, com a respectiva nomenclatura de A a D.

Desta análise estrutural para cada esteróide, verifica-se que no arranjo *in*, onde o anel A do esteróide está incluído na cavidade da CD, as energias são nitidamente maiores, o que evidencia não ser este o arranjo mais favorável para os complexos formados. Nas figuras 4.19 e 4.20, estão representadas as estruturas químicas para o Estradiol, o Estriol, a Estrona e o Etinilestradiol. A parte mais hidrofóbica nestas estruturas está representada pelos anéis C e D e seus substituintes, e é justamente esta parte que está incluída na cavidade da CD no arranjo *out*. Este resultado é justificado em termos de semelhanças químicas onde a parte mais hidrofóbica dos esteróides interage mais fortemente com a cavidade hidrofóbica da CD, em contrapartida sua parte menos hidrofóbica fica em contato com o meio externo, teoricamente mais hidrofílico. Tal resultado sugere, de forma qualitativa, que o efeito hidrofóbico seja um dos fatores responsáveis pelas interações mais significativas, as quais contribuem para a estabilização destes complexos.



**Figura 4.19-** Representação das estruturas para o Estradiol (a) e do Estriol (b).

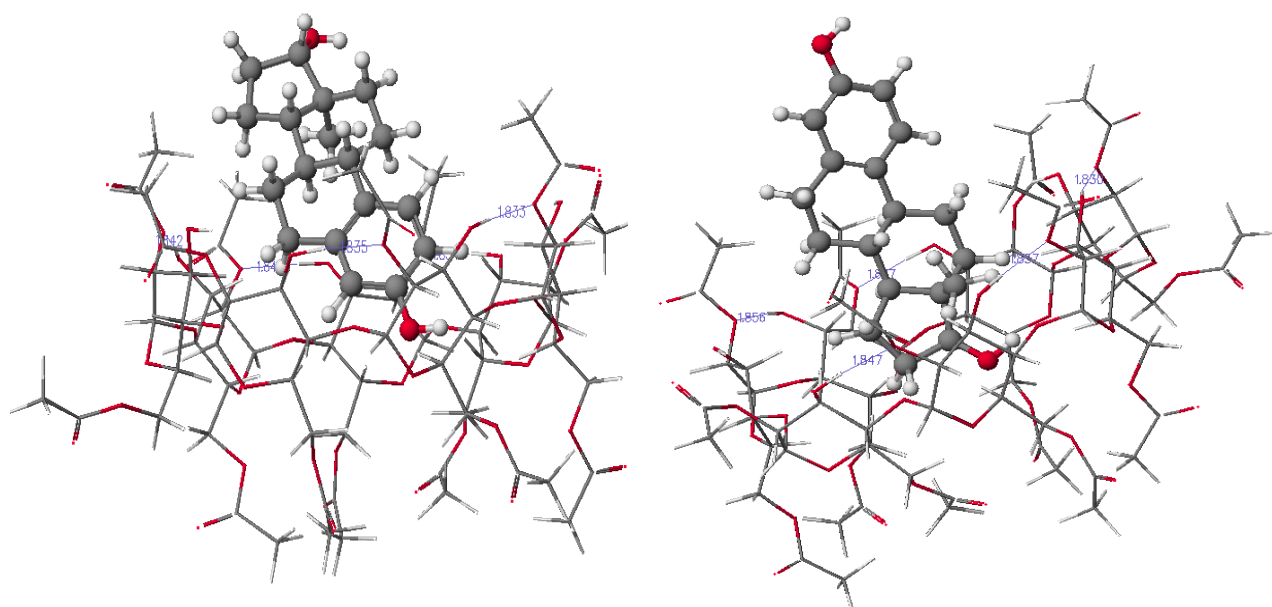


**Figura 4.20** - Representação estrutural para a Estrona (c) e o Etinilestradiol (d).

Sabe-se que existem forças que controlam ou direcionam o processo de inclusão para os complexos a base de CDs, e estas forças são frequentemente atribuídas a interações como Ligações de Hidrogênio (LH), dipolo-dipolo, Efeito Hidrofóbico, Transferência de Cargas, Forças de Van der Waals etc. Deste modo, para entender quais fatores contribuíram para os valores de  $\Delta_f H$  que reflete numa maior estabilidade adquirida pelos complexos formados com a CD(8) - 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD - analisamos as LHs e as energias resultantes da interação dipolo-dipolo ( $E_{\text{dip-dip}}$ ).

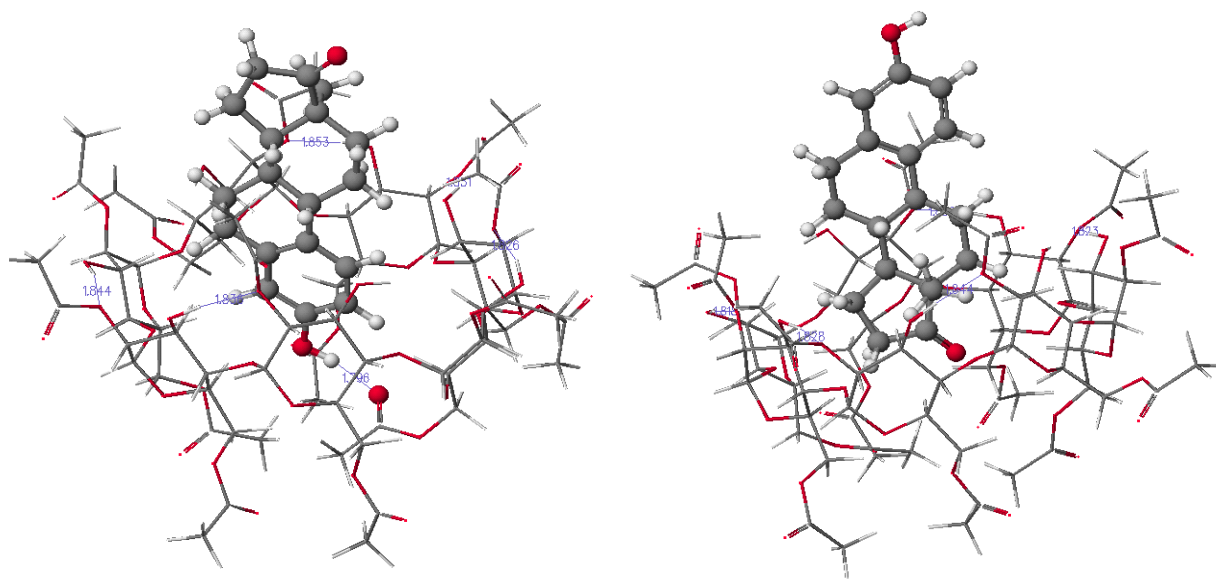
#### 4.2.2 Análise das Ligações de Hidrogênio (LH) nos complexos com a CD8.

Observando os complexos de inclusão formados a partir da CD(8), 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD, com esteróide Estradiol (figura 4.21), nota-se, que nenhuma ligação de hidrogênio (LH) intra ou intermolecular é estabelecida entre esteróide e CD, em nenhum dos arranjos *in/out*. O que evidencia que neste sistema não há contribuição de LHs para a energia de estabilização do complexo.



**Figura 4.21** - Geometrias otimizadas no nível PM3 para o complexo de inclusão com a 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8) e o Estradiol no arranjo *in* (esquerda) e *out* (direita).

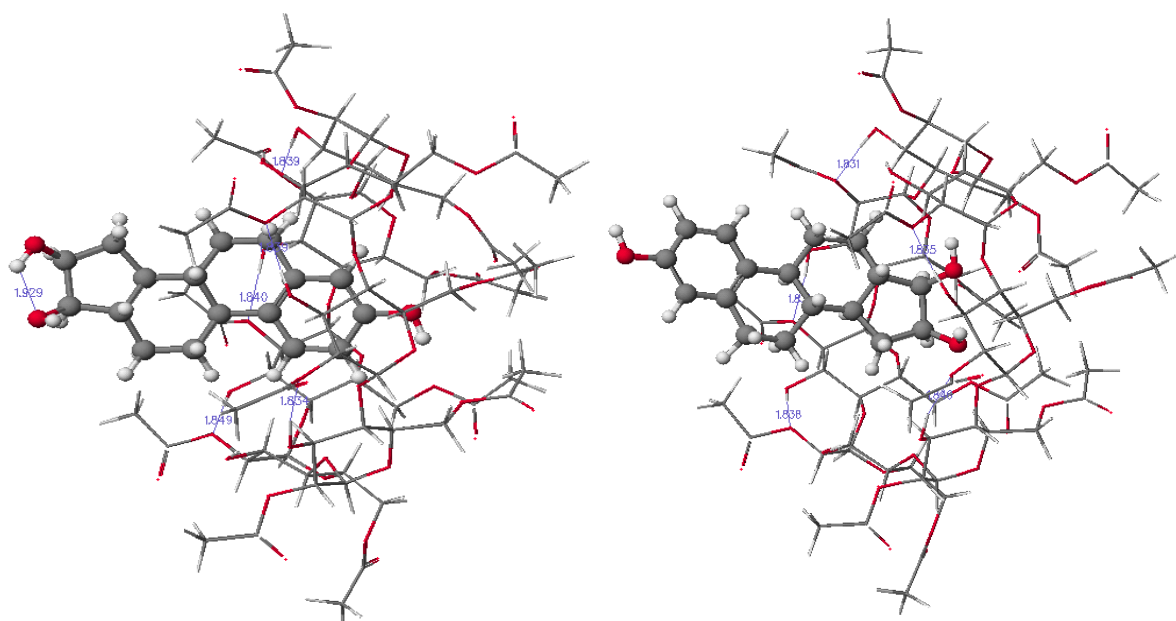
Para o esteróide Estrona, representado na figura 4.22, considerando o tipo *in*, observa-se nitidamente uma LH intermolecular estabelecida com a CD(8). O grupo OH do anel A deste esteróide está envolvido numa LH intermolecular com o átomo de oxigênio do grupo acetil pertencente ao C6 da 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8), com um  $r(\text{H}\cdots\text{O})$  de 1,79 Å. Já o arranjo *out*, nenhuma LH inter ou intramolecular é observada. Neste caso, a LH estabelecida favorece o arranjo *in*, no entanto, este é o arranjo menos estável energeticamente, sendo assim, novamente, a contribuição para a estabilidade do sistema, supostamente, não vem da LH.



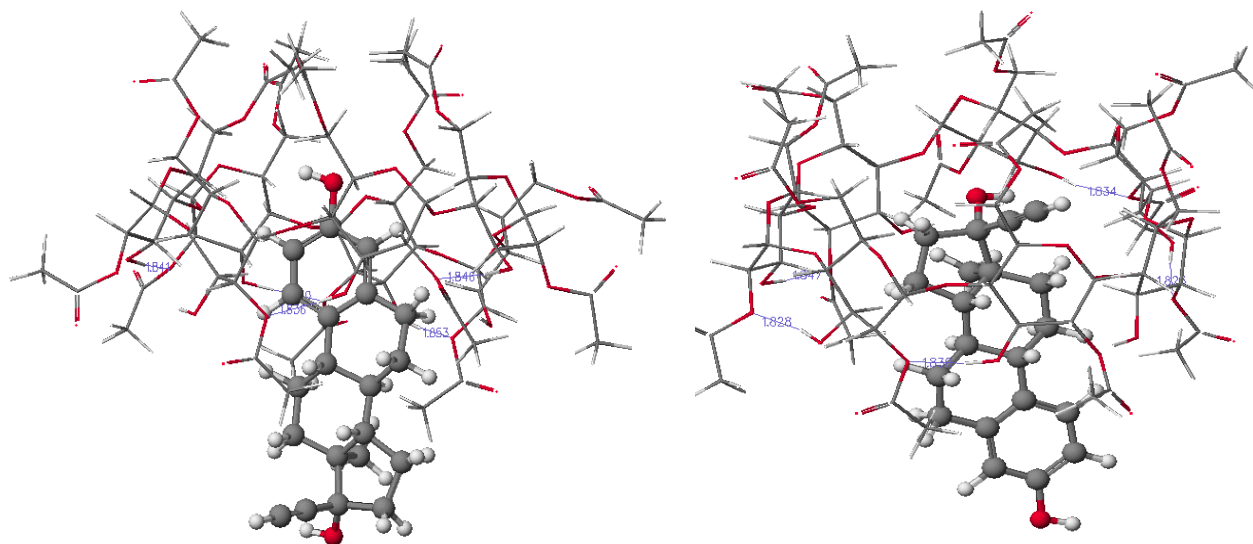
**Figura 4.22** - Geometrias otimizadas no nível PM3 para o complexo de inclusão com 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8) e o Estrona nos arranjos *in* (esquerda) e *out* (direita).

Para o complexo formado com o Estriol (figura 4.23) os dois grupos OH substituintes do anel D, para o arranjo *in*, onde os seus dois grupos OH estão fora da cavidade da 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8), estão envolvidos por uma LH intramolecular (OH---OH). No arranjo *out*, onde os grupos OH penetram na cavidade, não há LH estabelecida. Deste modo, como não há LHs entre hospedeiro e convidado, mais uma vez a LH não contribui para a estabilização do complexo de inclusão.

E finalmente, para o esteróide Etinilestradiol (figura 4.24), novamente, nenhuma LH intra ou intermolecular é estabelecida entre esteróide e CD, em nenhum dos arranjos *in/out*. Novamente, nenhuma contribuição advém dessas interações para as energias de estabilização dos complexos ( $\Delta_f H$ ).



**Figura 4.23** - Geometrias otimizadas no nível PM3 para o complexo de inclusão com 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8) e o Estriol nos arranjos *in* (esquerda) e *out* (direita).



**Figura 4.24** - Geometrias otimizadas no nível PM3 para o complexo de inclusão com 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD (CD8) e o Etinestradiol nos arranjos *in* (esquerda) e *out* (direita).

É importante considerar que em ambos os modos de inclusão, *in* e *out*, as interações por LHs presentes nestes complexos, poderiam desempenhar papel importante na estabilização dos complexos. No entanto, os resultados obtidos da análise destas LHs apresentadas nas figuras 4.21, 4.22, 4.23 e 4.24, mostram que, de modo geral, estas interações não explicam os valores de  $\Delta_f H$  resultantes. Para o complexo formado entre a CD(8) e a Estrona, o  $\Delta_f H$  de -57,20 kcal/mol poderia ser justificado pela contribuição dessas LHs. No entanto, os complexos com o Estradiol ( $\Delta_f H$  de -57,31 kcal/mol), com Estriol ( $\Delta_f H$  de -55,06 kcal/mol) e com Etinilestradiol ( $\Delta_f H$  -51,11 kcal/mol), tais valores de energia não refletem qualquer contribuição de LHs entre CD/esteróide. Sendo assim, tais resultados sugerem que não existe relação entre tais LHs e a grande estabilidade apresentadas por estes complexos.

Ainda a partir das estruturas mostradas nas figuras 4.1 4.22, 4.23 e 4.24, nota-se que a geometria da CD8 apresenta deformações nítidas quando se compara os arranjos *in* e *out* após a inclusão. Isto sugere que apesar do tamanho razoavelmente pequeno das moléculas de esteróide, mudanças sensíveis são visíveis na geometria desta CD, o que por sua vez reflete nos valores de energias de inclusão obtidos para estes complexos.

#### 4.2.3 Análise do cálculo de energia da interação dipolo-dipolo ( $E_{\text{dip-dip}}$ ).

Todas as CDs e convidados estudados são moléculas neutras com momento de dipolo permanente. Desta forma dentre as interações eletrostáticas mais importantes (íon-íon, íon-dipolo e dipolo-dipolo) destaca-se apenas a interação entre dipolos. Tal interação é muitas vezes citada como extremamente importante na descrição da orientação do convidado dentro da cavidade da CD [88]. Infelizmente, na literatura há poucos trabalhos teóricos que tratam desta interação [89]. Uma das dificuldades encontrada neste tipo de cálculo é que os programas disponíveis para este fim calculam o dipolo para este tipo de sistema (CD/convidado), como se o complexo fosse uma única molécula, isto significa que não são computados os valores de cada dipolo por

molécula, separadamente. Por esta razão, é que na literatura não é comum encontrar trabalhos onde essas interações dipolo-dipolo são calculadas, o que não ocorre com cálculos de outras propriedades como, por exemplo, calor de formação.

No intuito de calcular essa interação, inicialmente, calculamos as cargas atômicas parciais de cada átomo a partir do potencial eletrostático usando o método semiempírico implementado no MOPAC2007. Ignorou-se, num primeiro momento, a transferência de carga de uma espécie para outra, a fim de calcular a energia de interação dipolo-dipolo. Todos os dipolos foram colocados no centro de massa da CD e do esteróide.

A energia de interação entre os momentos de dipolares da molécula de CD ( $\mathbf{p}_{CD}$ ) e do Esteróide ( $\mathbf{p}_E$ ) a uma distância  $r$  foi calculado segundo a equação:

$$E_{dip-dip} = \frac{1}{R^3} [ \mathbf{p}_1 \cdot \mathbf{p}_2 - 3(\mathbf{p}_1 \cdot \mathbf{r})(\mathbf{p}_2 \cdot \mathbf{r}) ] \quad (8)$$

onde:

$r$  = distância cm-cm;

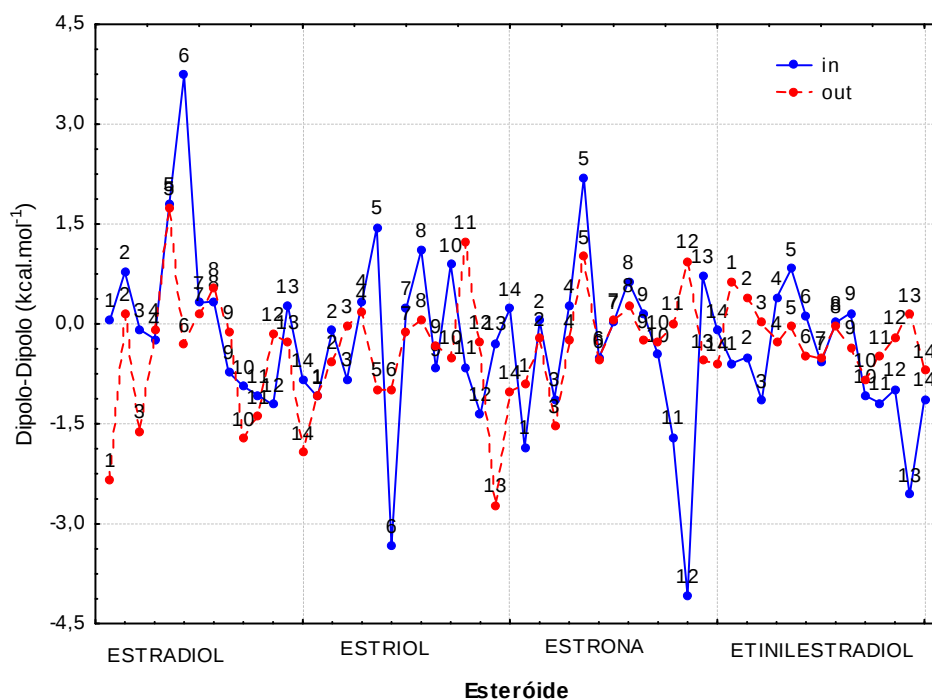
$\mathbf{p}_1 \cdot \mathbf{r}$  = projeção do dipolo da molécula de CD na direção do vetor  $\mathbf{R}$ ;

$\mathbf{p}_2 \cdot \mathbf{r}$  = projeção do dipolo da molécula de esteróide (E) na direção do vetor  $\mathbf{R}$ ;

$\mathbf{p}_1 \cdot \mathbf{p}_2$  = produto interno entre os dipolos na CD e E.

Isto deixa claro que a energia potencial entre as duas moléculas polares depende da distância e do ângulo entre os momentos dipolares.

Na figura 4.25 estão apresentados, graficamente, os dados da tabela 5A do Apêndice, referentes às Energias da interação dipolo-dipolo ( $E_{dip-dip}$ ) para os 4 esteróides com as 14 CDs estudadas. Tais resultados demonstram que a contribuição da energia dos dipolos ( $E_{dip-dip}$ ) para os valores de Energia de estabilização dos complexos ( $\Delta_I H$ ) varia de -4,0 a +4,0 kcal.mol<sup>-1</sup>, para os dois arranjos *in/out*. Isto demonstra que, para os sistemas calculados, a contribuição das interações dipolo-dipolo para estabilização dos complexos de inclusão foi de no máximo 25%, aproximadamente.



**Figura 4.25** - Energias da interação dipolo-dipolo ( $E_{dip-dip}$ ) calculadas para as configurações *in* e *out* dos complexos de inclusão formados com os Esteróides estudados.

Observando a figura 4.25 mais uma vez, e ainda a partir dos dados apresentados na tabela 5A do Apêndice, é possível notar que, aproximadamente 44% destes valores são positivos, e 56% são negativos para o arranjo *in*. Já para o arranjo *out*, aproximadamente 28% destes valores são positivos, e os outros 72% são negativos. Levando-se em consideração que quanto mais negativo for o valor de  $E_{dip-dip}$ , mais a interação dipolo-dipolo contribui para a estabilização dos complexos e que, quanto mais positivo o  $E_{dip-dip}$ , mais contribui para a desestabilização do complexo, é possível afirmar que para 72% dos sistemas com o arranjo *out*, as interações dipolo-dipolo contribuíram, significativamente, para a estabilização destes complexos neste arranjo. Estes resultados mostram ainda, que as interações dipolo-dipolo favorecem a estabilização dos complexos na mesma direção que a entalpia de inclusão, a qual também aponta o arranjo *out*, no geral, como o mais estável.

#### 4.2.4 Análise do Efeito Hidrofóbico ( $\log P$ ).

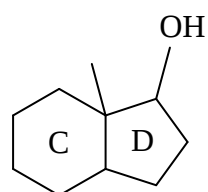
Uma visão bem familiar de hidrofobicidade é dada pelo experimento simples de gotas de óleo dispersas em água. É comum, observar as gotas se juntarem em uma simples gota, bem maior. Um processo análogo acontece no nível atômico: moléculas apolares tendem a se juntarem em água. Essa associação é chamada hidrofobicidade. Ou seja, é uma interação atrativa entre moléculas apolares em água e tem um papel central na estabilidade de estrutura biológica em meio aquoso.

A variação positiva, em geral, da entalpia e da entropia na associação de moléculas apolares tem se apresentado por muito tempo como uma marca das interações hidrofóbicas. De acordo com esses resultados, o fato da maioria das mudanças na entalpia e entropia das reações de complexação com CD e convidados serem negativas indicam que possivelmente, efeitos hidrofóbicos não são importante para este tipo de sistemas.

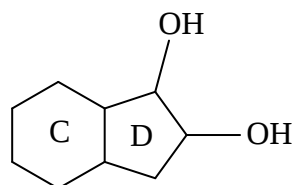
Como o interior da cavidade é mais apolar do que a parte externa da CD, é difícil de entender a razão pela qual a interação hidrofóbica não contribui de forma significativa para a complexação destes sistemas. Neste sentido, vários questionamentos surgiram de como tal observação experimental teria sido feita com moléculas convidadas pouco hidrofóbicas? Para responder a este questionamento, alguns experimentos com moléculas muito hidrofóbicas foram realizados, e os resultados mostraram que o sistema continuou apontando que as mudanças na entropia continuavam negativas [90].

Como já foi mencionado, as mudanças nestas propriedades termodinâmicas não podem ser atribuídas, em geral, a uma única interação, muitas interações que não hidrofóbicas também estão envolvidas. Portanto, o total de entalpia e entropia negativa não indica que qualquer outra interação é mais importante que a hidrofóbica, uma vez que tais interações, assim como a exclusão de moléculas de água da cavidade também contribui de forma negativa para a entropia de complexação. O fato é que esses motivos associados a outros como a adição de co-solventes orgânicos leva a uma diminuição na intensidade de complexação e, estudos de correlação entre a hidrofobicidade dos substituintes nos convidados também aumentam a intensidade de complexação [91]. Os parâmetros de hidrofobicidade incluem o coeficiente de partição  $\log P$  e área de superfície hidrofóbica [92, 93].

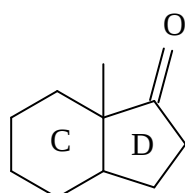
Utilizando a idéia supracitada, utilizamos o programa ALOGPS [94], o qual foi desenvolvido usando o método de redes neurais associativas, para calcular o  $\log P$  dos esteróides estudados, divididos em partes, as quais estão apresentadas na figura 4.26. Na figura 4.26, os anéis A e B, parte (e), são comuns para todos os esteróides. É importante ressaltar, que o estudo apresentado aqui foi enfatizado nos anéis C e D, já que são diferentes para todos os esteróides, e por consequência seus substituintes influenciam diferentemente na intensidade de complexação.



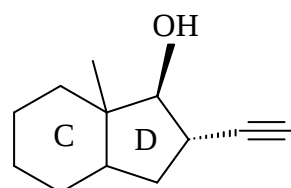
(a) Estradiol: anéis C e D.



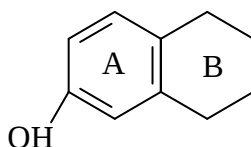
(b) Estriol: anéis C e D.



(c) Estrona: anéis C e D.



(d) Etinilestradiol: anéis C e D.



(e) Anéis A e B comuns a todos os Esteróides

**Figura 4.26** – Estruturas de cada Esteróide separadas para o cálculo do logP: anéis C e D {(a)-(d)} de cada esteróide, separadamente; anéis A e B (e), comum a todos os esteróides.

Os resultados dos coeficientes de partição, ( $\log P$ ) por partes dos esteróides, estão apresentados na tabela 4.3, juntamente com os percentuais que demonstram a preferência pelo arranjo *out*, em termos de  $\Delta_i H$ . Vale relembrar que o arranjo *out* é aquele no qual os anéis C e D penetram na cavidade da CD.

**Tabela 4.3** - Coeficiente de partição dos anéis C e D para os 4 esteróides, com seus respectivos percentuais de maior estabilidade correspondente ao arranjo *out*, dos 56 complexos de inclusão estudados.

| <b>ESTERÓIDE</b> | <b><i>log P</i></b> | <b>% <i>out</i></b> |
|------------------|---------------------|---------------------|
| Estradiol        | 2,43-2,76           | 93                  |
| Estrona          | 2,18-2,64           | 64                  |
| Etinilestradiol  | 1,93-2,73           | 57                  |
| Estriol          | 1,39-1,44           | 50                  |

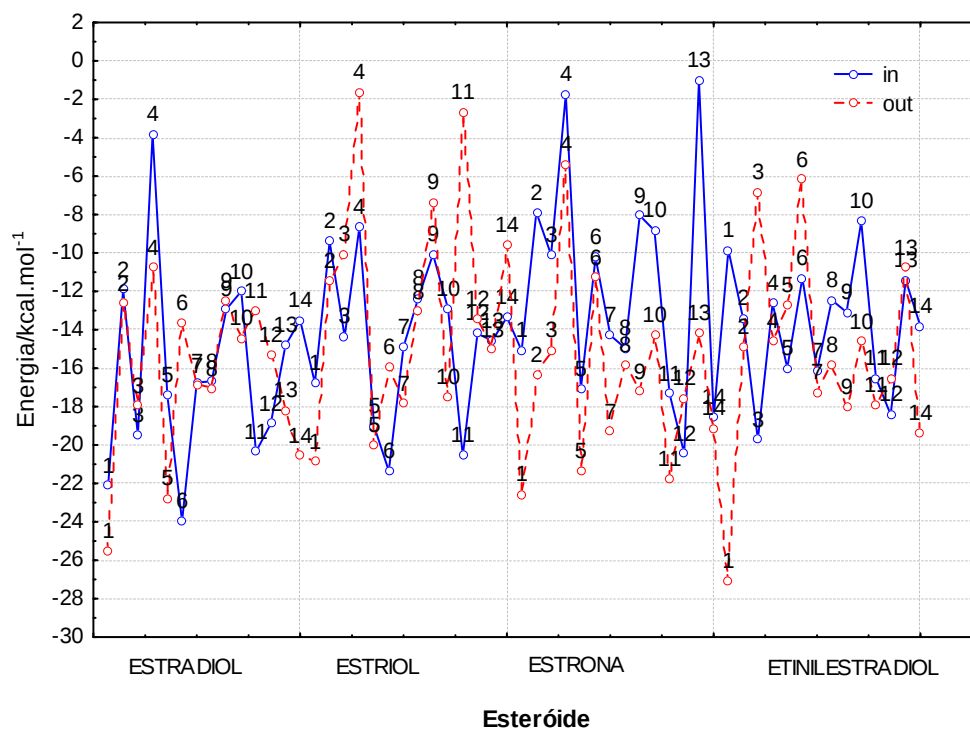
Pela tabela 4.3, nota-se que a faixa de *log P* mais extensa é para o etinilestradiol e que há uma boa correlação entre as faixas e os percentuais de complexos com o arranjo *out* favorável. Outra observação importante é que, sendo o anel C e D mais hidrofóbico, este favorece fortemente o arranjo *out*. Já o estriol apresentou a menor faixa de *log P* e é aquele que menos favoreceu o arranjo *out*, para apenas 50% das estruturas. Tais resultados nos permite afirmar que, quanto mais hidrofóbico for o anel C e D mais o arranjo *out* é preferido, como resultado da maior interação com a cavidade hidrofóbica da CD.

#### 4.2.5 - Ciclodextrina 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD como melhor proposta: Explicação.

As análises, desenvolvidas até aqui, não foram suficientes para justificar a razão da grande estabilidade para os complexos de inclusão formados entre os esteróides com a CD8 (2,6-di-O-acetil $\beta$ CD) no arranjo *out*, perante todos os outros complexos de inclusão em ambos os arranjos *in* e *out* estudados. Sendo assim, decidimos investigar mais detalhadamente se o aumento de energia causado pela deformação das espécies isoladas (CD e Esteróides) era tão menor neste sistema do que nos demais. Cabe aqui ressaltar que na formação de complexo, tanto o esteróide quanto a CD tendem a sair da sua região de mínimo para encontrar uma região mais favorável para formar tal complexo.

O cálculo da entalpia para o esteróide isolado, na geometria que se encontra no complexo de inclusão, foi na direção esperada, já a entalpia do CD8 diminuiu. Isto, significa que a entrada do grupo mais volumoso (arranjo *out*) na cavidade da CD, levou a estrutura da CD8 a um mínimo, supostamente, global, para um outro mínimo mais estável. Essa foi provavelmente a razão de tal estabilidade superior.

Sendo assim, tal fato resultou numa nova pesquisa de mínimo global para a CD8 e seus complexos de inclusão com cada esteróide. Tendo feito os cálculos a entalpia de inclusão do complexo que estava em torno de  $-55 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , passou a  $-17,07$  com o Estradiol,  $-15,84$  com a Estrona,  $-15,44$  com o Estriol, e finalmente  $-13,05$  com o Etinilestradiol, resultados estes que equipararam a CD8 aos valores médios apontados pelas demais CDs investigadas neste trabalho. Como pode ser notado na figura 4.27.



**Figura 4.27** - Energias de Inclusão ( $\Delta_I H$ ) calculadas nos arranjos *in* e *out*, após correção da estrutura de mínimo para a 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD, (CD(8)).

De um modo geral, os resultados apresentados na figura 4.27 mostram o  $\Delta_I H$  num intervalo entre 0 e -28 kcal/mol, com arranjos *in* e *out*. Numa análise mais minuciosa da figura 4.27, é possível notar que não há uma CD preferencial para todos os esteróides estudados neste trabalho, há apenas pequenos grupos para cada um dos esteróides, como por exemplo, nitidamente a CD1 prefere com o Estradiol, Etenilestradiol e a Estrona o arranjo *out*. A CD5 se destaca com o Estradiol e a Estrona também para o arranjo *out*. Já a CD6 se destaca com o Estradiol e o Estriol, embora com o arranjo *in*. E finalmente, um grupo um pouco maior de CDs para o Estriol e a Estrona.

## CAPITULO 5

### CONCLUSÕES

- ✓ De modo geral, o método PM3 aparece como o melhor método na descrição das coordenadas, ou seja, das geometrias do estado fundamental, já o AM1 é o melhor na descrição dos centróides para ambos os sistemas com CDs.
- ✓ Os resultados obtidos fornecem suporte e confiabilidade no que diz respeito à utilização do método semiempírico PM3 em cálculos estruturais com complexos de inclusão a base de CD, mesmo não reproduzindo os valores experimentais para as propriedades termodinâmicas calculadas para a reação de complexação CD/convidado.
- ✓ Este trabalho conclui, ao estudar a distância entre os centróides que, em geral, o PM6 erra sistematicamente, colocando o convidado mais para o interior da cavidade, enquanto o RM1 erra sistematicamente na direção oposta.
- ✓ Os cálculos com o método PM3 como o melhor método na descrição estrutural dos complexos com os esteróides sugerem que, no geral, o arranjo estrutural energeticamente mais favorável corresponde ao arranjo *out*.
- ✓ Os cálculos da energia de inclusão, juntamente com cálculos de  $\log P$  sugerem que, quanto mais hidrofóbico os substituintes nos anéis C e D dos esteróides, mais o arranjo *out* é favorecido na complexação.

- ✓ A análise das interações mais significativas para a estabilidade dos complexos mostra que, as LHs e as interações entre os dipolos moleculares têm uma contribuição pequena para a estabilização dos complexos.
- ✓ Não foi possível apontar uma única CD com mais afinidade pelos esteróides investigados, sendo, de modo geral, pequenos grupos de CDs, mais promissoras que outras. Os grupos são diferentes para cada esteróide estudado neste trabalho.

## CAPITULO 6

### PERPECTIVAS FUTURAS

- ✓ Proceder a avaliação dos métodos *ab initio* e DFT na previsão das estruturas de complexos de inclusão CD/convidado. Investigando a influência do aumento do conjunto de base e a introdução de correlação eletrônica;
- ✓ Proceder a avaliação dos métodos híbridos: orbital molecular *ab initio* e orbital molecular semiempírico (OM/OM) na previsão das estruturas de complexos de inclusão CD/convidado.
- ✓ Desenvolver uma metodologia mais eficiente para a determinação do mínimo global nos sistemas CD/convidado.
- ✓ Investigar utilizando métodos semiempíricos, *ab initio* e DFT os complexos de inclusão:  $\gamma$ -CD/esteróides.
- ✓ Investigar as interações por transferência de cargas nos complexos CD/esteróides.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BILA, D. M., DEZOTTI, M., Quim. Nova, Vol. 30, No. 3, 651-666, 2007.
- [2] CASTRO, C. M. B., vol. 7 (1,2), 2002.
- [3] DESBROW, C.; Routledge, E. J.; Brighty, G. C.; Sumpter, J. P.; Waldock, M.; Environ. Sci. Technol., 32, 1998, 1549.
- [4] TERNES, T. A., STUMPF, M., MUELLER, J., HABERER, K., WILKEN, R. D., SERVOS, M., The Science of the Total Environment, 225, 1999, 81-90.
- [5] KOLPIN, D.W., FURLONG, E. T., MEYER, M. T., THURMAN, E. M., ZAUGG, S. D., BARBER, L. B., BUXTON, H. T., Environmental Science Technology, 36 (6), 2002, 1202-1221.
- [6] PAWLOWSKI, A., TERNES, T. A.; BONERZ, M., KLUCZKA, T., Van der BURG, B., NAU, H., ERDINGER, L., BRAUNBECK, T., Toxicol. Sci. 75, 2003, 57.
- [7] JOBLING, S., NOLAN, M., TYLER, C. R., BRIGHTY, G., SUMPTER, J. P., Environ. Sci. Technol., 32, 1998, 2498.
- [8] GHISELLI, G., JARDIM, W. F., Quim. Nova, Vol. 30, No. 3, 2007, 695-706.
- [9] SODRÉ, F. F., MONTAGNER, C. C., LOCATELLI, M. A. F., JARDIM, W. F. J., Braz. Soc. Ecotoxicol., v. 2, n. 2, 2007, 187-196.
- [10] RANG & DALE, Farmacologia, 6ª edição, editora Elsevier, Rio de Janeiro, 2007, pg 447.
- [11] BILA, D. M., DEZOTTI, M., Quim. Nova, Vol. 30, No. 3, 651-666, 2007.
- [12] HEBERER, T., Toxicol. Lett. 2002, 131, 5.
- [13] LABADIE, P., CUNDY, A. B., STONE, K., ANDREWS, M., VALBONESI, S., HILL, E. M., Environ. Sci. Technol., 41, 2007, 4299-4304

- [14] VALERO, M., COSTA, S. M.B., SANTOS, M. A., Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 132, 2000 67–74.
- [15] STUMPF, M.; TERNES, T. A.; WILKEN, R.; RODRIGUES, S. V.; BAUMANN, W.; Sci. Total Environ. 225, 1999, 135.
- [16] OLIVEIRA, F. C., SOBRINHO, N. M. B. E. A., MAZUR, N., Revista Brasileira de Ciência do Solo, 27, 2003, 171.
- [17] TERNES, T. A., Water Res., 32, 1998, 3245].
- [18] REIS, T. C., Tese de Doutorado, ESALQ, USP, 2002.
- [19] LOFTSSON, T., BREWSTER, M.E., J. Pharm. Sci., 85, 1996, 1017.
- [20] WANG, X.J., BRUSSEAU, M.L., Environ. Sci. Technol., 29, 1995, 2632.
- [21] KATRITZKY, A.R., FARA, D.C., YANG, H., KARELSON, M., SUZUKI, T., SOLOV'EV, V.P., VARNEK, A., J. Chem. Inf. Comput. Sci., 44, 2004, 529.
- [22] LIU, L., GUO, Q. –X., J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 50, 2004, 95.
- [23] GEORG, H.C., COUTINHO, K., CANUTO, S., Chem. Phys. Lett., 413, 2005, 16.
- [24] BETZE, C., SAENGER, W., HINGERTY, B. E., BROWN. G. M., Journal of American Chemical Society, 106, 1984, 7545-7557].
- [25] NELLES, G., WEISSER, M., BACK, R., WOHLFART, P., WENZ, G., MITTLER-NEHER, S., Journal of American Chemical Society, 118, 1996, 5039-5046.
- [26] CONNORS, K. A., Chemical Review, 97, 1997 1325-1357.
- [27] UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. Chemical Review, 98, 1998, 2045-2076.
- [28] BRITTO, M., A. F. O., NASCIMENTO JR., C. S., SANTOS, H. F., Quim. Nova, 27 (6), 2004, 882-888.
- [29] FERNANDES, J. A., LIMA, S., BRAGA, S. S., RIBEIRO-CLARO, P., RODRIGUEZ-BORGES, J. E., TEIXEIRA, PILLINGER, P., TEIXEIRA-DIAS, J. J. C., GONÇALVES. I. S., Journal of Organometallic Chemistry, 690, 2005, 4801–4808.

- [30] KARATHANOS, V. T., MOURTZINOS, I., YANNAKOPOULOU, K., ANDRIKOPOULOS, N. K., *Food Chemistry*, 101, 2007, 652–658.
- [31] PINJARI, P. V., JOSHI, K. A., GEJJI, S. P., *Journal of Physical Chemistry A*, 111, 2007, 13583-13589.
- [32] SZEJTLI, J., *Chemical Review*, 98, 1998, 1743.
- [33] HIDEKI OHTSUKI, KANNA KAMEI, TAKUYA NAGATA, TATSUYUKI YAMAMOTO, YOSHIHISA MATSUI, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 50, 2004, 25–30.
- [34] XIANHONG WEN, ZIYANG LIU, TIANQIANG ZHU, MIAOQIN ZHU, KEZHI JIANG, A AND QIAOQIAO HUANG, *Bioorganic Chemistry*, 32, 2004, 223–233.
- [35] YU LIU, CHANG-CHENG YOU, TAKEHIKO WADA, YOSHIHISA INOUE, *Tetrahedron Letters*, 41, 2000, 6869-6873.
- [36] YU LIU, GUO-SONG CHEN, YONG CHEN, DONG-XU CAO, ZHI-QIANG GE, YING-JIN YUAN, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 2004, 5767–5775.
- [37] BABOOTA, S., AGARWAL, S. P., *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 51, 2005, 219–224.
- [38] LEI LIU, QING-XIANG GUO, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 50, 2004, 95–103.
- [39] LAMBERTI, V. E., A hand-On introduction to molecular dynamics, *Journal of Chemical Education*. V. 79, n. 5, 2002, p. 601-606.
- [40] ESTRADA, E., PERDOMO-LOPEZ, I., TORRES-LABANDEIRA, J. J., *Journal of Organic Chemistry*, 65, 2000, 8510-8517.
- [41] BODOR, N., BUCHWALD, P., *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 44, 2002, 9–14.

- [42] BANERJEE, A., SENGUPTA, B., CHAUDHURI, S., BASU, K., SENGUPTA, P. K., *Journal of Molecular Structure*, 794, 2006, 181–189.
- [43] K. B. LIPKOWITZ, *Chemical Review*, 98, (1998), 1829.
- [44] LEI LIU, KE-SHENG SONG, XIAO-SONG LI, QING-XIANG GUO, *Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 40, 2001, 35–39.
- [45] HAPIOT, F., TILLOY, S., MONFLIER, E., *Chemical Reviews*, 106, (3), 2006.
- [46] SNOR, W., LIEDL, E., WEISS-GREILER, P., KARPFEN, A., VIERNSTEIN, H., WOLSCHANN P., *Chemical Physics Letters*, 441, 2007, 159–162.
- [47] EL-BARGHOUTHI, M.I., JAIME, C., AL-SAKHEN, N.A., ISSA, A.A., ABDOH, A.A., AL OMARI, M.M., BADWANC, A.A., ZUGHUL, M.B., *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 853, 2008, 45–52.
- [48] K. B. LIPKOWITZ, *Chemical Review*, 98, 1998, 1829.
- [49] AVAKYAN, V. G., NAZAROV, V. B., ALFIMOV, M. V., BAGATUR'YANTS, A. A., *Russian Chemical Bulletin*, 48 (11), 1999.
- [50] CASTRO, R., BERARDI, M.J., CORDOVA, E., DE OLZA, M.O., KAIFER, A.E, EVANSECK, J.D., *Journal of American Chemical Society*, 118, 1996, 10257.
- [51] AVAKYAN, V. G., NAZAROV, V. B., ALFIMOV, M. V., BAGATUR'YANTS, A. A., *Russian Chemical Bulletin*, 48 (10), 1999.
- [52] XIAO-SONG LI, LEI LIU, TING-WEI MU, QING-XIANG GUO, *Monatshefte fur Chemie Chemical Monthly*, 131, 2000, 849-855].
- [53] LEI LIU, QING-XIANG GUO, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 50, 2004, 95–103.
- [54] RAFATI, A.A., HASHEMIANZADEH, S.M., NOJINI, Z.B., SAFARPOUR, M.A., *Journal of Molecular Liquids*, 135, 2007, 153–157.

- [55] CAO, Y., XIAO, X., LU, R., GUO, Q., Journal of Molecular Structure, 660, 2003, 73–80.
- [56] RAFATI, A.A., HASHEMIANZADEH, S.M., NOJINI, Z.B., SAFARPOUR, M.A., Journal of Molecular Liquids, 13, 2008, 13–17.
- [57] JASON W. MINNS, ARSHAD KHAN, Journal of Physical Chemistry A, 106, 2002, 6421-6425.
- [58] Yujuan Cao, Xiaohua Xiao, Runhua Lu, Qingxiang Guo, Journal of Molecular Structure, 660, 2003, 73–80.
- [59] NAZAN OCAK ISKELELI, HASAN KARABIYIK, CIGDEM ALBAYRAK, HANDE PETEK, ERBIL AGAR, Structural Chemistry, 17, 2006, 393–399.
- [60] CHUNLI YAN, ZHILONG XIU, XIAOHUI LI, HU TENG, CE HǎO, Journal of Inclusion Phenomenon Macrocyclic Chemistry, 58, 2007, 337–344.
- [61] LEI LIU, KE-SHENG SONG, XIAO-SONG LI, QING-XIANG GUO, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 40, 2001, 35–39.
- [62] DEWAR, M. J. S.; E THIEL, W., J. Am. Chem. Soc., 99, 1977, 4899.
- [63] DEWAR, M. J. S., STEWART, J.J.P., ZOEBISH, E.G., HEALY, E.F., Journal of American Chemical Society, 107, 1985, 3902.
- [64] STEWART, J. J. P., J. Comp. Chem., 10, 1989, 209.
- [65] REPASKY, M. P., CHANDRASEKHAR, J., JORGENSEN, W.L., J. Comp. Chem., 23, 2002, 1601-1622.
- [66] ROCHA, G. B., FREIRE R. O., SIMAS A. M., STEWART J. J. P., J Comp Chem, 27, 2006, 1101–1111.
- [67] STEWART, J. J. P., Journal of Molecular Modelling, 13, 2007, 1173-1213.
- [68] SVENSSON, M., HUMBEL, S., FROESE, R. D. J., MATSUBARA, T., SIEBER, S., MOROKUMA, K., J. Phys. Chem. 100, 1996, 19357-19363.

- [69] STEWART, J. J., Intern. J. Quant. Chem., 58, 1996, 113.
- [70] ANIKIN, N.A., ANISIMOV, V.M., BUGAENKO, V.L., BOBRIKOV E, V.V., ANDREYEV, A.M., J. Chem. Phys., 121, 2004, 1266.
- [71] PIRES, M. M., DETURI, V. F., J. Chem. Theory Comput., 3 (3), 1073–1082, 2007.
- [72] DEWAR, M. J. S., J. Phys. Chem. 89, 1985, 2145.
- [73] STEWART, J. J., Semiempirical Molecular Orbitals Methods, in Reviews in Computational Chemistry, Ed. K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd, VCH Publishing, New York, 1, 1990.
- [74] DEWAR, M. J. S., THIEL, W., J. Am. Chem. Soc., 99, 1977, 4899.
- [75] BROWN, S. B., DEWAR, M. J. S., FORD, G. P., NELSON D. J., RZEPA, H. S., J. Am. Chem. Soc., 100, 1978, 7832.
- [76] THIEL, W., Perspectives on semi-empirical molecular theory, Advances in Chemical Physics, Vol. XCIII, John Wiley, 1996.
- [77] THIEL, W., Perspectives on semi-empirical molecular theory, Advances in Chemical Physics, Vol. XCIII, John Wiley, 1996.
- [78] ROCHA, G. B., ALFREDO, S. M., Métodos semiempíricos em química quântica: formalismo, novos desenvolvimentos, aplicações recentes e perspectivas. Departamento de Química- UFPB, Campus I- João Pessoa-PB. Departamento de Química – UFPE, Cid Universitária – Recife- PE.
- [79] FREIRE, R. O., Modelo Sparcle: Novos avanços para o estudo químico-quântico de complexos lantanídeos, Tese de Doutorado, 2007.
- [80] ALLEN, F. H., Acta Cryst. 2002, B58, 380-388.
- [81] MOPAC2007, <http://openmopac.net/Downloads/Downloads.html>.
- [82] UEKAMA, K., HIRAYAMA, F., IRIE, T., Chemical Review, 98, 5, 1998.
- [83] Fujitsu Limited. (2000-2003). CaChe Worksystem Pro (computer-aided

molecular design (CAMD) modeling tool) version 6.01. <http://www.cachesoftware.com/>

- [84] M. V. REKHARSKY, Y. INOUE, Chem. Rev., **1998**, 98 (5), 1875-1918 .
- [85] YANEZ, C., BASUALDO, J., JARA-ULLOA, P., SQUELLA, J. A., J. Phys. Org. Chem. 2007; 20: 499–505.
- [86] P. K. ZARZYCKI, H. OHTA, Y. SAITO, K. JINNO, Anal Bioanal Chem (2008) 391:2793–2801.
- [87] SATTELMAYER, K.W., TIRADO-RIVES, J., JORGENSEN, W.L., J. Phys. Chem. A **2006**, 110, 13551-13559].
- [88] L. LIU, Q. GUO, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry **42**: 1–14, 2002.
- [89] SAKURAI, M., KATAGAWA, M., HOSHI, H., INOUE, Y. R. CHUJO: Carbohydr. Res. **198**, 181 (1990)., M. Sakurai, M. Kitagawa, H.Hoshi, Y. Inoue and R. Chujo: Chem. Lett. 895 (1988)].
- [90] HAMAI, S., TAKAHASHI, A., HORI, K., J. Incl. Phenom. 37, 2000, 197.
- [91] MATSUURA, N., TAKENAKA, S., TOKURA, N., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1419, 1977.
- [92] DEMIAN, B.A., Carbohydr. Res. **328**, 635 2000.,
- [93] MILEWSKI, M., URJASZ, W., MACIEJEWSKI, A., AUGUSTYNIAK, W. Pol. J. Chem. 72, 2405 9, 1998.
- [94] TETKO, I. V., GASTEIGER, J., TODESCHINI, R., MAURI, A., LIVINGSTONE, D., ERTL, P., PALYULIN, V. A., RADCHENKO, E. V. ZEFIROV, N. S., MAKARENKO, A. S., TANCHUK, Y. V., PROKOPENKO, V. V., Journal of Computer-Aided Molecular Design, 19, 453–463, 2005.

# **APÊNDICE**

## **Lista de Tabelas**

As estruturas para os complexos de ALFA's e BETA's ciclodextrinas estão apresentadas a partir dos códigos de referência disponíveis no banco de dados cristalográfico do CCSD (*Cambridge Crystallographic Data Base*).

**Tabela 1A: Comparação entre o RMS médio ( $\overline{RMS}$ ) nas coordenadas e centróides de cada complexo em  $\alpha$ -CD's e  $\beta$ -CD's, com o respectivo método utilizado;**

| CD             | $\overline{RMS}_{cx}$ |        |        |        | $\overline{RMS}_{ctr}$ |        |        |        |
|----------------|-----------------------|--------|--------|--------|------------------------|--------|--------|--------|
|                | AM1                   | PM3    | PM6    | RM1    | AM1                    | PM3    | PM6    | RM1    |
| $\alpha$ -CD's | 0,6525                | 0,6091 | 0,9106 | 0,7200 | 0,5609                 | 0,6689 | 0,6013 | 0,6577 |
| $\beta$ -CD's  | 0,7975                | 0,6996 | 1,2918 | 1,0228 | 0,4915                 | 0,5713 | 0,9969 | 0,7050 |

**Tabela 2A: Comparação entre RMS nas coordenadas e os desvios nos centróides (Dctr) de cada complexo com  $\alpha$ -CD's e o respectivo método;**

| <b>MÉTODO</b>              | <b>AM1</b> |           |           |             | <b>PM3</b> |           |           |             | <b>PM6</b> |           |           |             | <b>RM1</b> |           |           |             |
|----------------------------|------------|-----------|-----------|-------------|------------|-----------|-----------|-------------|------------|-----------|-----------|-------------|------------|-----------|-----------|-------------|
| <b><i>Refcode CCSD</i></b> | <b>RMS</b> |           |           | <b>Dctr</b> | <b>RMS</b> |           |           | <b>Dctr</b> | <b>RMS</b> |           |           | <b>Dctr</b> | <b>RMS</b> |           |           | <b>Dctr</b> |
|                            | <b>CD</b>  | <b>CV</b> | <b>CX</b> |             | <b>CD</b>  | <b>CV</b> | <b>CX</b> |             | <b>CD</b>  | <b>CV</b> | <b>CX</b> |             | <b>CD</b>  | <b>CV</b> | <b>CX</b> |             |
| KAFGAZ.a-Cd                | 0,9243     | 0,7712    | 0,9145    | -0,6576     | 0,6430     | 0,8645    | 0,6606    | 0,6517      | 0,7893     | 1,4245    | 0,8485    | 1,2716      | 0,5625     | 0,6248    | 0,5670    | -0,4757     |
| BUDKEQ.a-Cd                | 0,8322     | 0,6522    | 0,8198    | -0,3717     | 0,6137     | 0,5839    | 0,6115    | -0,4038     | 1,0821     | 1,1243    | 1,0854    | -0,4668     | 0,9942     | 1,3107    | 1,0220    | -1,1228     |
| JEJXAX.a-Cd                | 0,6228     | 0,8735    | 0,6509    | -0,4749     | 0,5212     | 0,7860    | 0,5520    | 0,7490      | 1,1479     | 1,1275    | 1,1460    | 0,6551      | 0,3944     | 0,3368    | 0,3892    | -0,2112     |
| ACDPRO.a-CD                | 0,6158     | 0,4194    | 0,6002    | -0,2888     | 0,2359     | 0,5082    | 0,2731    | 0,5824      | 0,4705     | 0,6561    | 0,4908    | 0,3353      | 0,6348     | 0,5261    | 0,6255    | -0,1860     |
| BAJJAX.a-CD                | 0,7473     | 1,9969    | 0,9494    | -1,0285     | 0,5117     | 0,7778    | 0,5442    | -0,3669     | 1,6348     | 1,8227    | 1,6545    | 0,3122      | 1,4261     | 1,7530    | 1,4621    | -1,1043     |
| CHAIPL.a-CD                | 0,5413     | 0,3986    | 0,5296    | -0,7411     | 0,5097     | 1,2473    | 0,6173    | 1,6205      | 0,9268     | 1,0660    | 0,9407    | 0,4392      | 0,5723     | 0,4831    | 0,5645    | -0,2082     |
| GEVTOQ.a-CD                | 0,4846     | 0,4992    | 0,4853    | 0,4280      | 0,6724     | 0,9270    | 0,6860    | -0,2299     | 0,7017     | 0,8212    | 0,7076    | -0,0346     | 0,5187     | 0,7313    | 0,5302    | 0,2386      |
| JUMYUL.a-CD                | 0,4837     | 0,8341    | 0,5264    | -0,2570     | 0,8412     | 1,0175    | 0,8592    | -0,0109     | 0,9916     | 1,3231    | 1,0272    | 0,2108      | 0,2938     | 1,3858    | 0,5078    | -0,4524     |
| PUPTEZ.a-CD                | 0,5011     | 0,6622    | 0,5171    | 0,2617      | 0,3566     | 0,8247    | 0,4186    | 0,7187      | 0,3698     | 0,6021    | 0,3954    | 1,1140      | 0,5672     | 0,5589    | 0,5665    | -0,1807     |
| QENTOT.a-CD                | 0,4945     | 0,5953    | 0,5299    | -0,0603     | 0,4420     | 0,6709    | 0,5285    | -0,0189     | 0,5710     | 1,1497    | 0,8090    | -0,2830     | 0,9166     | 1,4708    | 1,1298    | -0,2357     |
| WEXKOZ.a-CD                | 0,7974     | 0,3964    | 0,7688    | -0,9488     | 0,5855     | 0,6786    | 0,5948    | 0,9395      | 0,5840     | 0,6520    | 0,5907    | 0,2656      | 0,6100     | 0,7300    | 0,6222    | -1,1385     |
| ZASYOH.a-CD                | 0,3930     | 0,6212    | 0,4178    | 0,0460      | 0,6201     | 0,4739    | 0,6088    | 0,0403      | 1,5493     | 1,4009    | 1,5370    | 0,5132      | 0,4437     | 0,9061    | 0,5011    | -1,0169     |
| ZEJDEX.a-CD                | 0,8139     | 0,2109    | 0,7724    | -0,6165     | 1,0163     | 0,2397    | 0,9639    | 0,3361      | 0,6369     | 0,1974    | 0,6055    | -0,5769     | 0,9135     | 0,3748    | 0,8721    | -0,3386     |

**Tabela 3A: Comparação entre RMS nas coordenadas e os desvios nos centróides de cada complexo com  $\beta$ -CD's e o respectivo método utilizado;**

| MÉTODO          | AM1    |        |        |         | PM3    |        |        |         | PM6    |        |        |         | RM1    |        |        |         |
|-----------------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|
| Refcode<br>CCSD | RMS    |        |        | Dctr    | RMS    |        |        | Dctr    | RMS    |        |        | Dctr    | RMS    |        |        | Dctr    |
|                 | CD     | CV     | CX     |         | CD     | CV     | CX     |         | CD     | CV     | CX     |         | CD     | CV     | CX     |         |
| BIFGIH.bCdF     | 1,5667 | 0,1473 | 1,4976 | -0,5417 | 1,0791 | 1,1872 | 1,0889 | -1,9461 | 1,9293 | 0,3322 | 1,8461 | 0,2218  | 0,7920 | 0,1375 | 0,7579 | -0,6042 |
| CETKUL.bCdF     | 0,1232 | 0,1174 | 0,1225 | 0,0330  | 1,0471 | 1,2424 | 1,0757 | -0,0394 | 1,0355 | 1,9751 | 1,2068 | 1,7801  | 0,8861 | 1,3147 | 0,9557 | -0,4222 |
| EKOGOA.bCdF     | 1,1238 | 0,1937 | 1,0777 | 0,0144  | 0,7149 | 0,7889 | 0,7213 | -0,3111 | 1,5615 | 0,0903 | 1,4955 | 0,3782  | 0,8968 | 0,2017 | 0,8608 | -0,3716 |
| RONWOG.bCdF     | 0,5107 | 0,6570 | 0,5329 | 0,5904  | 0,5022 | 0,5437 | 0,5080 | -0,2336 | 1,6484 | 2,2063 | 1,7347 | 0,0359  | 0,5214 | 0,7750 | 0,5626 | 0,0243  |
| WAGHAN.bCdF     | 0,6405 | 0,4255 | 0,6224 | -0,0647 | 0,6605 | 1,1516 | 0,7247 | -0,0283 | 1,0592 | 2,2117 | 1,2243 | 3,0169  | 0,9196 | 0,8993 | 0,9176 | -0,9087 |
| WEZSOK.bCdF     | 1,2696 | 1,0095 | 1,2401 | -0,3774 | 0,8726 | 0,6923 | 0,8522 | -0,6768 | 1,0706 | 1,6444 | 1,1580 | -0,2699 | 1,4348 | 0,7225 | 1,3662 | -1,9045 |
| ZIFQOU.bCdF     | 0,3454 | 0,2222 | 0,3322 | 0,0235  | 0,7937 | 0,8698 | 0,8039 | 0,0838  | 1,5214 | 1,2139 | 1,4854 | -0,0850 | 0,3826 | 0,6493 | 0,4264 | -0,5995 |
| ARUXOA.b_CD     | 2,1221 | 2,0988 | 2,1209 | -0,8233 | 1,3550 | 1,0157 | 1,3396 | -1,3767 | 2,4315 | 2,0683 | 2,4141 | -0,8114 | 1,5813 | 1,1400 | 1,5616 | -0,6078 |
| BISTAY.b_CD     | 0,6240 | 0,6569 | 0,6280 | 0,5165  | 1,3553 | 1,3605 | 1,3559 | 0,6950  | 1,0021 | 1,2552 | 1,0357 | 0,0981  | 0,9411 | 0,3630 | 0,8919 | -0,9712 |
| DEBGO.b_CD      | 0,2136 | 0,1848 | 0,2110 | -0,0019 | 0,6559 | 1,0503 | 0,7044 | -0,1367 | 1,6669 | 1,4112 | 1,6435 | -2,3140 | 0,9931 | 0,4221 | 0,9524 | -0,0926 |
| DEWCOY.b_CD     | 0,4087 | 0,5620 | 0,4262 | -0,4172 | 0,5496 | 0,7507 | 0,5724 | 0,1216  | 1,7257 | 1,2854 | 1,6876 | 0,9939  | 1,1392 | 1,2053 | 1,1459 | -0,3351 |
| DIRVOP.b_CD     | 0,5542 | 0,6201 | 0,5632 | -0,8475 | 0,3577 | 0,5773 | 0,3933 | 0,3746  | 0,7544 | 0,7481 | 0,7536 | -0,1305 | 0,3682 | 0,7963 | 0,4477 | -0,8774 |
| GUXZOO.b_CD     | 0,4432 | 1,4136 | 0,6027 | 0,1254  | 0,4717 | 0,8630 | 0,5204 | -0,7194 | 0,8558 | 1,6645 | 0,9597 | 1,7275  | 0,4808 | 1,4893 | 0,6443 | 0,8715  |
| HAHVIW.b_CD     | 0,5781 | 1,4486 | 0,8060 | 0,1275  | 0,6854 | 1,0251 | 0,7574 | -0,1592 | 1,0567 | 1,2366 | 1,0911 | 0,3057  | 1,2779 | 2,0170 | 1,4382 | 0,4142  |
| HEHJEJ.b_CD     | 0,3250 | 0,4330 | 0,3457 | 0,1168  | 0,5892 | 0,3678 | 0,5579 | -0,2558 | 0,8595 | 0,8044 | 0,8505 | 0,7812  | 0,8664 | 0,8582 | 0,8650 | -0,1984 |
| KUTKOZ.b_CD     | 1,1551 | 1,5283 | 1,1969 | -0,6897 | 0,6404 | 0,5407 | 0,6313 | -0,1229 | 1,7793 | 1,2660 | 1,7356 | -0,6234 | 0,6866 | 1,0012 | 0,7236 | -0,1464 |
| MIFHAK.b_CD     | 1,3770 | 1,3262 | 1,3738 | 0,1909  | 0,9175 | 1,0792 | 0,9286 | 0,5376  | 1,8203 | 1,5598 | 1,8048 | 0,1132  | 1,0887 | 0,8236 | 1,0737 | 0,2926  |
| OKUFOP.b_CD     | 1,5950 | 0,0634 | 1,5195 | 0,6003  | 1,0621 | 0,0454 | 1,0118 | 0,9144  | 1,9321 | 0,0685 | 1,8406 | 0,1316  | 0,9763 | 0,0482 | 0,9302 | 0,2344  |
| PACJEJ.b_CD     | 1,1506 | 1,8252 | 1,4233 | -0,1998 | 0,2552 | 0,2400 | 0,2500 | 0,0684  | 0,9006 | 0,6666 | 0,8264 | 0,0351  | 1,4522 | 1,5733 | 1,4957 | 0,1846  |
| PIJGIY.b_CD     | 0,5688 | 1,3633 | 0,6491 | -1,0430 | 0,6204 | 0,6714 | 0,6238 | -0,3305 | 1,7886 | 2,2545 | 1,8218 | 0,1398  | 2,0940 | 1,5378 | 2,0630 | -0,0619 |
| PIJGOE.b_CD     | 0,5016 | 0,6966 | 0,5215 | 0,1601  | 0,5764 | 0,5024 | 0,5704 | -0,1768 | 1,3414 | 0,9213 | 1,3103 | -0,6656 | 1,0566 | 1,3807 | 1,0886 | -1,1612 |
| POVSIC.b_CD     | 0,5193 | 1,1012 | 0,6185 | 0,3730  | 0,6105 | 0,4306 | 0,5919 | 0,4669  | 1,3844 | 1,2399 | 1,3679 | 0,7117  | 1,2686 | 0,7279 | 1,2166 | -1,3812 |
| XEGTAF.b_CD     | 0,0016 | 0,0025 | 0,0019 | 0,0002  | 0,3839 | 1,1679 | 0,6684 | 0,1359  | 1,4551 | 2,2140 | 1,6741 | 0,9844  | 2,6865 | 3,1985 | 2,8212 | -1,1316 |
| YIYSIL.b_CD     | 0,7659 | 1,3991 | 0,8580 | -1,1343 | 0,4464 | 0,6128 | 0,4675 | -0,4372 | 0,7718 | 1,2754 | 0,8415 | -0,2620 | 0,8048 | 0,4215 | 0,7722 | -0,7250 |
| YIYSOO.b_CD     | 0,7601 | 1,2272 | 0,8270 | -0,7202 | 0,4043 | 0,5193 | 0,4190 | -0,2824 | 1,1077 | 0,7820 | 1,0754 | -0,6231 | 0,4863 | 0,6363 | 0,5058 | -0,3377 |
| AGAZUD.b_CD     | 0,7566 | 0,6170 | 0,7361 | -0,3038 | 0,1770 | 0,3017 | 0,2022 | 0,1864  | 0,8158 | 1,3675 | 0,9265 | 0,8671  | 0,7023 | 0,9488 | 0,7472 | -0,0066 |
| BEGWEQ.b_CD     | 0,5108 | 0,8079 | 0,6945 | 0,4605  | 0,3939 | 0,4354 | 0,4179 | -0,0447 | 0,3496 | 0,2603 | 0,3024 | 0,0222  | 0,7058 | 1,0111 | 0,8913 | -0,0198 |
| HAHVES.b_CD     | 0,4173 | 0,4053 | 0,4105 | 0,1385  | 0,6229 | 0,9406 | 0,8185 | -0,2267 | 0,3514 | 0,6479 | 0,5400 | 0,1548  | 0,5686 | 0,5516 | 0,5590 | -0,5592 |
| XUHTID.b_CD     | 0,6284 | 1,4150 | 1,1678 | 0,1975  | 0,5184 | 0,8133 | 0,7109 | 0,1361  | 0,7873 | 0,8200 | 0,8072 | 1,4028  | 0,6754 | 1,1374 | 0,9803 | -0,2372 |

**Tabela 4A** - Energias de Inclusão ( $\Delta_i H$ ) calculadas nos arranjos *in* e *out*, para os complexos de inclusão formados, com os valores corrigidos para a CD8.

| Ciclodextrina                | Esteróide       | $\Delta_i H(\text{Kcal.mol}^{-1})$ |        |
|------------------------------|-----------------|------------------------------------|--------|
|                              |                 | arranjo                            |        |
|                              |                 | in                                 | out    |
| 2-OHetil_C2                  | ESTRADIOL       | -22,11                             | -25,55 |
|                              | ESTRONA         | -15,08                             | -22,56 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -9,85                              | -27,06 |
|                              | ESTRIOL         | -16,77                             | -20,85 |
| 2-OHetil_C6                  | ESTRADIOL       | -11,91                             | -12,64 |
|                              | ESTRONA         | -7,88                              | -16,38 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -13,41                             | -14,91 |
|                              | ESTRIOL         | -9,39                              | -11,47 |
| 3-OHpropil-C2                | ESTRADIOL       | -19,49                             | -17,94 |
|                              | ESTRONA         | -10,10                             | -15,06 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -19,72                             | -6,83  |
|                              | ESTRIOL         | -14,34                             | -10,05 |
| 3-OHpropil-C6                | ESTRADIOL       | -3,81                              | -10,76 |
|                              | ESTRONA         | -1,74                              | -5,36  |
|                              | ETINILESTRADIOL | -12,63                             | -14,58 |
|                              | ESTRIOL         | -8,66                              | -1,60  |
| 3-mono-O-metil $\beta$ CD    | ESTRADIOL       | -17,40                             | -22,78 |
|                              | ESTRONA         | -17,06                             | -21,37 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -15,98                             | -12,69 |
|                              | ESTRIOL         | -19,02                             | -20,01 |
| 2-OHpropil_C2                | ESTRADIOL       | -23,97                             | -13,64 |
|                              | ESTRONA         | -10,22                             | -11,28 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -11,29                             | -6,18  |
|                              | ESTRIOL         | -21,35                             | -15,94 |
| 2-OHpropil_C6                | ESTRADIOL       | -16,74                             | -16,91 |
|                              | ESTRONA         | -14,28                             | -19,31 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -16,13                             | -17,25 |
|                              | ESTRIOL         | -14,88                             | -17,85 |
| 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD   | ESTRADIOL       | -16,67                             | -17,07 |
|                              | ESTRONA         | -14,95                             | -15,84 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -12,44                             | -15,44 |
|                              | ESTRIOL         | -12,35                             | -13,05 |
| 2,6di-O-propanoil $\beta$ CD | ESTRADIOL       | -12,91                             | -12,49 |
|                              | ESTRONA         | -8,05                              | -17,23 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -13,08                             | -18,03 |
|                              | ESTRIOL         | -10,07                             | -7,35  |
|                              | ESTRADIOL       | -12,00                             | -14,44 |

|                             |                 |        |        |
|-----------------------------|-----------------|--------|--------|
| 2,6,3tri-O-metil $\beta$ CD | ESTRONA         | -8,82  | -14,28 |
|                             | ETINILESTRADIOL | -8,36  | -14,61 |
|                             | ESTRIOL         | -12,90 | -17,50 |
| 2,6-di-O-etil $\beta$ CD    | ESTRADIOL       | -20,34 | -13,01 |
|                             | ESTRONA         | -17,32 | -21,74 |
|                             | ETINILESTRADIOL | -16,52 | -17,92 |
| 2,6-di-O-metil $\beta$ CD   | ESTRIOL         | -20,54 | -2,66  |
|                             | ESTRADIOL       | -18,89 | -15,32 |
|                             | ESTRONA         | -20,44 | -17,57 |
| $\beta$ CD                  | ETINILESTRADIOL | -18,41 | -16,53 |
|                             | ESTRIOL         | -14,19 | -13,43 |
|                             | ESTRADIOL       | -14,81 | -18,18 |
| triptofano- $\beta$ CD      | ESTRONA         | -1,01  | -14,16 |
|                             | ETINILESTRADIOL | -11,42 | -10,76 |
|                             | ESTRIOL         | -14,56 | -15,03 |
| triptofano- $\beta$ CD      | ESTRADIOL       | -13,49 | -20,56 |
|                             | ESTRONA         | -18,53 | -19,13 |
|                             | ETINILESTRADIOL | -13,81 | -19,36 |
|                             | ESTRIOL         | -13,35 | -9,56  |

**Tabela 5A** - Energias da Interação dipolo-dipolo ( $E_{\text{dip-dip}}$ ) calculadas para as configurações *in* e *out* dos complexos de inclusão formados entre as ciclodextrinas e os Esteróides estudados.

| Ciclodextrina                | Esteróide       | $E_{\text{dip-dip}}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> ) |         |
|------------------------------|-----------------|------------------------------------------------|---------|
|                              |                 | arranjo                                        |         |
|                              |                 | in                                             | out     |
| 2-OHetil_C2                  | ESTRADIOL       | 0,0688                                         | -2,3336 |
|                              | ESTRONA         | -1,8494                                        | -0,9088 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -0,5888                                        | 0,6382  |
|                              | ESTRIOL         | -1,0937                                        | -1,0858 |
| 2-OHetil_C6                  | ESTRADIOL       | 0,7829                                         | 0,1578  |
|                              | ESTRONA         | 0,0464                                         | -0,2213 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -0,4975                                        | 0,3848  |
|                              | ESTRIOL         | -0,0957                                        | -0,5716 |
| 3-OHpropil-C2                | ESTRADIOL       | -0,0830                                        | -1,6067 |
|                              | ESTRONA         | -1,1252                                        | -1,5242 |
|                              | ETINILESTRADIOL | -1,1469                                        | 0,0286  |
|                              | ESTRIOL         | -0,8273                                        | -0,0336 |
| 3-OHpropil-C6                | ESTRADIOL       | -0,2264                                        | -0,0809 |
|                              | ESTRONA         | 0,2762                                         | -0,2527 |
|                              | ETINILESTRADIOL | 0,3912                                         | -0,2802 |
|                              | ESTRIOL         | 0,3441                                         | 0,1668  |
| 3-mono-O-metil $\beta$ CD    | ESTRADIOL       | 1,8072                                         | 1,7385  |
|                              | ESTRONA         | 2,1984                                         | 1,0072  |
|                              | ETINILESTRADIOL | 0,8312                                         | -0,0435 |
|                              | ESTRIOL         | 1,4495                                         | -0,9793 |
| 2-OHpropil_C2                | ESTRADIOL       | 3,7387                                         | -0,3127 |
|                              | ESTRONA         | -0,5118                                        | -0,5457 |
|                              | ETINILESTRADIOL | 0,1172                                         | -0,4855 |
|                              | ESTRIOL         | -3,3302                                        | -0,9822 |
| 2-OHpropil_C6                | ESTRADIOL       | 0,3167                                         | 0,1517  |
|                              | ESTRONA         | 0,0284                                         | 0,0598  |
|                              | ETINILESTRADIOL | -0,5802                                        | -0,5033 |
|                              | ESTRIOL         | 0,2379                                         | -0,1320 |
| 2,6-di-O-acetil $\beta$ CD   | ESTRADIOL       | 0,3379                                         | 0,5332  |
|                              | ESTRONA         | 0,6396                                         | 0,2837  |
|                              | ETINILESTRADIOL | 0,0225                                         | -0,0297 |
|                              | ESTRIOL         | 1,1089                                         | 0,0606  |
| 2,6di-O-propanoil $\beta$ CD | ESTRADIOL       | -0,7255                                        | -0,1268 |
|                              | ESTRONA         | 0,1557                                         | -0,2512 |
|                              | ETINILESTRADIOL | 0,1636                                         | -0,3461 |
|                              | ESTRIOL         | -0,6694                                        | -0,3199 |
| 2,6,3tri-O-metil $\beta$ CD  | ESTRADIOL       | -0,9360                                        | -1,7239 |
|                              | ESTRONA         | -0,4622                                        | -0,2734 |

|                           |                 |         |         |
|---------------------------|-----------------|---------|---------|
|                           | ETINILESTRADIOL | -1,0762 | -0,8355 |
|                           | ESTRIOL         | 0,8971  | 0,9402  |
| 2,6-di-O-etil $\beta$ CD  | ESTRADIOL       | -1,0748 | -1,3938 |
|                           | ESTRONA         | -1,6962 | 0,0145  |
|                           | ETINILESTRADIOL | -1,1894 | -0,4931 |
|                           | ESTRIOL         | -0,6484 | 1,2403  |
| 2,6-di-O-metil $\beta$ CD | ESTRADIOL       | -1,2129 | -0,1491 |
|                           | ESTRONA         | -4,0843 | 0,9402  |
|                           | ETINILESTRADIOL | -0,9820 | -0,1966 |
|                           | ESTRIOL         | -1,3495 | -0,2692 |
| $\beta$ CD                | ESTRADIOL       | -0,8422 | -1,9312 |
|                           | ESTRONA         | 0,7143  | -0,5512 |
|                           | ETINILESTRADIOL | -2,5643 | 0,1409  |
|                           | ESTRIOL         | -0,2907 | -2,7192 |
| $\beta$ CD-triptofano     | ESTRADIOL       | 0,2801  | -0,2678 |
|                           | ESTRONA         | -0,9886 | -0,6068 |
|                           | ETINILESTRADIOL | -1,1252 | -0,6997 |
|                           | ESTRIOL         | 0,2308  | -1,0124 |